



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61292 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/40 (2006.01)  
C07D 455/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПОХІДНІ 7-( $\alpha$ -ФУРОЇЛ)-2-МОРФОЛІНО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИДАЗИН-4(5H)-ОНУ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ СПАЗМОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u201100955

(22) 28.01.2011

(24) 11.07.2011

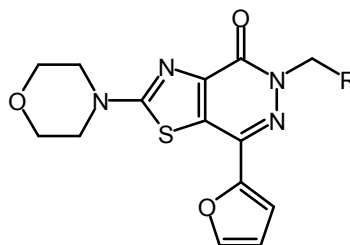
(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) ДЕМЧЕНКО СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, ПУ-  
ПИШЕВА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА, БОБКОВА  
ЛЮДМИЛА СТАНІСЛАВІВНА, МОХОРТ МИКОЛА  
АНТОНОВИЧ, ЛОЗИНСЬКИЙ МИРОН ОНУФРІ-  
ЙОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМА-  
КОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ"

(57) Похідні 7-( $\alpha$ -фуроїл)-2-  
морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону:

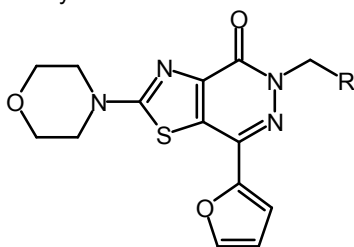
2



що проявляють спазмолітичну активність.

Корисна модель належить до галузі медицини,  
а саме до фармакологічно активних речовин, що  
проявляють спазмолітичну активність, конкретно  
до похідних тіазоло[4,5-d]піридазину.

Сполуки ІФТ 111 - ІФТ 120 загальної формули:



де R=арил, CONHарил, CONHCH<sub>2</sub>арил

Структурні аналоги сполук ІФТ 111 - ІФТ 120,  
які проявляють спазмолітичну активність, невідомі  
(літературний опис відсутній).

Відомо, що міотропні спазмолітики, до яких  
належать інгібітори фосфодіестерази, блокатори  
кальцієвих, натрієвих та активатори калієвих  
каналів, донатори оксиду азоту, широко викорис-  
товують в клінічній практиці для лікування захво-  
рювань серцево-судинної, дихальної, статеві  
систем та шлунково-кишкового тракту [1]. Спазмолі-  
тики викликають розслаблення гладеньких м'язів,  
зменшуючи рівень кальцію всередині клітини  
за рахунок різних механізмів дії (зміни активності

внутрішньоклітинних ферментів або впливу на  
іонні канали) та різною мірою по відношенню до  
тонічних чи фазно-тонічних гладеньком'язових  
органів [2].

Не зважаючи на велику кількість спазмолітич-  
них препаратів, актуальним залишається пошук  
нових сполук, що відповідали б критеріям ефекти-  
вності, безпечності та потенційній селективності,  
адже препарати цієї групи часто використовуються  
в комбінованому лікуванні.

В основу корисної моделі поставлено задачу  
синтезу нових хімічних сполук, що проявляють  
міотропну спазмолітичну активність.

За прототип за фізіологічною активністю при-  
йнято дротаверин, як класичний міотропний спаз-  
молітик [3], і пінацидил, як ефективний вазодила-  
татор [4].

Основними недоліками аналогів є неспецифі-  
чність, властива дротаверину, та необхідність за-  
стосування додаткових лікарських засобів при ви-  
користанні пінацидилу у зв'язку з різким  
зниженням артеріального тиску та рефлекторним  
збільшенням частоти серцевих скорочень.

В основу корисної моделі поставлено задачу  
створити нові хімічні сполуки, які б проявляли ви-  
ражену спазмолітичну активність, що вирішується  
синтезом нових похідних тіазоло[4,5-d]піридазину  
(а саме похідних 7-( $\alpha$ -фуроїл)-2-  
морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону),

