



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17071 (13) A
(51)6 A 61 K 31/03ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23.XII 1993 р.Публікується
в редакції заявника

(54) N-1,2,2-ТРИМЕТИЛПРОПІЛ-N"-ЦИАНО-N'-АРИЛГУАНІДИНИ З ФТОРОВМІСНИМИ ЗАМІСНИКАМИ У АРИЛЬНОМУ ЯДРІ, ЯКІ ВІДПОВІДАЮТЬ ГІПОТЕНЗИВНУ ТА КАРДІОТОНІЧНУ ДІЮ

1

(21) 95041977

(22) 26.04.95

(24) 18.03.97

(46) 31.10.97. Бюл. № 5

(47) 18.03.97

(56) 1. Potassium channels: Basic function and therapeutic aspect / Th. J. Colatsky (Ed.). - NY: Wiley-Liss Division, 1990.

2. Edwards G., Weston A.H. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 1993. - Vol. 33. - p. 597-637.3. Клебанов Б.М., Ягупольский Л.М., Шаваран С.С., Малетина И.И. // *Хим. фарм. журн.* - 1993. - Т. 27, № 5. - с. 28-34.4. Petersen H.J., Nielsen C.K., E. Arrigoni-Martelli // *J. Med. Chem.* - 1978. - Vol. 21, № 8. - p. 773-781.5. Mulvany M.J., Videbak L.M., Hughes A.D., Aalkjar C. // *Blood Vessel.* - 1990. - Vol. 27. - p. 314-318.6. Friedel H.A., Brogden R.M. // *Drugs.* - 1990. - Vol. 39, N 6. - p. 929-967.7. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Klebanov B.M. Fluorine-containing cardiovascular drugs // *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and*

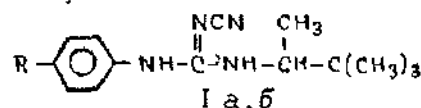
2

Biomedical Applications. - Amsterdam-London-New York-Tokyo. Elsevier Science Publishers B.V., 1993. - p. 73-99.

(72) Клебанов Борис Маркович, Малетина Ирина Ісааківна, Петко Кирило Ігоревич, Шаваран Сергій Сергійович, Ягупольський Лев Мусійович

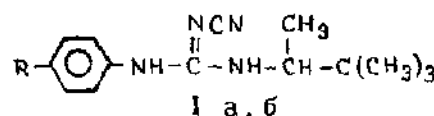
(73) Інститут органічної хімії Національної академії наук України (UA)

(57) N-1,2,2-Триметилпропил-N"-циано-N'-арилгуанідини з фторсодержачими замісниками в арильному ядрі, загальної формули

де Іа - R = OCHF₂;Іб - R = SCHF₂;

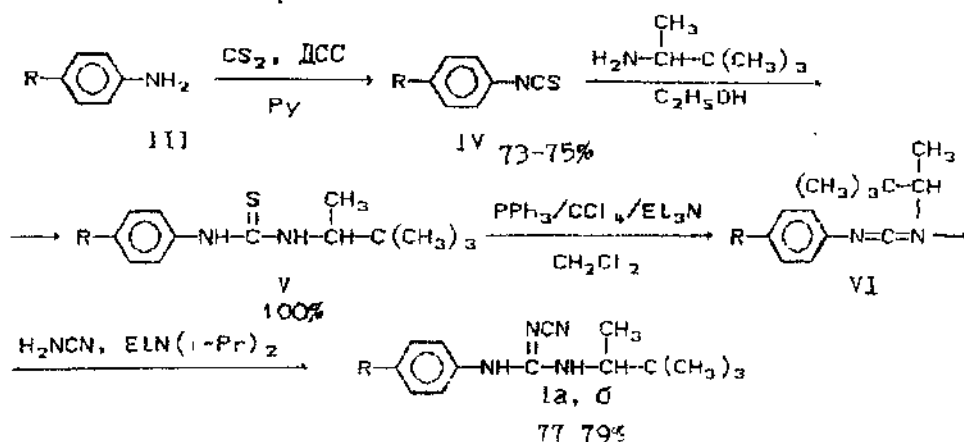
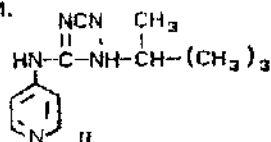
проявляющие гипотензивное и кардиотоническое действие.

