



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119299** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 01384	(72) Винахідник(и): Демченко Сергій Анатолійович (UA), Геращенко Інна Василівна (UA), Баглай Олександр Юрійович (UA), Бобкова Людмила Станіславівна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.02.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2017	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Ежена Потьє, 14, м. Київ, 03680 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2017, Бюл.№ 18	(74) Представник: Шаповаленко Світлана Лазарівна

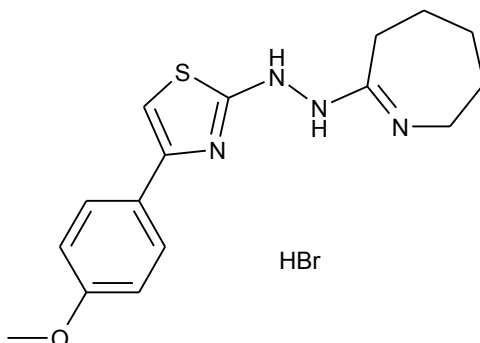
(54) ГІДРОБРОМІД N-[4-(4¹-МЕТОКСИФЕНІЛ)-ТІАЗОЛ-2-ІЛ]-N¹-(4,5,6,7-ТЕТРАГІДРО-3Н-АЗЕПІН-2-ІЛ)ГІДРАЗИНУ, ЩО МАЄ КАРДІОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ

(57) Реферат:

Гідробромід N-[4-(4¹-метоксифеніл)-тіазол-2-іл]-N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепін-2-іл)гідазину має кардіопротекторні властивості.

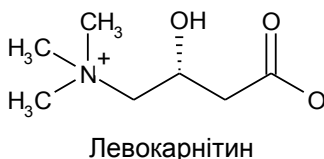
UA 119299 U

Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активного гідроброміду N-[4-(4¹-метоксифеніл)-тіазол-2-іл]-N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепін-2-іл)гідазину, що має формулу:



Пошук нових синтетичних кардіопротекторних засобів є актуальною проблемою сучасної фармації. Патології серцево-судинної системи на разі перейшли з розряду окремо взятої медичної проблеми в проблему соціальну. Прогресування хвороб серця призводить до значного обмеження працездатності, а на пізніх стадіях порушує здатність до самообслуговування і значно знижує якість життя пацієнта [1]. Одним із важливих компонентів ефективної корекції наслідків ішемії, інфарктів, інсультів є комплексна нейроцитопротекторна терапія. Для корекції наслідків як гострої, так і хронічної ішемії мозку необхідно ефективно впливати одночасно в декількох напрямках, нормалізуючи метаболічні зміни, усуваючи цитокіновий дисбаланс, транскрипційні порушення, знижуючи вираженість оксидативного стресу [2].

Як аналог за фармакологічною дією вибраний левокарнітин - L-ізомер 3-гідрокси-4-триметиламоніобутаноату:

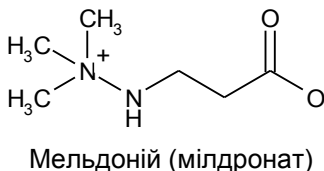


Левокарнітин - вітамін групи В, похідне амінокислоти, яка є есенціальним кофактором метаболізму жирних кислот. Ключовим механізмом дії левокарнітину, що дозволяє застосовувати його в терапії ішемії, інфарктів, інсультів, є його здатність коригувати метаболічні процеси, покращувати утилізацію кисню в організмі, підвищувати стійкість до кисневої недостатності, а також стимулювати оновлення тканин.

Проте, застосування левокарнітину може супроводжуватися розладами харчової поведінки, ризиком нервової анорексії, алергічними реакціями, депресією, агресією, судомами та ін. [3].

Тому, для забезпечення індивідуального підходу до комплексного лікування кардіопатологій, необхідно постійно розширяти арсенал кардіопротекторних засобів.

Як найближчий аналог за фармакологічною дією вибраний лікарський засіб мельдоній (мілдронат) - похідне гідазину, а саме: 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідазиний формули:



Мілдронат належить до групи так званих цитопротекторів антигіпоксантив, що забезпечують захист і енергопостачання різних клітин організму в умовах ішемії і підвищеного навантаження [4]. Препарат характеризується здатністю покращувати метаболізм і енергозабезпечення клітин і використовується як кардіопротекторний, антигіпоксичний, ангиопротекторний та антиангінальний засіб в складі комплексної терапії ІХС та хронічної серцевої недостатності. Мілдронат підвищує працездатність, зменшує симптоми психічного і фізичного перенапруження, сприяє підвищенню витривалості, усуває синдром абстиненції при хронічному алкоголізмі [5, 6].

