

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 92647

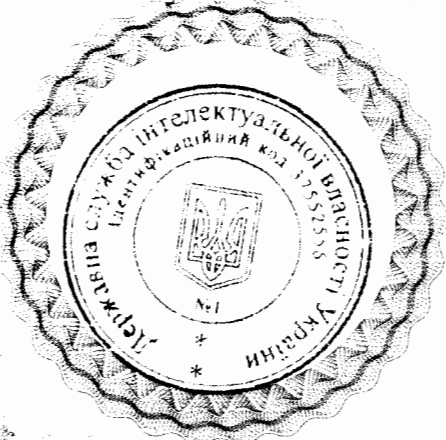
**{5-[(4-ОКСО-2-ТІОКСО-1,3- ТІАЗОЛІДИН-5-ІЛІДЕН)МЕТИЛ]-
1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ}ТІО)ОЦТОВІ КИСЛОТИ, ЯКІ
ВИЯВЛЯЮТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **26.08.2014.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

— М.В. Ковіня



(19) UA

(51) МПК

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2014 03306

(22) Дата подання заявки: 01.04.2014

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.08.2014

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 26.08.2014, Бюл. № 16

(72) Винахідники:

Вовк Михайло

Володимирович, UA,

Ярош Олександр Кузьмич,

UA,

Денисенко Ольга

Миколаївна, UA,

Родік Роман Васильович,

UA,

Чорноус Віталій

Олександрович, UA,

Грозав Аліна Миколаївна,

UA,

Паламар Аліна

Олександрівна, UA,

Кальченко Віталій Іванович,

UA

(73) Власник:

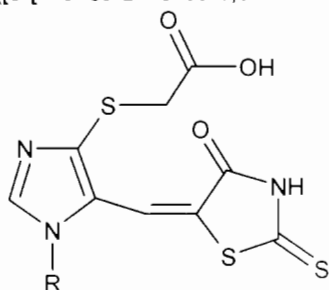
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
НАН УКРАЇНИ,вул. Мурманська, 5, м. Київ-94,
02660, UA

(54) Назва корисної моделі:

{5-[(4-ОКСО-2-ТІОКСО-1,3-ТІАЗОЛІДИН-5-ІЛІДЕН)МЕТИЛ]-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ}ТІО)ОЦТОВІ
КИСЛОТИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Формула корисної моделі:

{5-[4-Оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1Н-імідазол-4-іл}тіо)-оцтові кислоти загальної формули:



де R=4-FC₆H₄ (I), 4-ClC₆H₄ (II), 2-MeC₆H₄ (III), 3-MeC₆H₄ (IV), 4-MeC₆H₄ (V), які виявляють гіпоглікемічну активність.

(11) 92647

Пронумеровано, прошито металевими
люверсами та скріплено печаткою
2 арк.
26.08.2014



Уповноважена особа

(підпис)



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92647** (13) **U**

(51) МПК

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

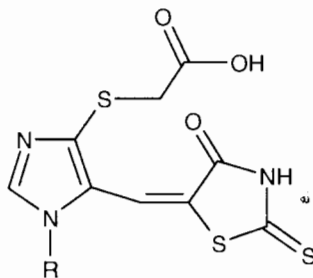
(21) Номер заявки: **u 2014 03306**
(22) Дата подання заявки: **01.04.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.08.2014**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.08.2014, Бюл.№ 16**

(72) Винахідник(и):
**Вовк Михайло Володимирович (UA),
Ярош Олександр Кузьмич (UA),
Денисенко Ольга Миколаївна (UA),
Родік Роман Васильович (UA),
Чорноус Віталій Олександрович (UA),
Грозав Аліна Миколаївна (UA),
Паламар Аліна Олександрівна (UA),
Кальченко Віталій Іванович (UA)**
(73) Власник(и):
**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН
УКРАЇНИ,
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA)**

(54) **{{5-[(4-ОКСО-2-ТІОКСО-1,3-ТІАЗОЛІДИН-5-ІЛІДЕН)МЕТИЛ]-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ}ТІО}ОЦТОВІ КИСЛОТИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

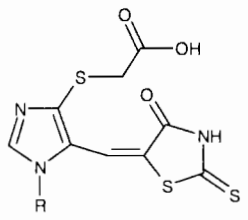
[[5-[4-Оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1Н-імідазол-4-іл}тіо]-оцтові кислоти загальної формули:



де R=4-FC₆H₄ (I), 4-ClC₆H₄ (II), 2-MeC₆H₄ (III), 3-MeC₆H₄ (IV), 4-MeC₆H₄ (V), які виявляють гіпоглікемічну активність.

