



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77344** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
C07D 285/24 (2006.01)
A61K 31/54
A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 7(6)-ДИФТОРМЕТОКСИ-3-МЕТИЛ-2Н-1,2,4-БЕНЗОТІАДІАЗИН-1,1-ДІОКСИД

1

2

(21) а200503296

(22) 11.04.2005

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Ягупольський Лев Мусійович, Малетіна Ірина Ісааківна, Петко Кирило Ігоревич, Мойбенко Олексій Олексійович, Струтинський Руслан Борисович, Пивовар Світлана Миколаївна, Шевчук Віктор Григорович, Карвацький Ігор Миколайович, Тарасова Катерина Вікторівна

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М ООО" Издательство Новая Волна". 2000 г. Т.І, стр.395.

Zivcovich I., Thomson D., Bertoimo M. // J. Pharm. Exp. Ther. - 1995. -Vol. 272.-P. 300-309

Edwards G., Weston A.H. // TIPS - 1990. - Vol. 11.- P.417- 422

Pirotte B., Tullio P., et al. // J. Med. Chem. - 1993. - Vol. 36. - P. 3211-3213

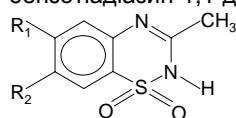
SU 1074873, A, 23.02.84

UA 48059, C, 15.08.2002

UA 48063, C, 15.08.2002

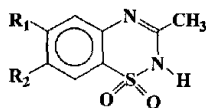
EP 1348702, A, 01.10.2003

(57) 7(6)-Дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид загальної формули (I)



I,
де Іа: R₁ = H, R₂ = OCHF₂;
Іб: R₁ = OCHF₂, R₂ = H.

Винахід належить до органічної хімії, конкретно до нових дифторметокси-похідних бензотіадіазина загальної формули (I)

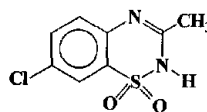


I

Ia R₁ = H, R₂ = OCHF₂; Ib R₁ = OCHF₂, R₂ = H

Сполуки, що заявляються, є новими і в літературі не описані.

Цінність речовин подібного типу - 7(6)-дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксидів полягає в тому, що вони є фторовмісними аналогами відомого антигіпертензивного засобу «Діазоксид» (II) [1, 2].



II

Діазоксид в сучасній медицині розглядається, як один з основних периферичних вазодилаторів, який до того ж проявляє і кардіопротекторні властивості.

В останній час з'явилась велика кількість публікацій, в яких окреслені перспективи використання аналогів діазоксиду, зокрема для лікування діабету [3, 4], психічних порушень [5], ВІЛ-інфекції [6]. Фармакологічна дія похідних 1,2,4-бензотіадіазинів пов'язана з їх здатністю активувати АТФ-залежні калієві канали клітин [7].

Відомо, що введення фторовмісних замісників в молекули потенційно біологічно-активних сполук сприяє проявленню фармакологічної дії, підвищує стійкість речовин, знижує їх токсичність [8]. Раніше [9, 10]. було показано, що фторовмісні активатори