Изобретение относится к органической химии, конкретно к синтезу фторсодержащих производных N-1,2,2-триметилпропил-N"-циано-N'-арилгуанидинов, проявляющих свойства активаторов калиевых каналов клетки, общей формулы (1):

де Іа - R = OCHF₂, Іб - R = SCHF₂.(19) UA (11) 17071 (13) A

В последнее время в области медицинской химии постоянно возрастающее внимание привлекают вещества, являющиеся активаторами калиевых каналов клетки, поскольку они обладают эффективным вазодилаторным действием и потенциально важны для лечения гипертонической и ишемической болезни сердца, астмы [1-3]. Одним из наиболее активных препаратов, гипотензивное и вазодилаторное действие которых связано с активацией калиевых каналов, является пинацидил (II) — N-1,2,2-триметилпропил-N'-циано-N'-4-пиридилгуанидин — близкий аналог заявляемых соединений как по структуре, так и по типу действия [4-6].

Следует отметить, что круг препаратов, обладающих подобной фармакологической активностью, ограничен. Эффективный препарат пинацидил (II) прошел только клинические испытания и еще не поступил в аптечную сеть. Методы его синтеза сложны и дороги.



где Ia — R=OCHF₂

Ib — R=SCHF₂.

Ниже приводятся конкретные примеры синтеза заявляемых соединений.

Пример 1. 4-Дифторметоксифенилизотиоцианат (IVa). В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и капельной воронкой, помещают 23,85 г (0,15 моль) 4-дифторметоксифениламина (IIIa), 60 мл сероуглерода и 40 мл пиридина. При перемешивании добавляют по каплям 20 мл триэтиламина. Затем охлаждают реакционную смесь до температуры минус 15°C (при этом выпадает осадок) и при этой температуре и перемешивании добавляют по каплям раствор 30,90 г (0,15 моль) дициклогексилкарбодиимида в 40 мл пиридина. Температуру реакционной смеси постепенно повышают

Задачей изобретения являлся синтез новых аналогов пинацидила, проявляющих высокую гипотензивную и кардиотоническую активность и обладающих более низкой токсичностью по отношению к теплокровным животным и человеку.

Поставленная задача решается синтезом новых производных N-1,2,2-триметилпропил-N'-циано-N'-арилгуанидина — соединений (Ia, б), содержащих вместо пиридинового ядра ароматическое кольцо с фторсодержащими заместителями.

Заявляемые соединения получают исходя из легкодоступных аминов (III) путем превращения их с хорошим выходом реакцией с сероуглеродом и дициклогексилкарбодиимидом (DCC) в изотиоцианаты (IV), затем с количественным выходом при реакции с 1,2,2-триметилпропиламином (пинацилом) в тиомочевину (V). Десульфированием тиомочевины (V) системой Ph₃P/CCl₄/Et₃N по методу [4] получают карбодиимиды (VI), которые при взаимодействии с цианамидом в присутствии катализатора — диизопропилэтиламина с высоким выходом образуют соединения (I)

до 20°C и перемешивают 3 ч. После этого реакционную смесь упаривают в вакууме, добавляют 200 мл гексана и отделяют выпавший осадок дициклогексилтиомочевины фильтрованием. Гексановый раствор пропускают через небольшую колонку, заполненную силикагелем L 100/250 и затем промывают колонку гексаном. Объединенный гексановый фильтрат упаривают и остаток перегоняют в вакууме.

Выход 22,61 г (75%). Т_{кип} 75-76°C/0,1 мм. ЯМР¹⁹F спектр, δ, м.д.: 81-91 дублет (CHF₂), J_{HF} = 73 Гц.

Найдено, %: С 47,85, Н 2,48, N 6,86. С₇H₇F₂NO.

Вычислено, %: С 47,75, Н 2,50, N 6,96.

4-Дифторметилтиофенилизотиоцианат (IVб) получают по той же методике из

26,25 г (0,15 моль) 4-диформетилтиоанилина (IIIb). Выход 23,76 г (73%). $T_{\text{кип}}$ 87-88°C/0,1 мм.

Найдено, %: N 6,45. $C_7H_7F_2NS$.

Вычислено, %: N 6,49.

Пример 2. N-1,2,2-триметилпропил-N'-диформетоксифенилтиомочевина (Va).

К охлажденному до 0°C раствору 20,12 г (0,1 моль) 4-диформетоксифенилизотиоцианата (IVa) в 100 мл абсолютного этанола прибавляют по каплям в течение 1 ч раствор 11 г (0,11 моль) 1,2,2-триметилпропиламина в 50 мл абсолютного этанола. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 0°C и 1 ч при 20°C. Растворитель упаривают в вакууме. Выход тиомочевина (Va) 30,24 г (количественный). $T_{\text{пл}}$ 119-120°C.

Найдено, %: C 55,05, H 6,48, N 8,96. $C_{14}H_{20}F_2N_2OS$.