UA 92647 U

Корисна модель належить до органічної та фармацевтичної хімії, а саме до нових похідних {5-[(1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]імідазол-4-іл}-тіооцтових кислот загальної формули:



5

де R=4-FC₆H₄ (I), 4-ClC₆H₅ (II), 2-MeC₆H₄ (III), 3-MeC₆H₄ (IV), 4-MeC₆H₄ (V).

Запропоновані нові сполуки, спосіб їх отримання, властивості та застосування в науковій літературі і патентних виданнях не описані.

Відомо, що цукровим діабетом (ЦД) на теперішній час страждають близько 250 млн. чоловік, а згідно з прогнозами до 2030 року ця кількість зросте до 366 млн. Встановлено, що супутні захворювання та смертність від ЦД пов'язані з його ускладненнями. До основних з них відносяться гіпо- та гіперглікемія, підвищена здатність до інфекційних хвороб, нейропатія, мікро- та макроваскулярні ускладнення. ЦД є основною причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 роки, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок та ниркової недостатності [1, 2].

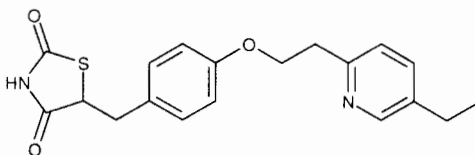
На сьогоднішній день дане захворювання розділяють на 2 основних типи: цукровий діабет першого типу (ЦД-1) та другого типу (ЦД-2). ЦД-1 перш за все вражає ендокринну систему - головний орган, який відповідає за синтез і виділення в кров інсуліну. При цьому таке захворювання вдається лікувати вводячи екзогенний інсулін тваринного або генно-інженерного походження. Що стосується ЦД-2, то проблема є набагато складнішою, оскільки за останні роки він став основною (у 80-95 % випадків) причиною лавиноподібного зростання захворюваності на діабет.

Найвірогідніше, що пусковою причиною ЦД-2 є розвиток наростаючого енергодефіциту ("гіпоенергетичного синдрому") у життєво-важливих органах, у першу чергу в центральній нервовій системі, а в подальшому і в периферійних тканинах, що приводить до загибелі клітин і розвитку інфарктів, інсультів, нейро- та нефронатій, відмиранню і ампутації кінцівок внаслідок сухої гангрени [3, 4].

При цукровому діабеті другого типу ризик розвитку серцево-судинних захворювань та інсультів збільшується у 2-3 рази, хронічної ниркової недостатності - у 10-15 разів, гангрени - у 20 разів, повної втрати зору - у 10-20 разів. У цілому, за даними Американської діабетологічної асоціації, люди, що страждають на ЦД-2, у 3-4 рази частіше мають серцево-судинні та цереброваскулярні хвороби та живуть на 10 років менше.

Для лікування ЦД-2 використовують переважно пероральні синтетичні препарати. За механізмом дії їх поділяють на 2 групи: 1) ті, які збільшують чутливість тканин до інсуліну, або сенситайзери; 2) ті, які збільшують секрецію інсуліну або секретагоги. До першої групи належать такі класи препаратів, як бігуаніди, тіазолідиніони та подвійні агоністи рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами. До другої - великий клас сульфонілкарбамідів, аналоги глюкагоноподібних пептидів та інгібітори дипептидилпептидази. Головним ефектом усіх препаратів для лікування симптомів ЦД-2 є нормалізація рівня глюкози в крові. Зважаючи на те, що в крові таких хворих рівень глюкози є вищим за норму, тобто наявна гіперглікемія, дія препаратів полягає у зниженні цього рівня, тобто доведення його до нормоглікемії. Але небажаним побічним ефектом від їх прийому може бути гіпоглікемія - зниження рівня глюкози менше за норму. Саме тому створення нових речовин з гіпоглікемічною дією, але без вказаного побічного ефекту, є актуальним завданням сучасної органічної та фармацевтичної хімії.

Найближчим аналогом за структурою та гіпоглікемічною дією до сполук, які заявляються, є медичний препарат піоглітазон [5-7] (5-{4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил}тіазолідин-2,4-діон), який в даний час застосовується при терапії ЦД-2.

