



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97068** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

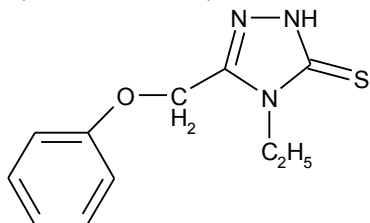
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 10893</p> <p>(22) Дата подання заявки: 06.10.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.02.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2015, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кучерявий Юрій Миколайович (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA), Тржецинський Сергій Дмитрович (UA), Клеванова Вікторія Сергіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Кучерявий Юрій Миколайович, пр. Маяковського, 24-а, к. 34, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Тржецинський Сергій Дмитрович, вул. Грязнова, 75/1, м. Запоріжжя, 69002 (UA), Клеванова Вікторія Сергіївна, вул. Каховська, 28, смт Кушугум, Запорізький р-н, 70450 (UA)</p>
---	--

(54) 5-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4-ЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОН, ЩО ВІЯВЛЯЄ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

5-(Феноксиметил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіон формули:



що виявляє гіпоглікемічну активність.

UA 97068 U

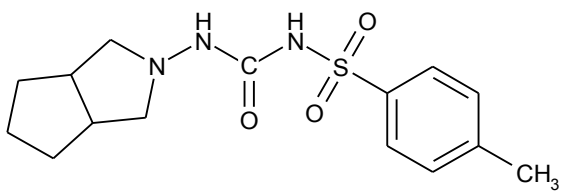
Корисна модель належить до медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, що використовуються для зниження рівня цукру в організмі.

Цукровий діабет 2 типу [E11] - хронічне ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене відносною недостатністю інсуліну внаслідок поєданого впливу різних ендогенних (генетичних) та екзогенних чинників, що призводять до порушення всіх видів обміну речовин, насамперед вуглеводного, ураження судин, нервів, різних органів і тканин. Специфічним обов'язковим проявом захворювання є порушення вуглеводного обміну з прогресуючим наростанням рівня глюкози в крові і глюкозурією. Цукровий діабет - одне з найпоширеніших захворювань з неухильною тенденцією до зростання. За даними ВООЗ, частота його в середньому коливається від 1,5 до 3-4 %, значно зростаючи в розвинутих країнах світу (до 5-6 %). При цьому майже 90 % припадає на хворих із ЦД 2 типу. У структурі ендокринних захворювань ЦД займає близько 60-70 %. Тепер у світі налічується близько 150 мільйонів хворих на діабет, в Україні - до 1 мільйона. Захворюваність вища серед осіб похилого віку. Ураховуючи соціально-економічну й екологічну ситуацію в Україні, вірогідність непередбачуваного зростання ЦД, особливо 2 типу, дуже значна.

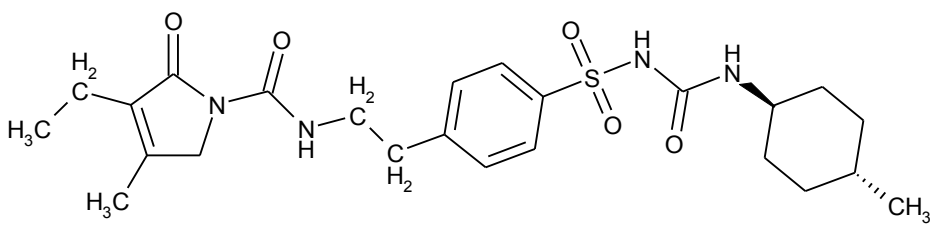
Український фармацевтичний ринок налічує близько 8 груп гіпоглікемічних препаратів для лікування цукрового діабету II типу, зокрема такі як: хлорпропамід, фенформін, піоглатазон та інші.

Але не зважаючи високі показники фармакологічної дії, вищевказані лікарські засоби мають широкий спектр побічних дій: диспептичні явища, жовтяниця, неврологічні розлади, зміни картини крові, алергічні реакції (шкірний висип) тощо.

Найбільш близьким, за хімічною структурою та результатом, аналогом речовини, що заявляється, є гліклазид, що проявляє гіпоглікемічну дію (Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). - Харьков: Торсинг. - Т. 2. - С. 24-25 (1997)) і має формулу:



Проте речовина проявляє недостатньо високу гіпоглікемічну дію. Прототипом для речовини, що заявляється, є глімерірид (Glimerigidum), що виявляє гіпоглікемізуючу дію (Машковский М.Д. Лекарственные средства.-15-е изд., перераб., испр. идоп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С. 561-562. і має формулу:



35

Суттєві ознаки найближчого аналога і корисної моделі, що збігаються, є такі:

- наявність в структурі нітрогенвісного п'ятичленного гетероциклу;
- присутність в молекулах обох сполук шестичленного циклу з вираженими ароматичними властивостями;

40

- в структурі найближчого аналога і винаходу присутні групи C=N;
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1;
- наявність в обох молекулах речовин атому Оксигену;
- наявність в обох молекулах речовин атому Сульфуру.

