



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122197** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
C07D 277/42 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

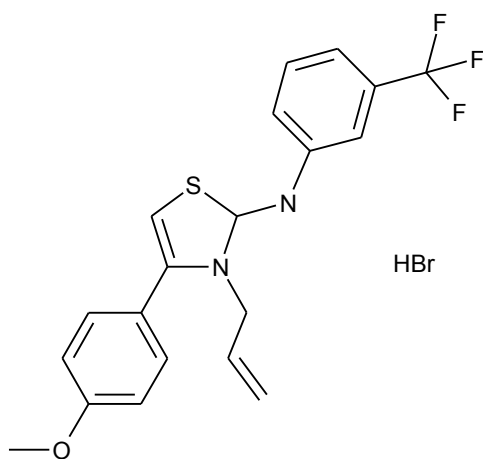
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 07267	(72) Винахідник(и): Драпак Ірина Володимирівна (UA), Перехода Ліна Олексіївна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA), Геращенко Інна Василівна (UA), Нектегаєв Ігор Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.07.2017	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2017, Бюл.№ 24	

(54) **ГІДРОБРОМІД [3-АЛІЛ-4-(4¹-МЕТОКСИФЕНІЛ)-3Н-ТІАЗОЛ-2-ІЛІДЕН]-(3²-ТРИФЛУОРОМЕТИЛФЕНІЛ)АМІНУ, ЩО МАЄ КАРДІОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ**

(57) Реферат:

Гідробромід [3-аліл-4-(4¹-метоксибеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилбеніл)аміну формули:



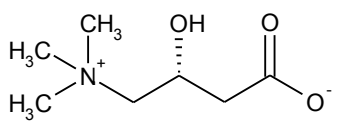
що має кардіопротекторні властивості.

UA 122197 U

Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активної сполуки гідроброміду [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл) аміну. Зазначена сполука проявляє кардіопротекторні властивості та може бути використана при лікуванні різноманітних серцево-судинних захворювань.

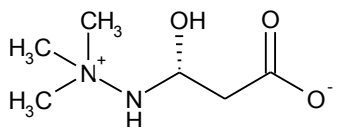
Серцево-судинні захворювання є однією з основних неінфекційних причин смертності населення, щорічний приріст хворих на серцево-судинні захворювання становить 4 млн. людей. За останні роки в світі проведено багато досліджень, які довели ефективність застосування кардіопротекторних засобів, які впливають одночасно в декількох напрямках, нормалізуючи метаболічні зміни, усуваючи цитокіновий дисбаланс, транскрипційні порушення, порушення клітинного метаболізму, іонного гомеостазу, знижуючи вираженість оксидативного стресу [Johri, A.M.; D.K. Heyland; M.F. Héту; B. Crawford & J.D. Spence (2014). "Carnitine Therapy for the Treatment of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: Evidence and Controversies" (print, online review). Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 24 (8, Aug.): 808-814. doi:10.1016/j.numecd.2014.03.007].

Одним з ефективних кардіопротекторів є левокарнітин - L-ізомер 3-гідрокси-4-триметиламоніобутаноату:



Ключовим механізмом дії левокарнітину є його здатність коригувати метаболічні процеси, підвищувати стійкість до кисневої недостатності, а також стимулювати оновлення тканин на клітинному рівні [Dinicola Antonio, J.J.; Lavie, C.J.; Fares, H.; Menezes, A.R.; o'Keefe, J.H. (2013). "L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis". Mayo Clinic Proceedings. 88 (6): 544-51]. Проте застосування левокарнітину може супроводжуватися розладами харчової поведінки, ризиком нервової анорексії, алергічними реакціями, депресією, агресією, судомами.

Подібним за фармакологічною дією і структурою є лікарський засіб мельдоній (мілдронат) - похідне гідразину, а саме: 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразиній:



Мілдронат покращує метаболізм і енергозабезпечення клітин і використовується як кардіопротекторний, антигіпоксичний, ангіопротекторний та антиангінальний засіб. Мілдронат підвищує працездатність, зменшує симптоми психічного і фізичного перенапруження, сприяє підвищенню витривалості, усуває синдром абстиненції при хронічному алкоголізмі [Dambrova, M; Makrecka-Kuka, M; Vilskersts, R; Makarova, E; Kuka, J; Liepinsh, E. "Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity". Pharmacological research, doi:10.1016/i.phrs.2016.01.019]. Однак застосування Мілдронату може супроводжуватися розладами у вигляді алергічних реакцій (почервоніння, висипання, свербіння, набряк), диспептичних симптомів, тахікардії, підвищення збудження, зниження артеріального тиску.

Тому пошук нових синтетичних кардіопротекторних засобів є надзвичайно актуальним.

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нової речовини, що проявляє високу кардіопротекторну дію.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини - гідроброміду [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну.

Заявлену сполуку одержують з високим виходом шляхом конденсації N¹-аліл-N²-(3¹-трифлуорометилфеніламіно)тіосечовини з α-бром-4-метоксіяцетофеноном. N¹-Аліл-N²-(3¹-трифлуорометилфеніламіно)тіосечовина одержана конденсацією алілізотіоціанату з 3-трифлуорометиланіліном.

Гідробромід [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну. До розчину 1.30 г (0.005 моля) N¹-Аліл-N²-(3¹-трифлуорометилфеніламіно)тіосечовини в 40 мл

етанолу при перемішуванні додають 1.145 г (0.005 моля) α -бром-4-метоксиацетофенону та кип'ятять із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують. Кристалізують із етанолу. Вихід 1.60 г (68 %), т.пл.=210 °С. Знайдено, %: N=5.81 C₂₀H₁₈BrF₃N₂OS. Вирахувано, %: N=5.94. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, TMC): 3.87 (с, 3H, OCH₃), 4.32 (м, 2H, CH₂), 4.99 та 5.14 (д-д, 2H, CH₂=CH-), 5.84 (м, 1H, CH₂=CH), 6.98 та 7.27 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.16-7.45 (м, 5H, 5-H+C₆H₄).