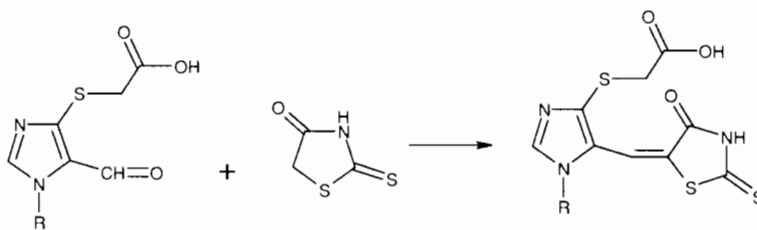


Разом з тим використання піоглітазону в 2012 р. було різко обмежено, оскільки виникли підозри щодо можливості серйозних побічних кардіоваскулярних ефектів, змін в ліпідному профілі, а також при тривалому застосуванні високого ризику розвитку раку нирок [8].

Задачею винаходу є синтез нових ефективних сполук з вираженим гіпоглікемічним ефектом.

Зважаючи на широкий спектр біологічної дії похідних 4-імідазолітіооцтових кислот [9-11] та 1,3-тіазолідину [12, 13], вирішення поставленого завдання досягається синтезом нових структур, які містять залишок тіооцтової кислоти, імідазольний та роданіновий фрагменти - {5-[(1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]імідазол-4-іл}тіооцтових кислот.

Для отримання заявлених сполук нами розроблена препаративно зручна одностадійна схема, яка базується на використанні доступних (5-форміл-1Н-імідазол-4-іл)тіооцтових кислот [10]. Показано, що при їх 2-х годинному нагріванні із 2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-оном (роданіном) в киплячому етанолі в присутності каталітичних кількостей піперидину утворюються відповідні ((5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1Н-імідазол-4-іл)тіо)-оцтові кислоти (I-V) з виходами 66-78 %.



де 4-FC₆H₄ (I), 4-ClC₆H₄ (II), 2-MeC₆H₄ (III), 3-MeC₆H₄ (IV), 4-MeC₆H₄ (V)

Схема ілюструється прикладами синтезу цільових сполук, структура яких підтверджена аналітичними даними і результатами вимірів ІЧ-, ЯМР ¹H та хроматомас-спектрів.

Загальний спосіб одержання ((1-арил-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1Н-імідазол-4-іл)тіо)оцтових кислоти (I-V). До розчину 1 ммоль відповідної (5-форміл-1Н-імідазол-4-іл)тіооцтової кислоти в 20 мл етанолу додають 0,14 г (1 ммоль) 2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-ону, 1 краплю піперидину і кип'ячать 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізують із етанолу.

Приклад 1

((1-(4-Фторофеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)-метил]-1Н-імідазол-4-іл)тіо)оцтова кислота (I). Вихід 78 %, т.пл. 175-177 °С. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1695, 1720 (C=O), 2520-2870 (COOH), 3400 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,83 с (2H, CH₂), 6,94 с (1H, CH=), 7,39-7,64 м (4H_{аром}), 8,21 с (1H, H² імідазол), 12,88 ш.с (1H, NH), 13,14 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 45,72; H 2,42 N 10,80. [M+1]⁺ 396. C₁₅H₁₀FN₃O₃S₃. Вирахувано, %: C 45,56; H 2,55; N 10,63. M 395,46.

Приклад 2.

((1-(4-Хлорофеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)-метил]-1Н-імідазол-4-іл)тіо)оцтова кислота (II). Вихід 67 %, т.пл. 221-223 °С. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1700, 1725 (C=O), 2510-2870 (COOH), 3410 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,88 с (2H, CH₂), 6,98 с (1H, CH=), 7,50 д (2H_{аром}, J 7,6 Гц), 7,66 д (2H_{аром}, J 7,6 Гц), 8,21 с (1H, H² імідазол), 12,88 ш.с (1H, NH), 13,14 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 43,92; H 2,55 N 10,35. [M+1]⁺ 412. C₁₅H₁₀ClN₃O₃S₃. Вирахувано, %: C 43,74; H 2,45; N 10,20. M 411,91.

Приклад 3.

((1-(2-Метилфеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)-метил]-1Н-імідазол-4-іл)тіо)оцтова кислота (III). Вихід 78 %, т.пл. 233-235 °С. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1695, 1720 (C=O), 2500-2840 (COOH), 3400 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,02 с (3H, CH₃), 4,00 с (2H, CH₂), 6,99 с (1H, CH=), 7,42-7,59 м (5H, 4H_{аром}, +CH=), 8,20 с (1H, H² імідазол), 12,85 ш.с (1H, NH), 13,27 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 49,31; H 3,44 N 10,82. [M+1]⁺ 392. C₁₆H₁₃N₃O₃S₃. Вирахувано, %: C 49,09; H 3,35; N 10,73. M 391,49.