(13) U

(11) 61292

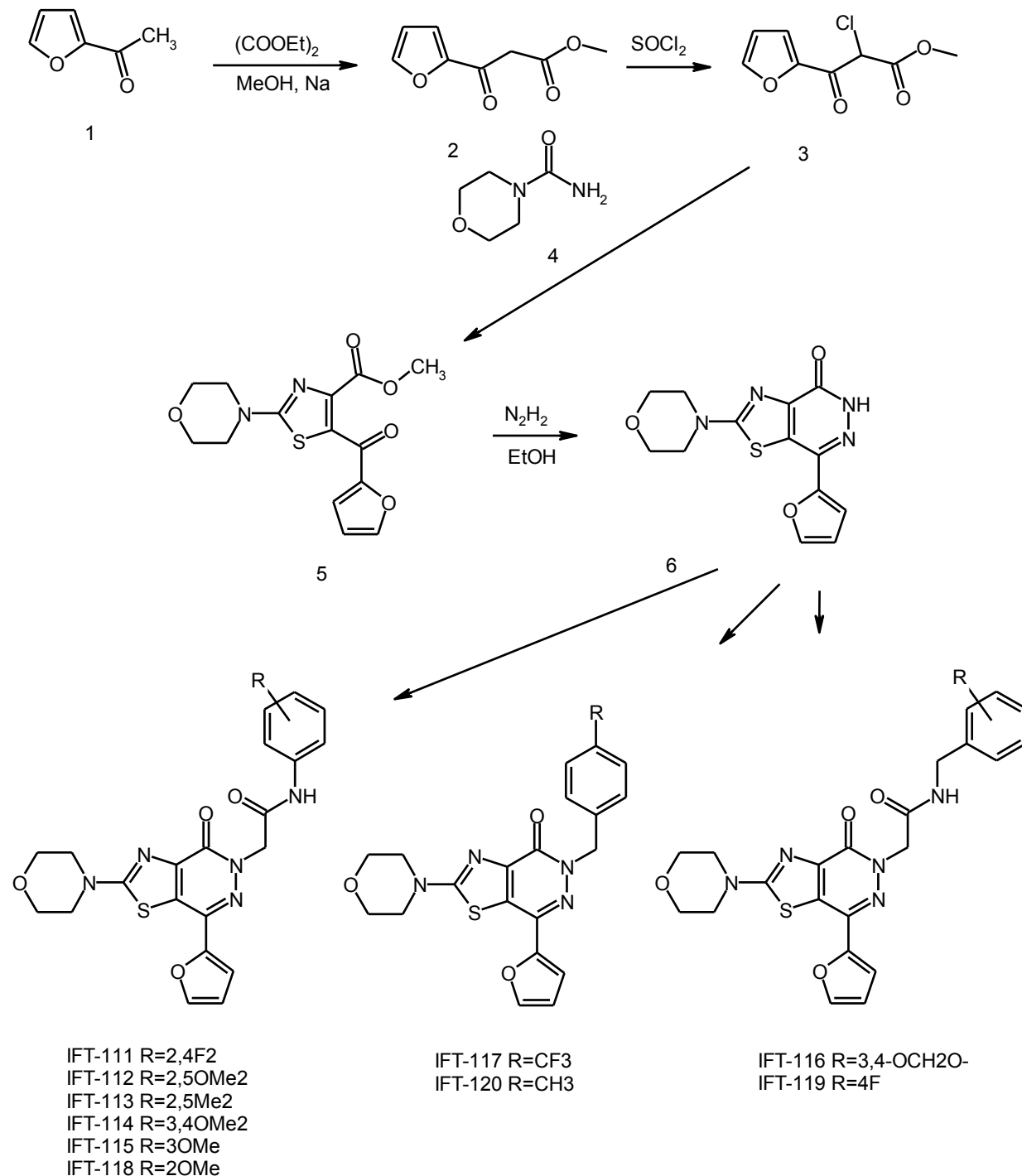
(19) UA

за рахунок чого може бути розширений арсенал спазмолітичних препаратів.

Об'єкт винаходу отримували за загальною схемою - конденсацією відповідних 5-фуроїл-2-морфоліно-1,3-тіазоло-4-карбоксилатів 5 з гідрразин-гідратом в етанолі з утворенням 7-( $\alpha$ -фуроїл)-

2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону 6 його та подальше алкілювання заміщеними хлорацетанідами та бензилхлоридами по амідному атому азоту піридазинового циклу.

Загальна схема синтезу похідних тіазоло[4,5-d]піридазину ІФТ 111 - ІФТ 120



Вивчення спазмолітичної активності сполук ІФТ 111 - ІФТ 120 проводили на сегментах грудної аорти та смужках сечового міхура щурів обох статей (лінія Вістар) масою 170-340 г. Після знеживлення тварин шляхом цервікальної дислокації ізольовану аорту та сечовий міхур розміщували в розчині Кребса наступного складу (в мМ/л): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,05 MgCl<sub>2</sub>, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 16,3 NaHCO<sub>3</sub>, 6,5 глюкози, рН 7,4. Ізольовані препарати очищували від жирової та сполучної ткани-

ни.

ни та розрізали на кільця шириною 1-2 мм (аорту) або смужки довжиною 4-5 мм та шириною 1-2 мм (сечовий міхур). Фрагменти аорти та сечового міхура фіксували в проточній камері на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 15 та 2,5 мН, відповідно. Камера перфузувалась розчином Кребса (1,5 мл/хв.) з постійною температурою на рівні  $37 \pm 0,5$  °C.

Як констриктори використовували фенілефрин  $10^{-6}$  Моль/л для аорти та гіперкалієвий розчин Кребса (60 мМоль/л) для аорти та сечового міхура.

