



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97633** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**C07D 249/00**  
**A61K 31/41** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

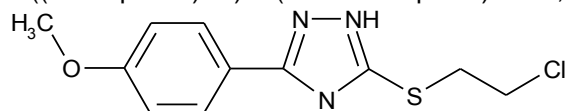
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 10899</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), <b>Самелюк Юрій Геннадійович,</b> бул. Шевченка, 42, кв. 18, м. Запоріжжя, 69001 (UA), <b>Каплаушенко Андрій Григорович,</b> вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA), <b>Тржецинський Сергій Дмитрович,</b> вул. Грязнова, 75/1, м. Запоріжжя, 69002 (UA), <b>Клеванова Вікторія Сергіївна,</b> вул. Каховська, 28, смт Кушугум, Запорізький р-н, 70450 (UA), <b>Юрченко Іван Олексійович,</b> вул. Стешенко, 17, кв. 11, м. Запоріжжя, 69118 (UA)
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>06.10.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.03.2015</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2015, Бюл.№ 6</b>	
<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Самелюк Юрій Геннадійович (UA),</b> <b>Каплаушенко Андрій Григорович (UA),</b> <b>Тржецинський Сергій Дмитрович (UA),</b> <b>Клеванова Вікторія Сергіївна (UA),</b> <b>Юрченко Іван Олексійович (UA)</b>	

**(54) 3-((2-ХЛОРЕТИЛ)ТІО)-5-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ**

**(57)** Реферат:

3-((2-Хлоретил)тіо)-5-(4-метоксибеніл)-1Н-1,2,4-триазол формули:



що проявляє гіпоглікемічну активність.

UA 97633 U



Корисна модель належить до фармації, медицини та ветеринарії, і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу, які проявляють виражену гіпоглікемічну дію.

5 Цукровий діабет - це порушення обміну речовин, при якому не відбувається нормального засвоєння клітинами організму цукру (глюкози) з крові. Суть цього зводиться до одного, найважливішого - у людини хронічно підвищується цукор в крові. Значить, якщо домогтися, щоб цукор не підвищувався, то захворювання якби не буде, точніше, не буде небезпечних наслідків, тобто діабетичних ускладнень.

10 Фармакотерапія цукрового діабету спрямована на посилення секреції інсуліну, зниження інсулінорезистентності при діабеті II типу і заміщення дефіциту інсуліну при діабеті I типу. Пероральні цукрознижуючі засоби є основою терапії цукрового діабету II типу. Вони мають відповідати певним вимогам: гарне сприймання хворими, економна витрата резервів інсуліну, мінімальний ризик розвитку вторинної сульфоніламідорезистентності, попередження розвитку хронічних ускладнень цукрового діабету.

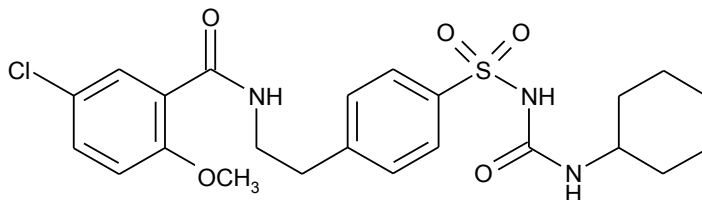
15 Сьогодні на практиці використовуються 5 основних груп пероральних цукрознижуючих засобів. До них належать похідні сульфонілсечовини, нессульфонілсечогінні постпрандіальні секретогени інсуліну, метформін, акарбоза, глітазони. Найбільш визначними препаратами для хворих на цукровий діабет II типу є похідні сульфонілсечовини.

20 На сьогодні є дані, про те, що похідним 1,2,4-триазолу притаманні цукрознижуючі властивості, які властиві нестероїдним протизапальним засобам з виразною цукрознижуючою дією, але перевага їх складається в тому, що вони мають низьку гостру токсичність та майже не призводять до побічної дії.

До списку найбільш популярних синтетичних цукрознижуючих засобів похідних сульфонілсечовини належать гліклазид, глідіазінамід, глібенкламід, глімепірид.

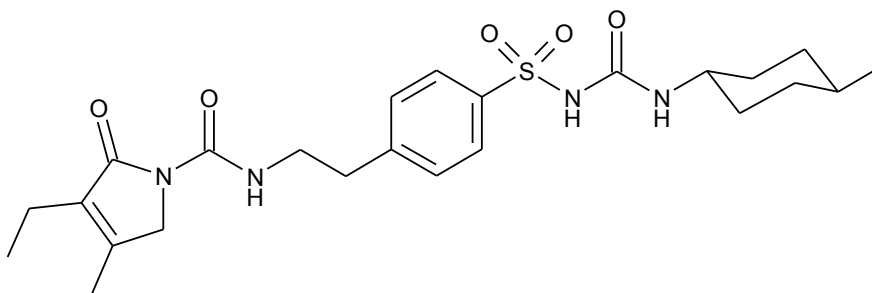
25 Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів: гіпоглікемії, диспепсичних розладів шлунка (в тому числі блювання та діарея), апластичної та гемолітичної анемії, також багатьох видів алергічних реакцій. Крім цього вони мають низьку протипоказань до застосування, таких як гіперчутливість (в тому числі до сульфаніламідних препаратів та до тіазидних діуретичних засобів), порушення функції щитовидної залози, порушення функцій нирок та печінки.