Для визначення кардіопротекторної дії гідроброміду [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну дослідження проведено в умовах *in vitro* на ізольованих кільцях грудного відділу аорти лабораторних щурів [Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / [Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х.]. - М.: Мир, 1983. - 208 с]. Виділені та очищені ізольовані кільця грудного відділу аорти щурів фіксували в проточній камері на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 1,5 г. Камеру об'ємом 0,5 мл перфузували розчином Кребса такого складу (в ммоль/л): NaCl-132; KCl-4,7; NaH₂PO₄·2H₂O-1,4; NaHCO₃-16,3; CaCl₂-2,5; MgCl₂·2H₂O-1,05; глюкоза-6,5) зі швидкістю 1,5 мл/хв за стабільної температури на рівні 37±0,5 °С. Вихідне тонічне скорочення ізольованих кілець грудного відділу аорти щурів викликали гіперкалієвим (KCl 60 ммоль/л) розчином. Досліджувані сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді з подальшим розведенням в розчині Кребса до досліджуваної концентрації 100 мкмоль/л. Силу скорочувальних реакцій вимірювали в ізометричному режимі за допомогою ємнісних тензометричних датчиків (FTK-0,1). Запис скорочень здійснювали із застосуванням програми DataTrax2 за допомогою аналогово-цифрового перетворювача Lab-Trax-4/16. Після стабілізації ізольованих кілець аорти на періодичну стимуляцію гіперкалієвим розчином Кребса (KCl 60 ммоль/л) протягом 50 хв. здійснювали аплікацію досліджуваних сполук в зазначеній концентрації протягом 20 хв. Далі моделювали модель гіпоксії шляхом аерації розчину Кребса нітрогеном, яка тривала 40 хв. Закінчували експеримент контролем скорочувальної активності ізольованих кілець грудного відділу аорти шляхом впливу на них розчину Кребса з фенілефрином (10⁻⁶ моль/л) протягом 10-15 хв. до досягнення плато констрикції, після чого перфузували розчин Кребса та спостерігали за рівнем розслаблення. На механограмі фіксували, чи змінюється тонус ізольованих судин за умов аплікації досліджуваних сполук, розраховували нормовану максимальну швидкість фази скорочення (V_{nc}) на гіпоксію, аналізували наявність скорочення на фенілефрин та рівень розслаблення в кінці експерименту [Burdyga Th.V. Kinetic analysis of smooth muscle relaxation / Burdyga Th.V., Kosterin S.A. // Gen. Physiol. Biophys. - 1991. - № 10. - P. 589-598]. Ефективність досліджуваних сполук порівнювали по відношенню до негативного контролю та референтних препаратів - мельдонію та левокарнітину (дані подані в Таблиці).

Таблиця

Нормована максимальна швидкість фази скорочення (V_{nc}) на гіпоксію

№ п/п	Сполука	V _{nc} (M±m)
1	Негативний контроль	0,0624±0,0193
2	Левокарнітин	0,0329±0,0052
3	Мельдоній	0,0306±0,0048
4	Заявлена сполука	0,03275±0,0019

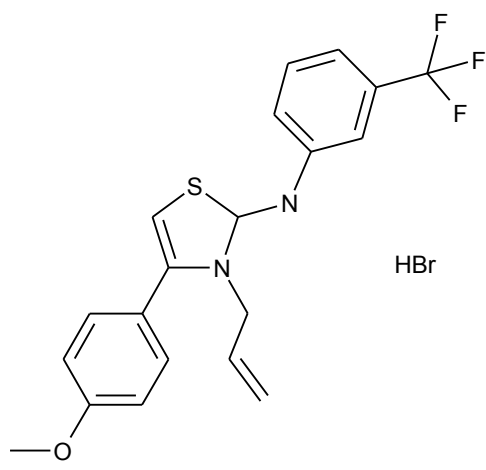
При дослідженні змін нормованої максимальної швидкості фази скорочення на гіпоксію препарати порівняння та заявлена сполука майже однаково зменшували досліджуваний параметр в порівнянні з негативним контролем: левокарнітин - в 1.90 рази, мельдоній - в 2.04, заявлена сполука - в 1,90 рази.

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчено на білих безпородних мишах масою 20-22 г при внутрішньоочеревинному способі її введення. Для визначення гострої токсичності використано показник середньої летальної дози LD₅₀. Розрахунок LD₅₀ проведено за методом Літчфілда та Уїлкоксона [Litchfield J.T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1949. Vol. 96. - P. 99]. LD₅₀ досліджуваної сполуки становить 320 мг/кг при внутрішньоочеревинному способі введення. За класифікацією Сидорова [Сидоров К.К. О класификации токсичности ядов при парентеральном способе введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. -М.: Медицина. - 1973. - Вып. 13. - С. 47-51] заявлена речовина відноситься до IV класу токсичності - малотоксичні сполуки.

Таким чином, зазначені результати свідчать, що гідробромід [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну проявляє кардіопротекторні властивості та є малотоксичною сполукою. Це передбачає можливість створення на її основі нового кардіопротекторного лікарського засобу для лікування різноманітних серцево-судинних захворювань.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідробромід [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну формули:



що має кардіопротекторні властивості.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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