

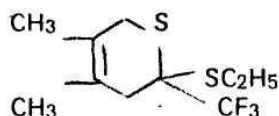
Изобретение относится к органической химии, а именно к новому соединению 4,5-диметил-2-Н-пропилтио-2-*w*-Н-перфторбутил-3Н, 6Н-тиаину и способу его получения. Данное соединение обладает инотропным действием, что предполагает его использование в качестве кардиотонического средства сердечной недостаточности.

Известно, что выраженным кардиотоническим действием обладают сердечные гликозиды и соединения негликозидной природы. Сердечные гликозиды - это вещества растительного происхождения, которые и до настоящего времени являются основным средством лечения недостаточности кровообращения различной этиологии [1, 2].

К числу кардиотонических средств негликозидной природы, также являющихся аналогами по действию заявляемого соединения следует отнести Амринон, 5-амино-3,4-бипиридин-6(1Н)-1-производное бипиридина с положительной инотропной и вазодилаторной активностью. Из-за большого числа побочных явлений использование Амринона в клинической практике ограничено лишь коротким курсом в основном для внутреннего введения в тяжелых случаях недостаточности [1]. Амринон был использован в качестве препарата сравнения при определении инотропной активности заявляемого соединения.

Известно также производное тиаина 4,5-диметил-2-этилтио-2-трифторметил-3Н, 6Н-тиаин[3], являющийся ближайшим структурным аналогом заявляемого соединения.

Его получают взаимодействием этилмеркаптана с фторангидридом трифтортиоуксусной кислоты с последующей реакцией образующегося фтордитиокарбоксилата в виде этилового эфира трифтордитиоуксусной кислоты, который является активным диенофилом, с диметилбутадиеном при 0°C с образованием аддукта следующей формулы:

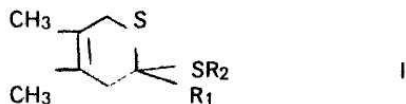


Указанное соединение характеризуется сложностью метода его получения, что относится как к стадии синтеза промежуточного фторсодержащего дитиокарбоксилата, так и к стадии образования конечного аддукта [4], а также отсутствием данных о способности 4,5-диметил-2-этилтио-2-трифторметил-3Н, 6Н-тиаина к проявлению инотропного действия. Другие структурные аналоги, проявляющие положительные инотропное действие, также в литературе не описаны.

В основе данного изобретения лежит задача создания нового соединения, являющегося эффективным кардиотоническим средством, не влияющим на временные показатели процесса сокращения - расслабления сердечной мышцы и обладающим инотропным действием и низкой токсичностью.

Другой задачей настоящего изобретения является создание способа получения соединения, обладающего вышеуказанными свойствами.

Поставленные задачи решены путем синтеза нового соединения 4,5-диметил-2-Н-пропилтио-2-*w*-Н-перфторбутил-3Н, 6Н-тиаина, которое представлено следующей формулой:



где R₁ представляет собой группу H(CF₂)₄ и R₂ представляет собой пропильную группу.

Заявляемое соединение представляет собой светло-желтую жидкость, растворимую при 20°C в диметилсульфоксиде, этиловом спирте, хлороформе, бензоле, ацетоне, эфире и нерастворимую в воде. Соединение химически устойчиво.

Полезные свойства заявляемого соединения определяются структурой 4,5-диметил-2-Н-пропилтио-2-*w*-Н-перфторбутил-3Н,6Н-тиаина, описанной в литературе [4].

Заявляемое соединение образуется в результате двухстадийного процесса, согласно которому сначала получают промежуточный перфтордитиокарбоксилат формулы:



где R₁ представляет собой группу H(CF₂)₄, и R₂ представляет собой пропильную группу, а затем проводят взаимодействие полученного соединения (II) в виде пропилового эфира *w*-Н-перфтордитиовалериановой кислоты с диеновым углеводородом, в частности, с 2,3-диметилбутадиеном.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Получение пропилового эфира *w*-Н-перфтордитиовалериановой кислоты (промежуточного соединения II).