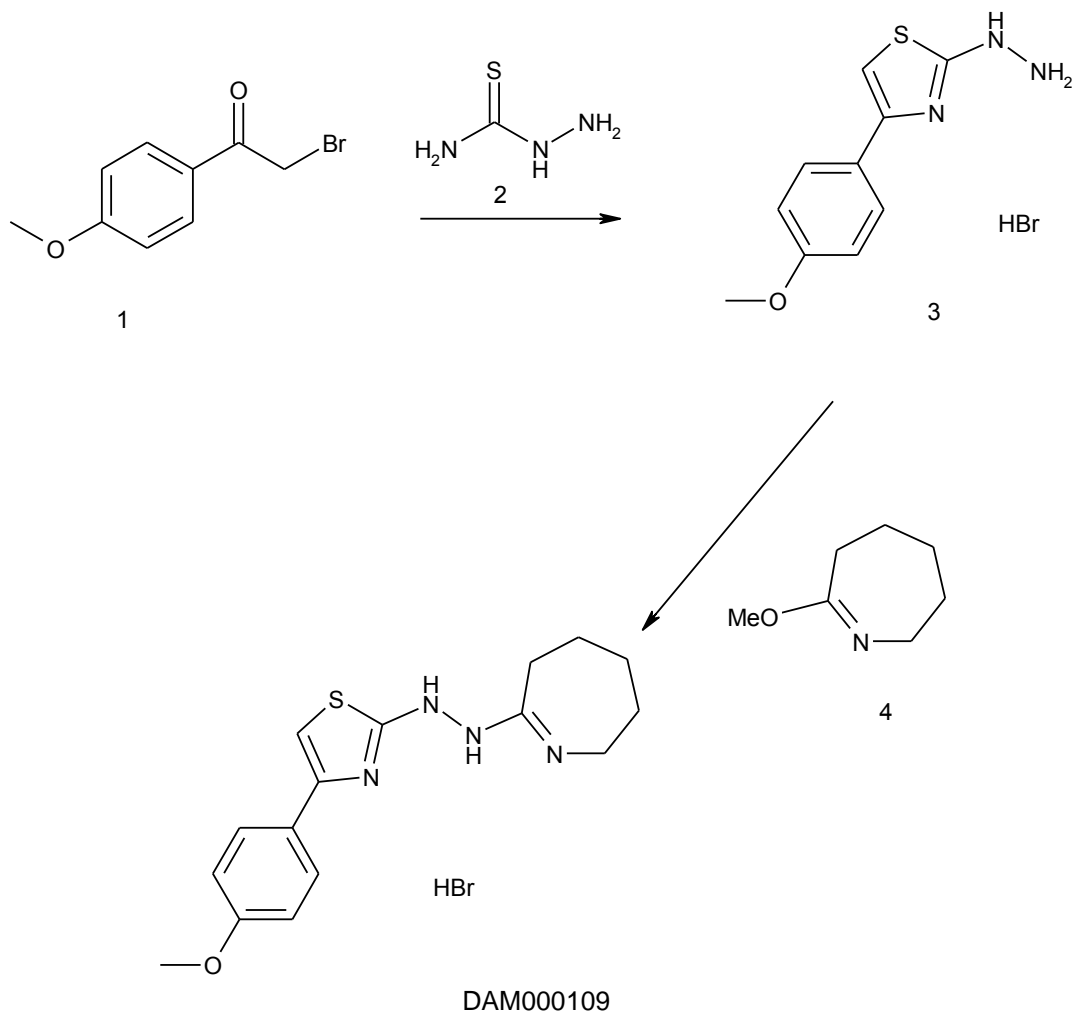
Застосування мілдронату може супроводжуватися розладами у вигляді алергічних реакцій (почервоніння, висипань на шкірі, свербіння і набряку), диспептичних симптомів, тахікардії, підвищення збудження, зниження показників артеріального тиску [7].

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

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини - гідроброміду N-[4-(4'-метоксифеніл)-тіазол-2-іл]-N'-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)гідразину (DAM000109).

Заявлену сполуку одержують з високим виходом шляхом конденсації гідроброміду 2-гідразіно-4-(4'-метоксифеніл)тіазолу 3 з 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіном 4 (схема 1):

Схема 1 Синтез гідроброміду N-[4-(4'-метоксифеніл)-тіазол-2-іл]-N'-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)гідразину (DAM000109).



Приклади конкретного виконання.

Гідробромід 2-гідразіно-4-(4'-метоксифеніл)тіазолу 3 був одержаний конденсацією α-бром-4-метоксіацетофенону з тіосемікарбазидом за методом [8]. 7-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін 4 був одержаний алкілюванням капролактаму діметилсульфатом в середовищі сухого бензену за методом [9].