(13) **C2**

(11) **77344**

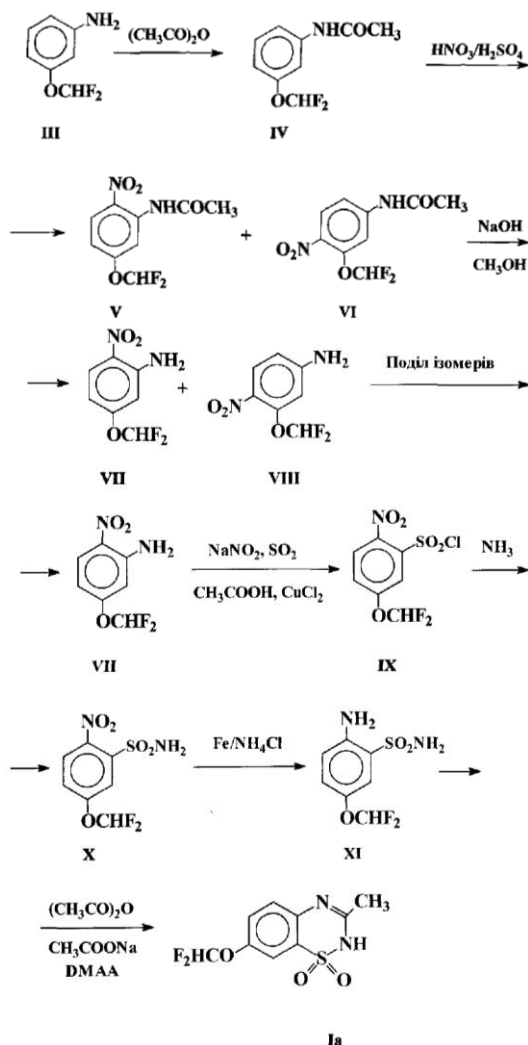
(19) **UA**

калієвих каналів, якими є аналоги препарату пінацидил, мають більш виражені кардіопротекторні властивості та значно меншу токсичність за нефторовані аналоги цього препарату.

Задача винаходу - створення нових фторовмісних аналогів діазоксиду - потенційно біологічно-активних речовин з покращеними властивостями.

Задача вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук - 7(6)дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксидів (I) - аналогів діазоксиду, які містять в положенні 7 або 6 конденсованого гетероциклу фармакоформну дифторметокси-групу замість атому хлора.

Синтез 7-дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксида (Ia) здійснюється виходячи з 3-дифторметоксианіліну (III) за схемою:



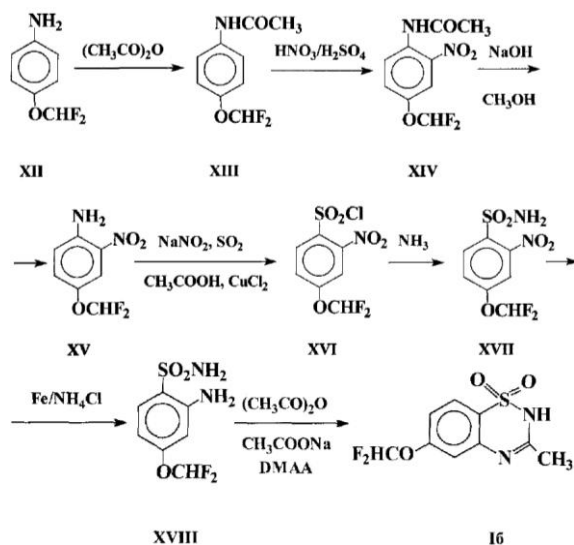
Взаємодія 3-дифторметоксианіліну (III) з оцтовим ангідридом приводить до утворення ацетильного похідного (IV). Потім сполуку (IV) нітрують сумішшю азотної (густина 1.41) та сірчаної (густина 1.84) кислот у об'ємному співвідношенні 1:1. При цьому утворюється суміш продуктів нітрування (V та VI) у молярному співвідношенні 2:1. Після омилення цієї суміші розчином гідроксиду натрію з масовою часткою основної речовини 10% була отримана суміш 2-нітро-5-дифторметоксианіліну

(VII) та 4-нітро-5-дифторметоксианіліну (VIII) у молярному співвідношенні 2:1. Отримані аміно продукти розділяють колоночною хроматографією на силікагелі марки MN-Kiesel-gel-60. Елюент - хлористий метилен. Необхідний для подальших перетворень фторовмісний о-нітроанілін (VII) був отриманий, виходячи зі сполуки (IV) з виходом біля 45%.

Нітроанілін (VII) діазотували розчином нітриту натрію в соляній кислоті з масовою часткою основної речовини 20% при температурі $(0 \pm 2)^\circ C$, потім утворену діазонієву сіль вводили у взаємодію з сірчистим газом в оцтовій кислоті в присутності хлориду міді (II) при тій же температурі.