Вычислено, %: C 55,61, H 6,86, N 9,26.

N-1,2,2-Триметилпропил-N'-4-диформетилтиофенилтиомочевину (Vb) получают по той же методике из 21,73 г (0,1 моль) 4-диформетилтиофенилизотиоцианата. Выход 31,84 г (количественный). $T_{\text{пл}}$ 149-150°C.

Найдено, %: C 53,00, H 6,50, N 8,87. $C_{14}H_{20}F_2N_2S_2$.

Вычислено, %: C 52,80, H 6,33, N 8,80.

Пример 3. N-1,2,2-Триметилпропил-N''-циано-N'-4-диформетоксифенилгуанидин (Ia).

Смесь 30,24 г (0,1 моль) N-1,2,2-триметилпропил-N'-диформетоксифенилтиомочевина (Va), 34,0 г (0,13 моль) трифенилфосфина, 13,5 мл (0,14 моль) четыреххлористого углерода и 14 мл (0,1 моль) триэтиламина в 140 мл безводного хлористого метилена кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и осадок обрабатывают пять раз порциями по 150 мл петroleйного эфира ($T_{\text{кип}}$ 40-100°C). Объединенный экстракт упаривают до объема 150 мл, фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. К полученному таким способом N-1,2,2-триметилпропил-N'-диформетоксифенилкарбодиимиду (VIa) без дальнейшей очистки добавляют 5,04 г (0,12 моль) цианамид и каталитическое количество (0,7 мл) диизопропилэтиламина. Смесь перемешивают 12 ч при 20°C, при этом она загустевает, затем добавляют 25 мл пентана и перемешивают еще 12 ч при той же температуре. Образующийся осадок фильтруют, промывают на фильтре пентаном (2 x 30 мл), водой (2 x 30 мл), сушат и кристаллизуют из метанола с водой. Выход 24,67 г (79,5%). $T_{\text{пл}}$ 119-120°C.

ЯМР¹H спектр, δ , м.д.: 0,81 (9H c), 1,02 (3H d), 3,80 (1H д.кв), 4,57 (1H д), 6,60 (1H т, J = 7,3 Гц), 7,19 (4H ар.с), 7,89 (1H c).

Найдено, %: C 58,16, H 6,59, N 17,90.

5 $C_{15}H_{20}F_2N_4O$.

Вычислено, %: C 58,05, H 6,49, N 18,05.

N-1,2,2-Триметилпропил-N''-циано-N'-диформетилтиофенилгуанидин (Ib) получают по той же методике из 31,84 г (0,1 моль) N-1,2,2-триметилпропил-N'-диформетилтиофенилмочевина (Vb). Выход 25,26 г (77%). $T_{\text{пл}}$ 102-103°C.

Найдено, %: C 55,26, H 6,21, N 17,30. $C_{15}H_{20}F_2N_4S$.

15 Вычислено, %: C 55,19, H 6,18, N 17,16.

Экспериментальные исследования влияния заявляемых соединений на сердечно-сосудистую систему проводили на наркотизированных тиопенталом натрия (0,2 мг/кг) крысах линии Wistar обоего пола, массой 150-200 г. Производилась синхронная регистрация пульсового артериального давления при его прямом электроманометрическом измерении в сонной артерии, электрокардиограммы во II стандартном отведении и дифференцированной тетраполярной реограммы на Polygraph System 6000 со скоростью 1 мм/с и 50 мм/с.

Для оценки системной гемодинамики на насосной функции сердца использовали следующие показатели:

1. Систолическое артериальное давление.

2. Диастолическое артериальное давление.

3. Среднее артериальное давление.

4. Ударный объем крови (УОК) (методом тетраполярной реографии) по формуле Кубичека

$$\text{УОК} = k \cdot \rho \cdot \frac{l^2}{Z} \cdot \Delta d \cdot T_{\text{изг}},$$

где K – поправочный коэффициент (0,8);

ρ – электропроводность крови;

l – расстояние между грудными электродами;

Z – базовый импеданс;

Δd – амплитуда дифференцированной реограммы;

$T_{\text{изг}}$ – время изгнания.