30 Найбільш близьким аналогом речовини, що заявляється, по фармакологічному ефекту є Глібенкламід, що має високу цукрознижуючу активність (Машковський М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 2. - 23 с.), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



35 Даний лікарський засіб має цукрознижуючу дію, однак, даний препарат, протипоказаний хворим, що мають високу чутливість до компонентів глібенкламіду. Також протипоказаний даний препарат хворим з печінковою і нирковою недостатністю.

40 Аналогом для речовини, що заявляється, є Глімепірид, що виявляє цукрознижувальну активність (Машковський М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. -Т. 2. -24 с. (С. 165-168)) і має формулу:



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

- присутність в молекулах обох сполук шестичленного циклу з вираженими ароматичними властивостями;

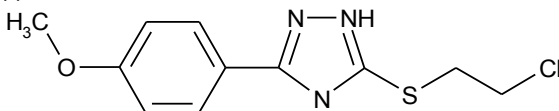
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1.

- присутність карбонільної групи в обох сполуках.

5 Але аналог у порівнянні зі сполукою, що заявляється, виявляє менші показники цукрознижуючої активності.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової малотоксичної та високоефективної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряду 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазолів і має виражену цукрознижуючу дію.

10 Синтезована сполука виділяється тим, що 3-((2-хлоретил)тіо)-5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 4-метоксифенільний замісник, при С<sub>5</sub> атомі ядра 1,2,4-триазолу та етилхлоридний залишок, введення якого в структуру триазолового циклу підвищує цукрознижуючу дію:



15 Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону та розчином етиленхлоргідрину у спиртовому середовищі з подальшим заміщенням гідроксильної групи на хлор в присутності тіонілхлориду.

Приклад.

20 До розчину, утвореного нагріванням суміші 2,69 г (0,01 моль) 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону і 30 мл метанолу додають 0,4 г (0,01 моль) водного розчину натрію гідроксиду та 1,1 мл 1-хлоретанолу (етиленхлоргідрину). Реакційну суміш кип'яють 2 години. Випаровують, перекристалізують з етанолу, після утворення суміш напівпродукту розчиняють у надлишку тіоніл хлориду і кип'яють розчин до візуального потемніння. Розчинник випаровують. Вихід складає 94,3 %. Жовта кристалічна речовина з T<sub>пл</sub> 187-189 °С, мало розчинна у воді, розчинна в

25 органічних розчинниках.  
Знайдено, % С 48,55; Н 4,26; N 15,73; S 11,67. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>OS.

Вирахувано, % С 48,98; Н 4,48; N 15,58; S 11,89.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N-групи у циклі при 1455 см<sup>-1</sup>, -C-S-групи при 672 см<sup>-1</sup>, ароматичної групи при 1568 см<sup>-1</sup>.

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

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

35 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.

40 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.

45 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 (табл.).

Таблиця

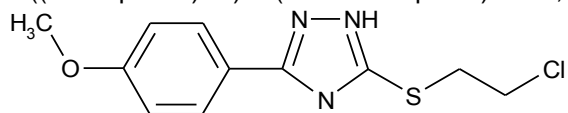
№ п/п	Назва введеної сполуки		до введення сполуки	через 2 год. після введення сполуки	через 4 год. після введення сполуки	через 6 год. після введення сполуки	через 8 год. після введення сполуки
1	Контроль (вода дистильована)	%	100	95,05	100,54	100,54	96,76
2	Глімепірид	%	100	74,40	44,56	47,43	52,67
		Δ %	-	-20,65	-55,98	-53,11	-44,09
3	3-((2-хлоретил)тіо)-5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол	%	100	70,26	55,23	48,37	46,73
		Δ %	-	-24,79	-45,31	-52,17	-50,03

Сполука, що заявляється (табл. 1), проявила гіпоглікемічну активність, знижуючи цукор у крові лабораторних тварин на 50,03 % у порівнянні з контрольною групою лабораторних тварин.

5

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

3-((2-Хлоретил)тіо)-5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол формули:



10 що проявляє гіпоглікемічну активність.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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