Таким чином одержували 2-нітро-5-дифторметоксибензолсульфохлорид (IX), який розчиняли в безводному етері та насичували його розчин при температурі $(20 \pm 2)^\circ C$ амоніаком, суміш витримували 1 год і після випаровування розчинника одержували сульфамід (X). Відновлення нітросульфаміда (X) залізом у водно-спиртовому розчині хлористого амонію приводить до аміносульфаміда (XI), який ацетилують оцтовим ангідридом *in situ* до діацетильного похідного, замикаючи якого в присутності ацетату натрію приводить до бажаного аналогу діазоксиду (Ia).

Синтез 6-дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксида (Ib) здійснюється аналогічно виходячи з доступного 4-дифторметоксианіліну (XII) за схемою:



Слід підкреслити лише, що в данному випадку нітрування сполуки (XIII) приводить тільки до одного можливого нітропродукту (XIV), і таким чином синтез дещо спрощується.

Склад та будова усіх нових сполук, що заявляються, підтверджені даними елементного аналізу та спектрами ПМР.

Далі наведені конкретні приклади одержання сполук, що заявляються.

Приклади

1. 7-Дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид (Ia)

Суміш 7,15г (0,03моль) 2-аміно-5-дифторметоксибензолсульфаміду (XI) та 30мл

оцтового ангідриду кип'яють 2 години. Відганяють 15-20мл суміші оцтової кислоти та ангідриду, до залишка додають 15мл диметилацетаміду та 2,5г (0,03моль) безводного ацетата натрію. Реакційну суміш кип'яють 6 годин, відганяють від неї розчинники до об'єму 10мл. Після охолодження залишок розмішують з 150мл води і створений кристалічний осад відділяють фільтруванням та кристалізують з водного метанолу. Вихід: 7,08г (90%). Т.пл.=230-238°C. Знайдено, %: С 40,97; Н 2,85; N 10,64. $C_9H_8F_2N_2O_3S$. Розраховано, %: С 41,42; Н 3,08; N 10,68. Спектр ПМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 2,30 с (3H, CH₃); 7,34-7,59 (1H, OCHF₂; 1H, H⁵; 1H, H⁶; 1H, H⁸); 12,18 с (1H, H⁴).

2. 6-Дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид (Ia)

Одержаний аналогічним способом виходячи з 2-аміно-4-дифторометоксибензолсульфаміду (XVIII), Вихід: (91%). Т.пл.=227°C, Знайдено, %: С 41,05; Н 3,11; N 10,59. $C_9H_8F_2N_2O_3S$. Розраховано, %: С 41,42; Н 3,08; N 10,68. Спектр ПМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 2,30 с (3H, CH₃); 6,99 д (1H, H⁵); 7,24 д.д (1H, H⁷); 7,38 т (1H, OCHF₂); 7,89 д (1H, H⁸); 12,12 с (1H, H⁴).

3. 3-Дифторометоксиацетанілід (IV).

Змішують 15,9г (0,1моль) 3-дифторометоксиацетаніліну та 12,5г (0,12мол) оцтового ангідриду. Суміш перемішують при температурі (60±2)°C протягом 1год. Оцтову кислоту відганяють в вакуумі (20мм рт.ст.) при температурі (60±2)°C. Залишок кристалізують із суміші бензол/гексан (1:3). Вихід сполуки (IV) 97%. Т.пл. 73-74°C.

4. 2-Нітро-5-дифторометоксианілін (VII)