Приклад 1

Гідробромід N-[4-(4'-метоксифеніл)-тіазол-2-іл]-N'-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)гідразину (DAM000109): Суміш 1.51 г (0.005 моля) гідроброміду 2-гідразіно-4-(4'-метоксифеніл)тіазолу 3 та 0.762 г (0.006 моля) 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіну ретельно перемішують та витримують 24 години при температурі 20 °С. Після цього реакційну суміш розтирають з етером та відфільтровують. Кристалізують із пропанолу-2. Вихід 1.41 г (71 %), Т.пл.=171-172 °С. Знайдено, %: N=14.3 Br=20.4 C₁₆H₂₂BrN₄O₃S. Вираховано, %: N=14.1, Br=20.1. Спектр ПМР (DMCO-d₆, TMS): 1.56 (м, 2H, CH₂), 1.77 (м, 4H, CH₂CH₂), 2.81 (м, 2H, 7-

CH₂), 3.49 (м, 2H, 5-CH₂), 6.98 та 7.78 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.31 (с, 1H, 5-H), 9.95 (уш.с, 1H, NH), 10.2 (уш.с, 1H, HBr), 11.7 (уш.с, 1H, NH).

Приклад 2

Для визначення кардіопротекторної дії гідробромиду N-[4-(4¹-метоксифеніл)-тіазол-2-іл-N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)гідазину (DAM000109) дослідження проведено в умовах *in vitro* на ізольованих кільцях грудного відділу аорти лабораторних щурів [10, 11].

Дослідження виконані на щурах, розпліднених у віварії ДУ "Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України". Тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні, отримували їжу та воду *ad libitum*.

Виділені та очищені ізольовані кільця грудного відділу аорти щурів фіксували в проточній камері (міографічна установка зображена на рисунку) на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 1,5 г. Камера об'ємом 0,5 мл перфузувалася розчином Кребса (наступного 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 °C.

На рисунку - схема методики міографічних досліджень гладеньком'язових препаратів, де:

1 - перистальтичний насос

2 - термостат

3 - підсилювач

4 - ємнісний тензометричний датчик

5 - робоча камера (що підігрівається термостатом)

6 - аналогово-цифровий перетворювач

7 - персональний комп'ютер.

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 на персональному комп'ютері із застосуванням програми DataTrax2 за допомогою аналогово-цифрового перетворювача Lab-Trax-4/16 (World Precision Instruments).

Після стабілізації ізольованих кілець аорти на періодичну стимуляцію гіперкалієвим розчином Кребса (KCl 60 ммоль/л) протягом 50 хв. (2 рази по 10 хв.) стимуляція гіперкалієвим розчином з наступним промиванням розчином Кребса протягом 15 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 Кребсу з фенілефрином (10⁻⁶ моль/л) протягом 10-15 хв. до досягнення плато констрикції, після чого перфузували розчин Кребсу 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 [12].

Ефективність досліджуваних сполук порівнювали по відношенню до негативного контролю та референтних препаратів мельдонію та левокарнітину.

Таблиця

Нормована максимальна швидкість фази скорочення (V_{nc}) на гіпоксію сполуки DAM000109 та препаратів порівняння

№ 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	DAM000109	0,0285±0,0018

При дослідженні змін нормованої максимальної швидкості фази скорочення на гіпоксію препарати порівняння майже однаково зменшували досліджуваний параметр в порівнянні з негативним контролем: левокарнітин - в 1.90 разів, мельдонію - в 2.04 раза. У той же час

сполука DAM000109 зменшувала в 2.19 рази. Тобто, на 13.2 % ефективніше впливала на сповільнення контрактурної відповіді гладеньких м'язів на гіпоксію в порівнянні з левокарнітин та на 6.85 % - в порівнянні з мельдонієм.

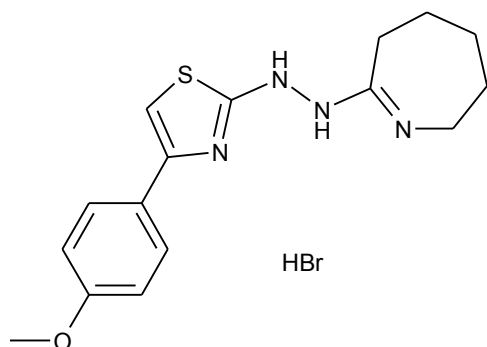
Таким чином, зазначені результати свідчать, що гідробромід N-[4-(4¹-метоксифеніл)-тіазол-2-іл- N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепін-2-іл)гідазину проявляє кардіопротекторні властивості. Що передбачає можливість створення на її основі нового кардіопротекторного засобу для лікування різноманітних захворювань серця.