Влияние заявляемых соединений на сократимость миокарда оценивали в экспериментах на изолированной миокарде. Папиллярную мышцу сердца крысы помещали в проточную камеру и перфузировали оксигенированным (95% O_2 и 5% CO_2) раствором Тироде при температуре 20°C. Электрическую стимуляцию осуществляли с помощью платиновых электродов, расположенных параллельно мышце. Использовали

прямоугольные импульсы от электростимулятора КЗ МО длительностью 5 мс, напряжением, превышающим пороговое на 10-25%, с частотой 1 Гц. Для оценки сократительной способности миокарда принимали сокращения близкими к изотермическим и использовали показатели развиваемого напряжения T (мг) и скорость развития и спада напряжения (dT/dt). Перфузию мышц раствором Тирода осуществляли с содержанием исследуемых соединений в концентрациях $10^{-8} - 10^{-3}$ М в 1 л. Внутривенное введение исследуемых соединений (в яремную вену) производили в дозе 0,4 мг/кг. Полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

Сравнение проводили с аналогом по структуре и действию – активатором калиевых каналов – пинацидилом (II). Для оценки фармакологической активности и анализа механизма действия исследуемых соединений производили сравнение направленности и количественных изменений показателей системной гемодинамики, сократительной способности миокарда. Регистрировалась кардиограмма для оценки сердечного ритма и изменений коронарного кровообращения.

Соединения (Ia,б) проявили высокую фармакологическую активность, связанную с вазодилаторной реакцией (табл.1). Так, их внутривенное введение в дозе 0,4 мг/кг приводило к снижению АДс на 34 и 26% соответственно, что по уровню фармакологической активности сравнимо с эталонным препаратом – пинацидилом. Характерно, что соединение (Ia) отличается длительностью и стойкостью вазодилаторной реакции и, если длительность гипотензивного эффекта у соединения (Iб) – 60 мин, то у соединения (Ia) – более двух часов.

Оба изученных соединения увеличивали насосную функцию сердца: повышали сердечный выброс и минутный объем крови (МОК), что связано, по-видимому, с выра-

женным снижением общего периферического сопротивления и постнагрузки. В отличие от соединения (Iб) и эталонного препарата пинацидила (II), соединение (Ia) вызывает умеренное увеличение сократимости изолированной капиллярной мышцы (10^{-15} моль/л, увеличение силы, развиваемой миокардом, +15%). Такое действие не характерно для фармакологического профиля препаратов данной группы, но может быть полезным для лечения больных с сердечной недостаточностью.

Фармакологические свойства (понижение АДс, общего периферического сопротивления и увеличение ансозной функции сердца) и уровень активности сопоставимы с ближайшим структурным аналогом – пинацидилом (II) – известным активатором выхода ионов калия [5-6]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что заявляемые соединения и пинацидил обладают однотипным механизмом действия. Вместе с тем, заявляемые соединения менее токсичны, чем эталонный препарат пинацидил. Так, ЛД₅₀ для пинацидила 600 мг/кг, а для соединений (Ia,б) – свыше 1000 мг/кг (см.табл.2). Это может иметь существенное значение при рассмотрении этой группы химических веществ в качестве потенциальных гипотензивных средств.

Пример 4. Определение токсичности заявляемых соединений проводили на белых беспородных мышах массой тела 20-25 г. Исследуемые соединения и эталонный препарат вводили внутрижелудочно в фазах от 100 до 1000 мг/кг массы тела. Наблюдение проводили в течение 24 ч после введения. Результаты опытов подвергались статистической обработке по методике Личфилда-Уилкоксона в модификации Рота и приведены в табл.2.

Эти данные свидетельствуют, что заявляемые соединения обладают меньшей токсичностью по сравнению с эталонным препаратом.

Таблица 1

Влияние соединений (Ia) и (Iб) и препарата Пинацидил на основные показатели системной гемодинамики (в дозе 0,4 мг/кг внутривенно) и сократимость миокарда (10^{-6} моль/л)

Показатели	Исходный уровень	Изменения (в %)		
		Соединение (Ia)	Соединение (Iб)	Пинацидил
АДс	130±6	↓ 34	↓ 26	↓ 35
УОК	0,27±0,02	↑ 12	↑ 20	↑ 22
ЧСС	340±27	↑ 7	0	↑ 5

Продолжение табл. 1

Показатели	Исходный уровень	Изменения (в %)		
		Соединение (1a)	Соединение (16)	Пинацидил
T Длительность эффекта	$8,7 \pm 2,3$ 0	$\uparrow 15$ 2 ч	0 1 ч	0 2 ч

Примечание. Направление стрелок указывает на увеличение (\uparrow) или уменьшение (\downarrow) показателя под влиянием исследуемого соединения.

Таблица 2

Результаты определения токсичности (величина ЛД₅₀) заявляемых соединений (1a,б) и препарата сравнения Пинацидила

Соединение	ЛД ₅₀ (мг/кг)
(1a)	1000
(16)	1000
Пинацидил	600

Упорядник

Техред О.Копча

Коректор М.Керецман

Замовлення 4215

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