Охолоджують до температури мінус (10±2)°C 10мл концентрованої сірчаної кислоти з масовою часткою основної речовини 96% (густина 1,84). При перемішуванні присипають до неї 10г (0,05моль) 3-дифторометоксиацетаніліду (IV). До утвореної суспензії, яку інтенсивно перемішують, прикапують суміш 10мл концентрованої азотної кислоти з масовою долею основної речовини 80% (питома вага 1,41) та 5мл концентрованої сірчаної кислоти з масовою долею основної речовини 96% (питома вага 1,84). Реакційну суміш охолоджують так, щоб її температура не підвищувалася вище за мінус 7°C. Після додавання всієї кількості нітруючої суміші продовжують перемішування утвореної маси при температурі (0±2)°C протягом 1год та виливають на льод. При цьому випадає осад, який відфільтровують, потім промивають водою так, щоб промивні води мали рН 7. Продукт, який є сумішшю ізомерних нітроацетанілідів (V та VI), змішують з розчином 5г (0,125моль) гідроксиду натрію в 25мл води та 25мл метанолу. Суміш інтенсивно перемішують при температурі 70-80°C 1год, а потім охолоджують при температурі (20±2)°C. Утворені кристали відфільтровують, кристалізують із водного метанолу з додаванням активованого вугілля. Продукт є сумішшю 2-нітро-5-дифторометоксианіліну (VII) та 4-нітро-5-дифторометоксианіліну (VIII) у молярному співвідношенні 2:1. Аміно продукти розділяють колоночною хроматографією на силікагелі марки MN-Kiesel-gel-60. Елюент - хлористий метилен. Вихід 2-нітро-5-дифторометоксианіліну (VII) з сполуки

(IV) 45%. Т.пл. 83-84°C. Знайдено, %: С 41,40; Н 3,28; F 18,46. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Розраховано, %: С 41,15; Н 2,94; F 18,61. ПМР (CDCl₃) δ , м.ч.: 6,13 с (2H, NH₂); 6,37 д.д (1H, H⁴); 6,42 д (1H, H₆); 6,51 т (1H, OCHF₂); 8,11 д (1H, H²).

5. 2-Нітро-5-дифторометокси бензолсульфохлорид (IX)

Розчиняють 8,16г (0,04моль) 2-нітро-5-дифторометоксианіліну (VII) при температурі (70±2)°C у 150мл соляної кислоти з масовою часткою основної речовини 20%. Утворений розчин при перемішуванні охолоджують до температури мінус (3±2)°C. При цьому випадає осад гідрохлориду 2-нітро-5-дифторометоксианіліну. До утвореної суспензії додають при перемішуванні розчин 2,76г (0,04моль) нітриту натрію у 20мл води з такою швидкістю, щоб температура реакційної маси не була вище 0°C. При цьому утворюється майже прозорий розчин солі діазонію.

У тригорлий реактор з механічною мішалкою, крапельною воронкою та барботером вносять 100мл льодяної оцтової кислоти та розчин 0,5г хлориду міді (II) в 10мл води. Суміш насичують при температурі (0±2)°C сірчистим газом, а потім при цій температурі пропускають струмень сірчастого газу і поступово додають раніше одержаний розчин солі діазонію з такою швидкістю, щоб температура суміші в реакторі не перевищувала 3°C. Після закінчення додавання солі перемішують при температурі (7±2)°C до припинення виділення газу (біля 40хв). Продукт екстрагують бензолом, сушать MgSO₄. Після того, як бензол відганяють та сушать в вакуумі 0,1мм рт.ст. при температурі (30±2)°C протягом 3год, вихід важкої олії - сульфохлориду (IX) кількісний.

6. 2-Нітро-5-дифторометоксибензолсульфамід (X).

Сульфохлорид (IX), 11,5г (0,04моль) розчиняють у 100мл безводного етеру та пропускають струмень амоніаку при кімнатній температурі (18±2)°C до завершення його поглинання (біля 1год). Перемішування продовжують ще 2год, потім випаровують розчинник у вакуумі, а залишок кристалізують із суміші бензол/гексан (1:2). Вихід 8,37г (78%). Т.пл. 95-98°C. Знайдено, %: N 10,50. $C_7H_6F_2N_2O_5S$ Розраховано, %: N 10,45. ПМР (CDCl₃) δ , м.ч.: 5,58 с (2H, SO₂NH₂); 6,67 т (1H, OCHF₂); 7,46 д. д. (1H, H⁴); 7,94 д. (1H, H²); 8,03 д. (1H, H⁶).