Джерела інформації:

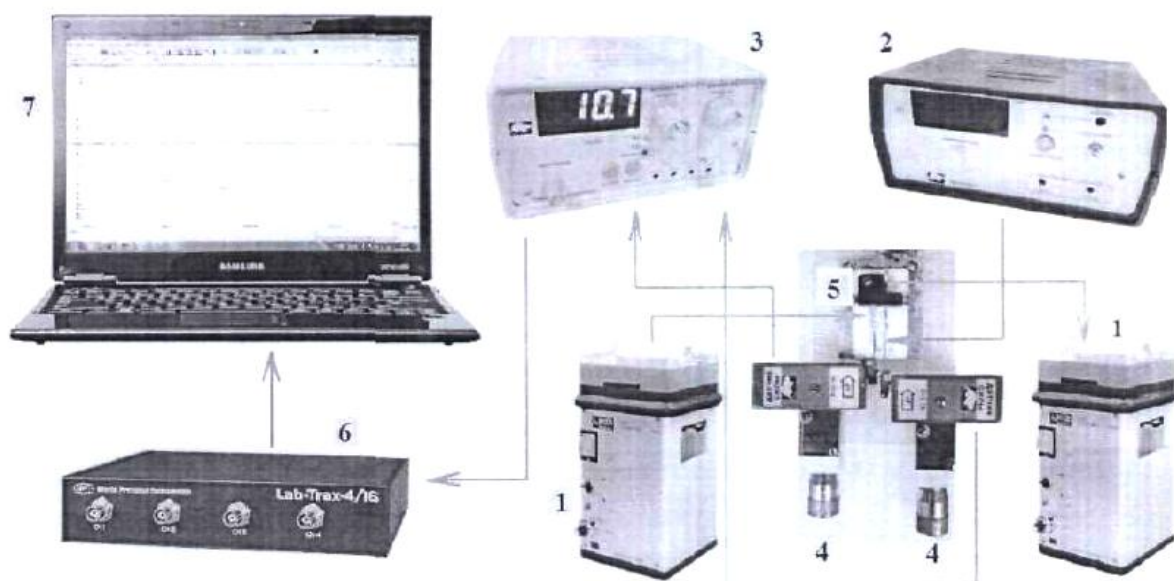
1. John, A.M.; D.K. Heyland; M.F. Hetu; B. Crawford & J.D. Spence (2014). "Carnitine Therapy for the Treatment of Metabolic Syndrome and Cardio-vascular Disease: Evidence and Controversies" (print, online review). Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 24 (8, Aug.): 808-814.
2. Dinicolantonio, J.J.; Lavie, C.J.; Fares, H.; Menezes, A.R.; o'Keefe, J.H. "L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis". Mayo Clinic Proceedings-2013-88 (6): 544-51.
3. Zeiler FA, Sader N, Gillman LM, West M (2016). "Levocarnitine induced seizures in patients on valproic acid: A negative systematic review" Seizure - 2016. - V.36, p. 36-39.
4. Nikolajs Sjakste, Aleksandrs Gutcaits, and Ivars Kalvinsh / Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications // CNS Drug Reviews, Vol. 11, No. 2, 2005. - p 151-168
5. Degrace P, Demizieux L, Gresti J, Tsoko M, Andre A, Demaison L, Clouet P. Fatty acid oxidation and related gene expression in heart depleted of carnitine by mildronate treatment in the rat. Mol Cell Biochem/2004 - v. 258, p.171-182.
6. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: Cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med 2002 - v.12, p.275-279.
7. Dambrova, M; Makrecka-Kuka, M; Vilskersts, R; Makarova, E; Kuka, J; Liepinsh, E (2 February 2016). "Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity". Pharmacological research, doi: 10.1016/j.phrs.2() 16.01.019
8. Mazzone; Pignatello; Panico; Puglisi; Pennisi; Raciti; Matera; Pharmazie/ 1992 - vol. 47; nb. 12, p. 902-910
9. Граник В.Г., Жидкова А.М., Курятов Н.С. и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом// ХГС- 1973.-№11.-С. 1532-1535.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) за редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 84-90.
11. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / [Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х.]. -- М.: Мир, 1983. - 208 с.
12. Burdyga Th.V. Kinetic analysis of smooth muscle relaxation / Burdyga Th.V., Kosterin S.A. // Gen. Physiol. Biophys. - 1991. - № 10. - P. 589-598.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідробромід N-[4-(4¹-метоксифеніл)-тіазол-2-іл]-N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепін-2-іл)гідазину:



що має кардіопротекторні властивості.



Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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