Досліджувані сполуки розчинялись в диметилсульфоксиді з подальшим розведенням в розчині Кребса до робочих концентрацій ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  Моль/л).

Силу скорочувальних реакцій судин вимірювали в ізометричному режимі за допомогою ємкісних тензометричних датчиків (FTK-0.1). Запис скорочень здійснювали на персональний комп'ютер із застосуванням програми DataTrax2 за допомогою аналогово-цифрового перетворювача (WPI LabTrax 4/16, США).

Величину дилаторних реакцій обчислювали

у відсотках відносно рівня максимального тонічного напруження. На основі побудованих кривих «доза-ефект» вираховували середньоефективні концентрації досліджуваних сполук.

Як препарати порівняння використовували дротаверин, як неселективний міотропний спазмолітик [3], та пінацидил як ефективний вазодилатор [4].

Корисна модель характеризується наступними прикладами.

Приклад 1. Загальна методика синтезу похідних 7-( $\alpha$ -фурилі)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону.

0,001 моль (0,249 г) сполуки 6 розчиняли в 10 мл сухого ДМФ. Додавали 0,002 моль (0,276 г) карбонату калію. Потім додавали 0,001 моль алкілюючого реагенту. Нагрівали на водяній бані 2 години. Охолоджували і виливали в 100 мл охолодженої води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали гарячою водою. Перекристалізовували із суміші ДМФ:етанол (1:1). Вихід,  $T_{\text{топл}}$ , дані елементного аналізу наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості нових похідних тіазоло[4,5-d]піридазину

Сполука	R	Емпірична формула	Вирахувано, % / Знайдено, %		$T_{\text{топл}}$ , °C	Вихід, %
ІФТ 111	2,4F <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	$\frac{14,8}{14,9}$	$\frac{6,77}{6,95}$	173-175	63
ІФТ 112	2,5OMe <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	$\frac{14,1}{14,3}$	$\frac{6,44}{6,56}$	164-166	65
ІФТ 113	2,5Me <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	$\frac{15,0}{14,8}$	$\frac{6,89}{6,75}$	163-165	57
ІФТ 114	3,4OMe <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	$\frac{14,1}{14,2}$	$\frac{6,44}{6,52}$	215-217	70
ІФТ 115	3OMe	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	$\frac{15,0}{15,3}$	$\frac{6,86}{6,94}$	230-232	53
ІФТ 116	3,4-OCH <sub>2</sub> O-	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	$\frac{14,6}{14,7}$	$\frac{6,66}{6,74}$	180-181	67
ІФТ 117	4-CF <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	$\frac{13,9}{13,6}$	$\frac{6,34}{6,21}$	198-199	72
ІФТ 118	2OMe	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	$\frac{15,0}{14,8}$	$\frac{6,86}{6,73}$	207-208	64
ІФТ 119	4-F	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	$\frac{14,9}{15,1}$	$\frac{6,83}{6,97}$	183-184	59
ІФТ 120	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	$\frac{13,7}{13,9}$	$\frac{7,85}{7,73}$	201-203	71

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц,

розчинник ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт - ТМС (табл. 2).

Таблиця 2

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  нових нових похідних тіазоло[4,5-d] піридазину

Сполука	Хімічні зсуви, $\delta$ , м.д. ( $\text{DMSO}-d_6$ )
1	2
ІФТ 111	3.66 та 3.76 (м+м, 8H, морфолін), 5.07 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.75 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.02 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.95 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.07-7.83 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 10.2 (с, 1H, NH).
ІФТ 112	3.66 та 3.76 (м+м, 8H, морфолін), 3.65 (с, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (с, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 5.10 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.74 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.01 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.95 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.61-7.95 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 9.63 (с, 1H, NH).
ІФТ 113	2.17 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2.37 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.66 та 3.76 (м+м, 8H, морфолін), 5.32 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.73 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.96 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.94 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.83-7.10 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 10.1 (с, 1H, NH).
ІФТ 114	3.66 та 3.75 (м+м, 8H, морфолін), 3.70 (с, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.71 (с, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.98 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.74 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.00 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.95 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.91-7.33 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 10.2 (с, 1H, NH).
ІФТ 115	3.66 та 3.76 (м+м, 8H, морфолін), 3.71 (с, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 5.00 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.75 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.01 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.95 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.64-7.31 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 10.4 (с, 1H, NH).
ІФТ 116	3.65 та 3.74 (м+м, 8H, морфолін), 4.22 (д, 2H, $\text{CH}_2$ ), 4.82 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 5.99 (с, 2H, $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.74 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.99 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.95 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.76-6.85 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.58 (т, 1H, NH).
ІФТ 117	3.66 та 3.75 (м+м, 8H, морфолін), 5.37 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.74 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.02 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.95 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.16 та 7.82 (д-д, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ).
ІФТ 118	3.65 та 3.76 (м+м, 8H, морфолін), 3.86 (с, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 5.10 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.74 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.01 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.94 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 6.89-7.93 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.61 (с, 1H, NH).
ІФТ 119	3.67 та 3.76 (м+м, 8H, морфолін), 4.30 (д, 2H, $\text{CH}_2$ ), 4.84 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.76 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.01 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.96 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.15-7.32 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.65 (т, 1H, NH).
ІФТ 120	2.26 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.67 та 3.75 (м+м, 8H, морфолін), 5.32 (с, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.73 (т, 1H, $4^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.01 (д, 1H, $3^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.94 (д, 1H, $5^1\text{H}$ 2-фууроїл), 7.14 та 7.21 (д-д, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