7. 2-Аміно-5-дифторометоксибензолсульфамід (XI),

До розчину 8г (0,03моль) нітросульфаміду (X) та 10г (0,187моль) NH₄Cl в 80мл метанолу та 45мл води при кипінні та розмішуванні додають невеличкими порціями 10г (0,178моль) залізного порошка. Кип'яють 1-1,5 години. Реакційну суміш фільтрують у гарячому стані через складчастий фільтр, промивають гарячим метанолом (3×20мл). До фільтрату додають 200мл води, при цьому коагулюють залишки заліза. Суміш фільтрують через складчастий фільтр. Якщо розчин забарвлений, кип'яють зі зменшою активованого вугілля і знов фільтрують. Розчин випаровують до об'єму 150-200мл та залишають на ніч у холодильнику. Одержаний осад відфільтровують та сушать. Вихід 6,36г (89%). Т. т.. 105-107°C. Знайдено, %: N

11,94 $C_7H_8F_2N_2O_3S$. Розраховано, %: N 11,76. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.ч.: 4,83 с (2H, NH_2); 4,97 с (2H, SO_2NH_2); 6,42 т (1H, $OCHF_2$); 6,79 д (1H, H^3); 7,17 д-д (1H, H^4); 7,58 д (1H, H^6).

8. 4-Дифторометоксиацетанілід (XIII). Одержаний аналогічно 3-дифторометоксиацетаніліду (IV) виходячи з 4-дифторометоксианіліну (XII), Вихід 87%. Т. т.. 115-116°C

9. 2-Нітро-4-дифторометоксиацетанілід (XIV) Ацетанілід (XIII) нітрують в тих же умовах, як сполуку (IV). Після виливання на льод випадає осад, який відфільтровують, промивають водою (рН 7), сушать на повітрі та кристалізують із суміші бензол/гексан (1:2). Вихід 78%. Т. т.. 69-71°C.

10. 2-Нітро-4-дифторометоксианілін (XV) Омилують ацетанілід (XIV) розчином гідроксиду натрію в тих же умовах, як суміш т. інамікдів (V) та (VI). Кристалізують із суміші т.зол/гексан (1:2) з додаванням силікагелю. Продукт має вигляд т. інаміки кристалів. Вихід 78%. Т. т.. 68-69°C.

11. 2-Нітро-4-дифторометокси бензолсульфохлорид (XVI)

Анілін (XV) діазотують та сульфохлорують в тих же умовах, як анілін (VII). Утворюється кристалічний продукт, який промивають льодяною водою. Сушать в вакуумі, кристалізують з бензолу. Вихід 80%. Т. т.. 79-80°C. Знайдено, %: N 5,25, S 10,69. $C_7H_4ClF_2NO_5S$. Розраховано, %: N 4,87, S 10,64

12. 2-Нітро-4-дифторометокси бензолсульфамід (XVII)

Одержують із сульфохлориду (XVI) аналогічно сульфаміду (X). Вихід 84%. Т. т.. 91-95°C. Знайдено, %: N 10,58. $C_7H_6F_2N_2O_5S$. Розраховано, %: N 10,45.

13. 2-Аміно-4-дифторометокси бензолсульфамід (XVIII)

Відновлюють нітросульфамід (XVII) в тих самих умовах, як нітросульфамід (X). Вихід 83%.

Т. т.. 94-97°C. Знайдено, %: N 11,85 $C_7H_8F_2N_2O_3S$. Розраховано, %: N 11,76. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.ч.: 4,84 с (2H, NH_2); 4,95 с (2H, SO_2NH_2); 6,50-6,55 м (1H, $OCHF_2$; 1H, H^3 ; 1H, H^5); 7,75 д (1H, H^6).

Спектри ПМР записані на спектрометрі Varian VXP-300, робоча частота 299,95МГц.

Дослідження фармакологічної дії нових сполук (Ia) та (Iб).