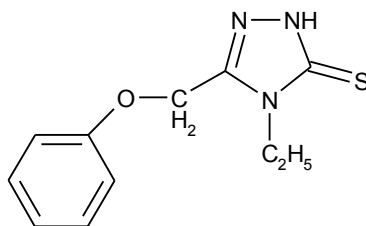
Така структура сполуки забезпечує доступність реактивів для синтезу, більш просту методику отримання, сполука має більші показники гіпоглікемічної активності.

45

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової біологічно активної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряду 1,2,4-тріазолу і яка проявляє високу гіпоглікемічну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 5-(феноксиметил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіон в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу має феноксиметильний радикал, при C₄ атомі ядра 1,2,4-триазолу містить етильний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом Сульфуру і має формулу:

5



Сполуку, що заявляється, отримують внутрішньомолекулярною циклізацією N-етил-2-(2-феноксиацетил)гідразінокарботіоаміду в лужному середовищі.

10 Приклад.

В круглодонну колбу об'ємом 100 мл, обладнану зворотним холодильником, завантажують 2,53 г (0,01 моль) N-етил-2-(2-феноксиацетил)гідразінокарботіо-аміду, 40 мл дистильованої води та 0,6 г (0,015 моль) NaOH у 10 мл води. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 години, охолоджують та нейтралізують 0,86 мл (0,015 молями) кислоти ацетатної, осаді відфільтровують. Вихід складає 76 %. Біла кристалічна речовина з T_{пл} 176-178 °С, малорозчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

15

Знайдено, % С 56,13; Н 5,65; N 18,81; S 13,58. C₁₁H₁₃N₃OS.

Вирахувано, % С 56,15; Н 5,57; N 18,87; S 13,63.

20

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N-групи у циклі при 1475 см⁻¹, -C-S-групи при 676 см⁻¹, ароматичної групи при 1599 см⁻¹, -O-C₆H₅-групи при 1356 см⁻¹, -SH-групи при 2569 см⁻¹.

Можливу гіпоглікемічну активність нової речовини оцінювали за змінами концентрації глюкози крові тварин після її одноразового введення.

25

Як тест-системи були використані щури-самці лінії Wistar, масою 180-200 г, які утримувались в стандартних умовах віварію. Тварини були розділені на групи по 6 піддослідних у кожній (n=6).

Скринінг проводили на тваринах, які протягом тижня отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів, так як виразність цукрознижуючого ефекту препаратів у інтактних тварин також залежить від характеру харчування. Для того, щоб виключити вплив їжі на всмоктування досліджуваної речовини, їх залишали голодними протягом ночі.

30

Речовину, що досліджується, вводили перорально за допомогою зонда у вигляді водного розчину або тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80, у випадку нерозчинності сполуки в воді. Доза кожної сполуки складала 1/10 від її молекулярної маси.

Визначення глюкози в крові проводилось з використанням експрес-аналізатора глюкометра "Gamma mini". Проби крові для аналізу брали із хвостової вени до та через 2, 4, 6, 8 годин після введення речовини.

35

Для проведення експерименту також були сформовані контрольна група тварин, які отримували плацебо - воду дистильовану в еквівалентній кількості, та групу, якій вводили цукрознижуючий препарат, похідне сульфонілсечовини 3 покоління - глімепірид (4 мг/кг), що максимально наближається до нових речовини за структурою.

40

Результати випробувань наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

№ п/п	Назва введеної сполуки	Статистичні параметри	до введення сполуки	через 2 год. після введення сполуки	через 4 год. після введення сполуки	через 6 год. після введення сполуки	через 8 год. після введення сполуки
1	Контроль (вода дистильована)	X±Sx	3,71±0,122	3,51±0,181	3,76±0,237	3,71±0,16	3,56±0,185
		%	100	95,05	100,54	100,54	96,76
2	Глімепірид	X±Sx	3,55±0,147	2,63±0,105	1,56±0,095	1,66±0,102	1,85±0,084
		%	100	74,40	44,56	47,43	52,67
		Δ%	-	-20,56	-55,98	-53,11	-44,09
3	5-(феноксиметил)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіон	X±Sx	4,15±0,084	2,3±0,093	1,56±0,091	1,16±0,033	1,16±0,033
		%	100	55,42	37,75	28,11	28,11
		Δ%	-	-39,63	-62,79	-72,43	-68,65

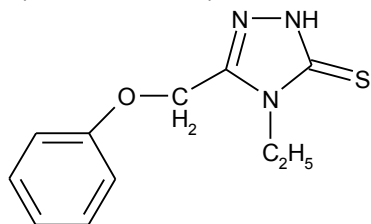
Примітки: X±Sx - середній рівень глюкози до та через 2,4,6,8 годин після введення сполуки, ммоль/л; % - середній рівень глюкози до та через 2,4,6,8 годин після введення сполуки, %; Δ% - різниця в порівнянні з контролем.

З результатів дослідження видно, що 5-(феноксиметил)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіон проявляє більші показники гіпоглікемічної активності.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5-(Феноксиметил)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіон формули:



10 що виявляє гіпоглікемічну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601