



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97631** (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 10891</p> <p>(22) Дата подання заявки: 06.10.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2015, Бюл.№ 6</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) 2-(4-ЕТИЛ-5-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТОНИТРИЛ, ЩО ВІЯВЛЯЄ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

2-(4-Етил-5-(феноксиметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтїо)ацетонїтрил, що виявляє гіпоглікемічну активність.

UA 97631 U

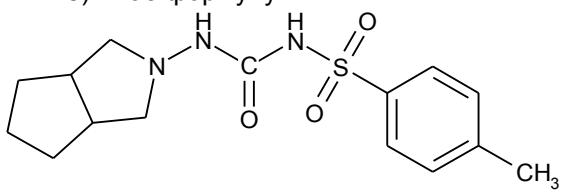
Корисна модель належить до медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу, що використовуються для фармакокорекції підвищеного рівня цукру в організмі.

Цукровий діабет є актуальною медико-соціальною проблемою сучасності, яка за поширеністю і захворюваністю має всі риси епідемії, що охоплює більшість економічно розвинених країн світу. На сьогоднішній день, за даними ВООЗ, у світі вже налічується більше 175 мільйонів хворих, їх кількість неухильно зростає і до 2025 року досягне 300 мільйонів. Тільки за останні 15 років загальна кількість хворих на цукровий діабет збільшилась у 2 рази.

Не виключенням в цьому стала і Україна, фармацевтичний ринок якої налічує близько 8 груп гіпоглікемічних препаратів для лікування цукрового діабету II типу, зокрема таких, як: метформін, троглітазон, міглітол та інші.

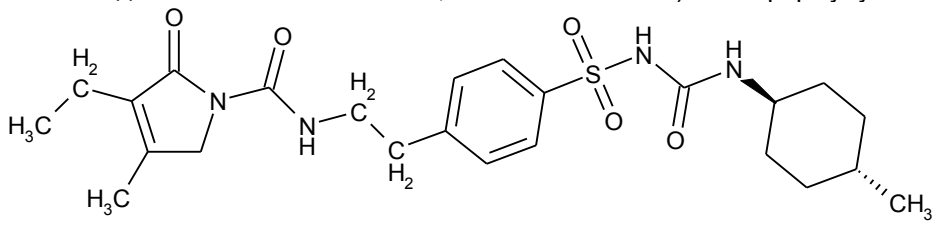
Але не зважаючи на високі показники фармакологічної дії, вищевказані лікарські засоби мають широкий спектр побічних дій: нудота, блювота, слабкість, анорексія, жовтяниця, "металевий" присмак у роті, відсутність апетиту, потемніння сечі, метеоризм, шкірні висипи, тощо.

Близьким, за хімічною структурою та активністю є гліклазид, що проявляє гіпоглікемічну дію (аналог) - (Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). - Харьков: "Торсинг", 1997. - Т. 2. - С. 24-25) і має формулу:



Проте речовина проявляє недостатньо високу гіпоглікемічну дію.

Найближчим аналогом до корисної моделі є глімерірид (Glimepiridum), що виявляє гіпоглікемізуючу дію (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -15-е изд., перераб., испр. изд. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С. 561-562) і має формулу:



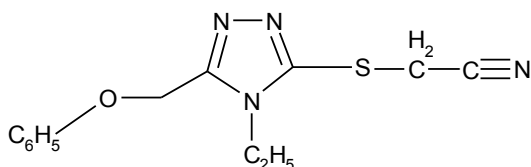
Суттєвими ознаками найближчого аналога і корисної моделі є:

- наявність в структурі нітрогеновмісного п'ятичленного гетероциклу;
- присутність в молекулах обох сполук шестичленного циклу з вираженими ароматичними властивостями;
- в структурі прототипу 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 і має більші показники гіпоглікемічної активності.

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-триазолу і яка проявляє високу гіпоглікемічну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетонітрил в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу має феноксиметильний радикал, при С₄ атомі ядра 1,2,4-триазолу містить етильний радикал, в третьому положенні гетероциклу знаходиться ацетонітрильний замісник, а також має в своєму складі двовалентний атом Сульфуру і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 5-(феноксиметил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіолу та хлорацетонітрилу у середовищі метилового спирту при температурі 65-67 °С з додаванням еквімолярної кількості натрій гідроксиду.

Приклад.

5 До розчину, утвореного нагріванням суміші 2,35 г (0,01 моль) 5-(феноксиметил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіолу і 30 мл метанолу додають 0,4 г (0,01 моль) водного розчину натрію гідроксиду та 0,63 мл хлорацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані. Випаровують, перекристалізують з етанолу. Вихід складає 2,4 г (87,6 % в розрахунок на 5-(феноксиметил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіол). Жовта кристалічна речовина з $T_{пл}$ 83-85 °С (з етанолу),
10 малорозчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 56,90; Н 5,12; N 20,76; S 11,81; $C_{13}H_{14}N_4OS$.

Вирахувано, % С 56,92; Н 5,14; N 20,42; O 5,83; S 11,69.

15 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -ОН-групи у циклі при 1451 cm^{-1} , -С-С-групи при 674 cm^{-1} , симетричної -CH₂-групи при 2857 cm^{-1} , асиметричної-CH₂-групи при 2911 cm^{-1} , ароматичної групи при 1562 cm^{-1} .

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

Як тест-система 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).

20 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.

25 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.

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

35

Таблиця

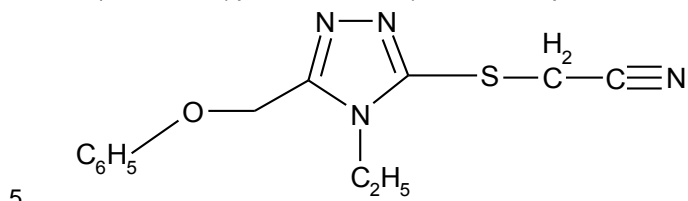
№ п/п	Назва сполуки введеної сполуки	Статистичні параметри	до введення сполуки	через 2 год. після введення сполуки	через 4 год. після введення сполуки	через 6 год. після введення сполуки	через 8 год. після введення сполуки
1	Контроль (вода дистильована)	X±Sx	3,71±0,122	3,51±0,181	3,76±0,237	3,71±0,16	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	2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетонітрил	X±Sx	3,21±0,094	2,33±0,12	1,83±0,145	1,31±0,079	1,21±0,03
		%	100	72,54	56,99	40,93	37,82
		Δ%	-	-22,51	-43,55	-59,61	-58,94

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 2-(4-етил-5-(феноксиметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетонітрил проявляє більші показники гіпоглікемічної активності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-(4-Етил-5-(феноксиметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетонітрил формули:



що виявляє 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