Приклад 4.

((1-(3-Метилфеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)-метил]-1Н-імідазол-4-іл)тіо)оцтова кислота (IV). Вихід 66 %, т.пл. 170-172 °С. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1690, 1715 (C=O), 2520-2860 (COOH), 3390 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,39 с (3H, CH₃), 3,94 с (2H, CH₂), 7,19 с (1H, CH=), 7,28-7,43 м (4H_{аром}), 8,23 с (1H, H² імідазол), 12,85 ш.с (1H, NH), 13,27 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 48,82; H 3,42 N 10,60. [M+1]⁺ 392. C₁₆H₁₃N₃O₃S₃. Вирахувано, %: C 49,09; H 3,35; N 10,73. M 391,49.

Приклад 5.

{(1-(4-Метилфснїл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолїдин-5-їліден)-метил]-1Н-їмідазол-4-їл)тіо)оцтова кислота (V). Вихід 70 %, т.пл. 220-222 °С. 14 спектр, см⁻¹: 1695, 1715 (CO), 2490-2820 (COOH), 3395 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,81 с (2H, CH₂), 6,92 с (1H, CH=), 7,33 д (2H_{аром}, J 7,6 Гц), 7,54 д (2H_{аром}, J 7,6 Гц), 8,21 с (1H, H²_{їмідазол}), 12,88 ш.с (1H, NH), 13,14 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: С 49,30; Н 3,27 N 10,58. [M+1]⁺ 392. C₁₆H₁₃N₃O₃S₃. Вирахувано, %: С 49,09; Н 3,35; N 10,73. М 391,49.

Приклад 6.

Дослідження гіпоглікемічної дії {5-[(1,3-тіазолїдин-5-їліден)метил]їмідазол-4-їл}тіооцтових кислот (I-V).

Експериментальні дослідження проводили *in vivo* на білих безпородних мишах масою 20-30 г. Тварин розділяли на 3 групи:

1) контрольна, мишам якої перорально зондом вводили суміш, яка складалася із 0,1 мл диметилсульфоксиду (ДМСО) з добавкою 3 %-го крохмального гелю;

2) піддослідна, тваринам якої вводили досліджувану речовину в 0,1 мл ДМСО з добавкою 3 %-го крохмального гелю;

3) група мишей, яким вводили піоглітазон у 0,1 мл ДМСО з добавкою 3 %-го крохмального гелю.

Спочатку проводили первинний скринінг на гіпоглікемічну активність усіх речовин цього типу з використанням наступних доз: 1, 10 та 100 мг/кг маси тварин. Потім відбирали одну найактивнішу сполуку та досліджували її дію в дозі 1 мг/кг на 10 мишах.

Контроль рівня глюкози в крові мишей здійснювали глюкометром Rightest GM 110 корпорації BIONIME (Швейцарія), зареєстрованим у МОЗ України і дозволеним до застосування в медичній практиці (свідоцтво держ. реєстрації № 7674/2008). Вміст глюкози визначався за допомогою одноразових тест-смужок Rightest GS 300, капіляр яких заповнювався краплею крові, взятої з надрізу дистального відділу хвоста миші.

У кожної тварини вимірювали вихідний рівень глюкози в крові в ммоль/л, а потім процедуру повторювали через 1, 3, 5, 8 та 24 год. після введення відповідних розчинів досліджуваних сполук піддослідним тваринам та розчинника - контрольним. У мишей за 1 год. перед початком експерименту вилучали з кліток корм, але залишали вільний доступ до води, а після 8-ми год. голодування тварин, їх знову допускали до корму.

Отримані результати динаміки рівня глюкози в крові мишей статистично обробляли за методом [16, 17] з використанням програми Microsoft Excel.