Приклад 2. Встановлення спазмолітичної активності.

Усі досліджувані сполуки демонстрували здатність дозо-залежно знімати спазм, викликаний констрикторами, але рівень спазмолітичного ефекту був різним. За умов калієвої гіперполяризації

мембрани ізольованих кілець аорти щурів лише сполука ІФТ 115 в максимальній концентрації була здатна викликати розслаблення більше ніж на 50 % та за середньою ефективною концентрацією лише в 2,6 разу поступалася препаратам порівняння.

Таблиця 3

Міотропна спазмолітична активність синтезованих сполук

Сполука	Фенілефрин (10 <sup>-6</sup> , Моль/л)		Гіперкалієвий розчин (KCl, 60 мМоль/л)			
			Аорта		Сечовий міхур	
	EC50, μM	E <sub>max</sub> , %	EC50, μM	E <sub>max</sub> , %	EC50, μM	E <sub>max</sub> , %
ІФТ 111	-	28,95±6,1	-	34,87±2,63	34,71±1,6	69,17±2,06
ІФТ 112	92,28±69,9	57,69±26,4	-	26,07±0,19	87,86±21,8	53,91±4,77
ІФТ 113	-	23,84±9,43	-	32,3±4,39	-	38,67±3,64
ІФТ 114	7,32±3,2	82,60±3,94	-	27,66±5,64	216,47±71,9	55,84±4,56
ІФТ 115	5,12±1,5	104,12±0,3	53,17±26,3	59,66±6,53	49,55±0,57*	62,65±0,84
ІФТ 116	21,59±13,1	82,07±10,64	-	22,19±4,29	97,17±23,1	52,02±3,82
ІФТ 117	26,98±1,9	83,78±4,05	-	34,44±3,39	95,05±63,4	54,94±9,43
ІФТ 118	84,71±77,5	79,77±34,52	-	31,95±5,36	60,24±8,95	58,87±2,69
ІФТ 119	74,8±51,96	62,85±9,77	-	22,52±0,42	51,5±4,73	62,54±0,П
ІФТ 120	1,07±0,26	108,54±3,62	-	43,13±3,6	49,3±5,65	61,61±1,54
Дротаверин	18,44±1,1	95,37±1,75	19,73±0,2	84,79±0,45	14,22±1,63	98,75±1,25
Пінацидил	0,618±0,1	100,07±3,71	24,7±8,8	80,98±9,53	36,1±10,98	89,42±8,93

Примітка:  $\text{EC}_{50}$  - середньо ефективна концентрація;  $\text{E}_{\text{max}}$  - максимальний рівень розслаблення.

На фоні цієї ж констрикції нові синтезовані похідні тіазоло[4,5-d]піридазину (окрім ІФТ 113 та ІФТ

114) проявили більшу спазмолітичну активність на смужках сечового міхура та за показником  $\text{EC}_{50}$

знаходились в одному порядку з референтними речовинами.

За умов констрикції ізольованих кілець аорти  $\alpha$ -адреноміметиком фенілефрином ( $10^{-6}$  Моль/л) сполуки ІФТ 114, ІФТ 115 та ІФТ 20 перевищували дротаверин за рівнем максимального розслаблення та середньо ефективною концентрацією.

Результати проведених досліджень представлені в таблиці 3.

Таким чином, отримані результати свідчать, що похідним 7-( $\alpha$ -фууроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону властива міотропна спазмолітична активність, а сполуки ІФТ 114, ІФТ 115 та ІФТ 120 є перспектив-

ними ефективними вазодилататорами.

Список посилань:

1. Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Миотропные спазмолитики // Consilium Provisorum. - 2001. - Т. 1, № 2. - С. 38-41.

2. Пчелинцев М.В. Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии // Лечащий врач. - 2008. - № 7. - С. 74-77.

3. Белоусов Ю.Б. Но-шпа: классика спазмолитической терапии // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 15. - С. 669-674

4. Jahangir A., Terzic A.  $K_{ATP}$  channel therapeutics at the bedside // J Mol Cell Cardiol. - 2005. - V. 39, № 1. p. 99-112.