Смесь 9,51г (26,5ммоль) 1,1-дихлор-*w*-Н-перфторэтилпропилсульфида и 7,74г (79,5 ммоль) сульфида цинка или кадмия в 100мл ацетонитрила кипятят при перемешивании в течение 6ч. Смесь охлаждают до 20°C, фильтруют, ацетонитрил отгоняют при атмосферном давлении и остаток фракционируют в вакууме. Выход составляет 6,36г (75%), температура кипения 49-51°C (0,05 мм рт.ст.).

Найдено, %: С 29,98, 29,89; Н 2,70, 2,71; S 19,89, 19,91.

Вычислено, %: С 30,00; Н 2,70; S 20,02.

Для доказательства строения соединения (II) использовали спектроскопию ЯМР¹Н и ¹⁹Ф.ЯМР¹Н спектры снимали на спектрометре "Gemini", 200МГц, в растворителе дейтерохлороформе с внешним эталоном тетраметилсиланом по шкале м.д. (миллионные доли).

Получены следующие данные:

1,06(м,3Н, J=7,4Гц, CH₃); 1,76 (секстет, 2Н, J=7,4Гц, CH₂); 3,28 (м, 2Н, J=7,4Гц, CH₂); 6,09 (мл, 1Н, J=52,0, 5,0Гц, CHF₂).

ЯМР¹⁹Ф спектры снимали на спектрометре "Bruker"-WP 200, 188,28МГц, в растворителе дейтерохлороформе, с внешним эталоном трихлорфторметаном по шкале м.д.

Получены следующие данные:

-138,00 (д, 2F, J=52,0Гц, CF₂H); -130,03 (м, 2F, CF₂); -124,44 (м, 2F, CF₂); -103,38 (м, 2F, CF₂).

Пример 2.

Получение 4,5-диметил-2-Н-пропилтио-2-ω-Н-перфторбутил-3Н, 6Н-тиаина (соединение формулы I).

Смесь 5,50г (17,2 ммоль) пропилового эфира ω-Н-перфтордифторвалериановой кислоты и 2,90г (35,4 ммоль) диметилбутадиена выдерживают 24ч. при 20°С и перегоняют в вакууме.

Выход 5,46г (79%), температура кипения 90-92°С (0,06 мм рт.ст.).

Найдено, %: С 41,76,41,77; Н 4,30,4,32; F 38,12, 38,24; S 15,96, 16,00

Вычислено, %: С 41,75; Н 4,50; F 37,75, S 15,93.

Для доказательства строения заявляемого соединения (I) использовали спектроскопию ЯМР ¹H. Получены следующие данные:

ЯМР¹H, δ, м.д.: 1,00 (м, 3H, J=7,4Гц, CH₃); 1,60 (секстет, 2H, J=7,4Гц, CH₂); 1,71 (с, 3H, CH₃); 1,78 (с, 3H, CH₃); 2,29, 2,87 (AB, 2H, J=16,0Гц, CH₂); 6,06 (мм, 1H, J=52,2, 5,6Гц, CHF₂).

ЯМР¹⁹F, δ (5, м.д.: -138,00 (д, 2F, J=52,2, CF₂H); -131,07 (м, 2F, CF); -119,53 (AB, J=208,7Гц, 1F), -116,52 (AB, J=208,7Гц, 1F), 107,95 (AB, J=282,0Гц, 1F); 106,35 (AB, J=282,0Гц, 1F).

Пример 3.

Определение инотропного действия 4,5-диметил-2-Н-пропилтио-2-ω-Н-перфторбутил-3Н,6Н-тиаина.

Инотропное действие изучалось *in vitro* в экспериментах на изолированных левых предсердиях морской свинки, сокращающихся в режиме близком к изометрическому, под действием электростимуляции прямоугольными стимулами силой тока, на 20% превышающей пороговую. Перфузию изолированного предсердия, помещенного в камеру, проводили физиологическим раствором, содержащим 1/3-нормальной концентрации кальция при постоянной температуре равной 32°С. Соединение исследовано в концентрациях 3-10мкг/мл.