Експериментальні дані первинного скринінгу змін рівня глюкози в крові мишей після перорального введення досліджуваних сполук представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Зміна рівня глюкози в крові мишей (у %) в залежності від часу після введення тваринам сполук (I-V)

Сполука	Доза, мг/кг	1 гол.	3 год.	5 год.	8 год.	24 год.
I	100	-42,2	-39,4	-29,6	-21,1	2,8
	10	-38,9	-33,7	-16,8	-11,6	-15,8
	1	-38,1	-34,9	-11,1	-7,9	4,8
II	100	-9,4	-25,0	-46,9	-37,5	4,7
	10	-6,1	-22,7	-42,4	-36,4	3,0
	1	-3,1	-20,3	-23,4	-18,7	-3,1
III	100	-23,1	-29,2	-36,9	-35,4	-6,2
	10	-19,7	-24,6	-34,4	-29,5	-1,6
	1	-8,9	-19,0	-26,6	-25,3	-6,3
IV	100	-38,2	-41,2	-47,1	-38,2	-10,3
	10	-19,7	-26,3	-39,5	-34,2	-9,2
	1	-18,1	-25,3	-39,7	-37,3	-6,0
V	100	-24,9	-34,4	-36,1	-42,6	-4,9
	10	-18,7	-34,4	-26,6	-32,8	-7,8
	1	-14,7	-16,4	-26,2	-32,9	-1,6

Продовження таблиці 1

Еталон (піоглітазон)	100	-6,0	-18,6	-28,1	-13,3	1,2
	10	-4,3	-18,1	-12,8	-9,7	9,0
	1	-2,2	-11,7	-9,5	-8,3	3,5
Контроль	-	-0,5	-10,5	-5,8	-6,1	-0,02

Одержані результати свідчать, що речовини (I-V) знижують концентрацію глюкози в крові мишей більш ефективно ніж референтний препарат піоглітазон. Серед досліджених сполук ((1-(3-метилфеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазол ідин-5-іліден)-метил]-1H-імідазол-4-іл }тіо)оцтова кислота (IV) за абсолютним значенням концентрації глюкози в крові показала найбільше зниження її рівня. Тому ця сполука в дозі 1 мг/кг була обрана для поглиблених досліджень гіпоглікемічної дії на більшій (10 тварин) кількості мишей. Отримані абсолютні дані представлені в табл. 2, а відносні (у %) - на кресленні.

10

Таблиця 2

Зміна концентрації глюкози в крові мишей після перорального введення тваринам сполуки-лідера, яка була відібрана для подальшого дослідження

Показник	Час після введення (год.)					
	Вихідний стан	1	3	5	8	24
Контроль (розчинник)						
M	7,40	7,32	6,62	6,87	6,94	7,38
±m	0,25	0,22	0,23	0,27	0,33	0,19
Сполука (IV), 1 мг/кг						
M	6,84	5,75*	4,98*	4,39*	4,92*	7,08
±m	0,24	0,28	0,31	0,29	0,27	0,30
Піоглітазон, 1 мг/кг						
M	7,20	6,95	6,31*	6,53*	6,49	7,41
±m	0,31	0,29	0,30	0,37	0,34	0,29
Піоглітазон, 10 мг/кг						
M	6,46	6,18*	5,24*	5,68*	5,82*	6,96
±m	0,37	0,35	0,30	0,50	0,42	0,27

* - P < 0,05 відносно вихідного рівня

Наведені на кресленні дані свідчать, що гіпоглікемічна активність сполуки (IV) в дозі 1 мг/кг значно перевершує дію піоглітазону в дозах 1, 10 і навіть 100 мг/кг. Зниження концентрації глюкози в крові мишей після введення характеризує досить швидке настання ефекту і його тривалість. Так, через 3 год. рівень глюкози знижувався в середньому на 26,3 %, через 5 год. - на 35,1 %, і цей ефект тривав 8 год. і довше, в той час як піоглітазон викликав значно менший вплив на рівні глюкози в крові мишей і його тривалість була коротшою.

Таким чином, синтезовані сполуки можуть бути прототипами для розробки нових високоефективних гіпоглікемічних лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. American Diabetes Association. "Standards of medical care in diabetes-2009" // Diabetes Care. - 2009. - Vol.32, Suppl. 1. - P. 13-61.

2. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство. - 3-е изд., переработанное и дополненное / Н.Т. Старкова // СПб.: Питер, 2002. - 576 с.

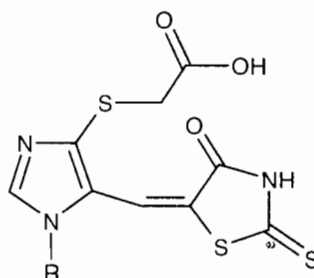
25 3. Ярош О.К. "Гіпоенергетичний синдром" як перспектива медикаментозних шляхів профілактики та лікування гіпертонії, діабету, атеросклерозу та ожиріння, що основані на нових поглядах їх етіопатогенезу та взаємозв'язку / О.К. Ярош // Тези доп. IV національного з'їзду фармакологів України. Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - № 5 (24). - С. 390-392.

30 4. Ярош О.К. Діабет - нові погляди на механізми його розвитку та перспективи пошуку медикаментозної терапії та профілактики / О.К. Ярош // Тези доп. IV національного з'їзду фармакологів України. Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - № 5 (24). - С. 392-393.

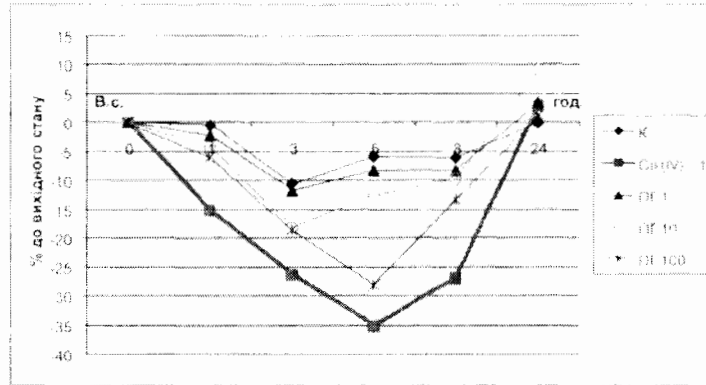
5. Ikeda H. Discovery of The Thiazolidinediones Class and its Distinct Futures. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Type 2 Diabetes. Opportunities Offered by the Thiazolidinediones / H. Ikeda // 36 th Annual Meeting of the European Association for The Study of Diabetes. Report. - 2000. - P. 3.
6. Александров А.А. Тиазолидиндионы: "герои нашего времени" А.А. Александров, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская, О.А. Шацкая, Е.Н. Дроздова // Лечащий врач. - 2012. - № 11. - С. 23-27.
7. Inzucchi S.E. Oral Antigiperglicemic Therapy for Type 2 Diabetes / S.E. Inzucchi // Journ. Amer. Med. Assoc. - 2002. - Vol. 287, № 3. - P. 360-372.
8. Mannuci E. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta analysis of randomized clinical trials / E. Mannuci, M. Monami, C Lamonna, G.F. Gensini, N. Marchioni // Diabets Obes Metabolites. - 2008. - Vol. 10, № 12. - P. 1221-1235.
9. Грозав А.М. Синтез і протитуберкульозна активність [(імідазол-5-іл)метилен]-ізонікотиногідрозидів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, А.О. Паламар, С.А. Демидовська, М.В. Вовк // Фарм. журн. - 2012, № 6. - С. 61-66.
10. Черноус В.О. Синтез и антиоксидантная активность [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусных кислот / В.О. Черноус, А.А. Паламар, И.Н. Яремий, М.В. Вовк // Хим. фарм. журн. - 2013. - Т. 47, № 2. - С. 84-86.
11. Черноус В.О. [5-(3Оксо-1-пропеніл)-1Н-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти. Синтез, антиоксидантна та антимікробна активність / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, І.П. Бурденюк, М.В. Вовк // Вісн. фармації. - 2013, № 2 (74). - С. 30-34.
12. Mendgen T. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry / C. Steuer, C.D. Klein // J. Med. Chem. - 2012. - Vol. 55, № 2. - P. 743-753.
13. Tomašić T. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation / T. Tomašić, L.P. Mašić //Expert Opin. Drug Discovery. - 2012. - Vol. 7, № 7. - P. 549-560.
14. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Е.В. Монцевичюте-Эрингене // Патолог, физиология. - 1964. - № 4. - С. 71-78.
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації // За ред. О.В. Стефанова. - К., 2001. - 527 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 ((5-[4-Оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1Н-імідазол-4-іл)тіо-оцтові кислоти загальної формули:



де R=4-FC₆H₄ (I), 4-ClC₆H₅ (II), 2-MeC₆H₄ (III), 3-MeC₆H₄ (IV), 4-MeC₆H₄ (V), які виявляють гіпоглікемічну активність.



Ефекти досліджуваної сполуки (Sp IV, 1 мг/кг) та піоглітазону в дозі 1 мг/кг (ПГ 1), 10 мг/кг (ПГ 10) та 100 мг/кг (ПГ 100) на концентрацію глюкози в крові у мишей після перорального введення та зміна її рівня у контрольної (К) групи тварин (у відсотках по відношенню до вихідного стану).

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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