Оценку эффекта исследуемых соединений проводили по способности их увеличивать силу сокращений предсердий (в %).

Полученные результаты приведены в таблице 1.

Из представленных данных следует, что заявляемое соединение обладает в опытах *in vitro* на изолированных предсердиях морской свинки положительной инотропной активностью, в 10 раз превосходящей таковую у эталонного по действию кардиотоника (каротоника) Амринона.

Пример 4.

Определение острой токсичности 4,5-диметил-2-Н-пропилтио-2-ω-Н-перфторбутил-3Н,6Н-тиаина.

Токсичность определяли в острых опытах на беспородных белых мышах обоего пола массой 20-25г при однократном внутрибрюшинном и внутривенном введении. Статистическую обработку токсикологических исследований проводили по методу Литчфильда и Уилкоксона.

Наблюдение за животными осуществлялось в течение 21 суток. Проведенные исследования показали, что LD₅₀ заявляемого соединения при внутрибрюшинном введении составляет 1500мг/кг массы тела животного (1420-1580), а при внутривенном введении более 2000мг/кг. Величина LD₅₀ для препарата сравнения Амринона составляет менее 300мг/кг.

Согласно ГОСТ 12.1.007-76 вещество относится к 3 классу (умеренно опасные).

Пример 5.

Определение аллергизирующих свойств 4,5-диметил-2-Н-пропилтио-2-ω-Н-перфтор-бутил-3Н,6Н-тиаина.

При выявлении аллергизирующих свойств заявляемого соединения опыты проводились на морских свинках с исходной массой 200-370г. Животных сенсibilизировали пятью подкожными инъекциями заявляемого соединения. В качестве растворителя использовали воду для инъекций совместно с детергентом ТВИН-80.

Сенсibilизацию проводили по следующей схеме второе и третье введение делали с интервалами в двое суток, четвертое - в семь суток. Инкубационный период равнялся 14 суткам. Интервалы между инъекциями подбирали таким образом, чтобы общее время с инкубационным периодом в сутках составило 33.

Опыты проводили на трех группах морских свинок обоего пола по 10 животных в каждой.

Первой контрольной группе вводили подкожно воду для инъекций с добавкой детергента ТВИН-80 в объеме 1мл, второй группе - заявляемое соединение в дозе 10мг на кг в объеме 1мл. Третьей группе - в дозе 100мг на кг в объеме 1мл.

После сенсibilизации животных на 14 сутки внутрибрюшинно вводили разрешаемую дозу заявляемого соединения, которая составляла 150мг на кг всех трех групп.

С целью исключения токсического эффекта соединения и возможности возникновения болевого шока введение разрешаемой дозы морским свинкам начинали с контрольной группы. При этом вели постоянное наблюдение за состоянием животных в группах в течение 6 часов.

Установлено, что после внутрибрюшинного введения разрешаемой дозы заявляемого соединения признаков интоксикации и шока у животных всех трех групп не обнаруживалось в течение 6-ти часов наблюдения.

Таким образом, при применении заявляемого соединения в терапевтической дозе и 1/10LD₅₀ аллергизирующих свойств не наблюдалось.

На основании полученных данных можно выделить ряд преимуществ заявляемого соединения:

- высокая инотропная активность (в 10 раз выше, чем у Амринона);
- низкая токсичность (LD₅₀=1500-2000мг/кг против LD₅₀ менее 300мг/кг для Амринона);
- отсутствие аллергических реакций.

Таким образом, по степени инотропной активности и токсичности заявляемое соединение превосходит ближайший аналог по действию Амрион и может быть использован в медицинской практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, сердечной недостаточности.

Инотропное действие заявляемого соединения в сравнении с эталонным препаратом

Вещество	Доза (мкг/мл)	Увеличение силы сокращений (%)
Заявляемое соединение	10	+42
	3	+7
Амринон	100	+40