Експериментальне вивчення впливу досліджуваних сполук на серцево-судинну систему проводили на наркотизованих тіопенталом натрію т. слих щурах лінії Вістар вагою 250-300г і морських свинках вагою 580-780г. Визначали показники гемодинаміки: артеріальний тиск – систолічний і діастолічний (Атсист. І Атдіаст.) – прямим методом в сонній артерії за допомогою електроманометра, частоту серцевих скорочень (ЧСС) – за ЕКГ, зареєстровано у другому стандартному відведенні, ударний об'єм крові (УОК) – т. інаміки методом. Показники реєстрували у вихідному стані і протягом 60 хвилин після введення речовин, записували на приладі Polygraph System 600, Nihon Kohden, Японія. Речовини розчиняли в ДМСО і вводили в підключичну вену в дозі 5мг/кг ваги тварини. Вплив речовин на судинний тонус щурів вивчали за допомогою методу тензометричного вимірювання ізольованих судинних препаратів, а дослідження впливу на перфузійний тиск коронарних судин та протекторні властивості проводили на ізольованому серці, яке перфузували по Лангендорфу. Визначення достовірності отриманих результатів проводили за методом Ст'юдента. Достовірним вважали рівень значимості $p < 0,05$. Вплив препарату діазоксид (II) та його фторовмісних аналогів (Ia та Iб) на показники т. інаміки щурів (для кожного препарату досліди проводили на 8 нормотензивних щурах) показан в таблиці 1, морських свинок (по 5 на кожний препарат) – в таблиці 2. Зміну показників вказано в % порівняно з вихідними величинами.

Таблиця 1

Вплив діазоксиду (II) та його фторовмісних аналогів (Ia та Iб), що заявляються, на показники т. інаміки щурів

Вихідні показники	Діазоксид (II) (n=8)	Препарат (Ia) (n=8)	Препарат (Iб) (n=8)
ЧСС, ударів/ т.. 368,22±6,39	-22±2,2	-15,03±0,79*	-10,34±1,68***
Атсист., мм.рт. т.. 140,44±7,01	-15,57±1,27	-10,8±1,27**	-15,86±1,69
Атдіаст., мм.рт. т.. 108,67±6,51	-16,16±3,98	-11,52±3,98	-14,72±1,15
УОК, мл. 0,18±0,014	+33,6±5,24	-12,9±1,37***	-19,4±2,90***
Положення сегменту S – Т – ізолінія	Підйом на 2мм	Ізолінія	Підйом на 1мм
Амплітуда зубця Т, мм. 1-2	+2	+1	+1
Особливості дії та побічні ефекти	Тривалість зниження АТ більше 1год., в ряді випадків – порушення дихання, фібриляції передсердь протягом 1-2 хвилин.	Тривалість зниження АТ більше 1год., в ряді випадків була фаза підвищення АТ. Зниження починалося з 15-20 хвилини.	Тривалість зниження АТ більше 1год. Одразу після введення – фібриляції передсердь протягом 1-2 хвилин.

Примітки:

1. Всі зміни показників достовірні відносно вихідного рівня. Достовірні відмінності порівняно з діазоксидом (II): * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$.

2. Знак "-" показує зниження показника, знак "+" - підвищення.

Таблиця 2

Вплив діазоксиду (II) та його фторовмісних аналогів (Ia та Ib), що заявляються, на показники гемодинаміки морських свинок

Вихідні показники	Діазоксид (II) (n=5)	Препарат (Ia) (n=5)	Препарат (Ib) (n=5)
ЧССвих, ударів/хв.	264,74±3,99	213,25±5,51	229,25±4,89
ЧССдосл., %	-31,75±6,47***	-7,20±1,69	-13,16±2,30**
Твих., мм	0,9±0,053	1,6±0,13	0,88±0,05
Тдосл., мм	2,67±0,39***	1,5±0,18	3,63±0,94*
УОКвих., мл	0,85±0,08	0,53±0,04	0,83±0,12
УОКдосл., %	-22,35±9,41	-15,09±3,77	-6,74±0,84
Особливості дії та побічні ефекти	Тріпотіння передсердь протягом 3хв. після введення. Тривалість виживання 20-30 хвилин.	При повторному введенні - фібриляція передсердь 1хв. Тривалість виживання 1год. і більше.	Фібриляція передсердь протягом 1-3хв. після введення. Тривалість виживання - 1год. і більше.

Таким чином, діазоксид (II) викликає виражене і тривале зниження АТ і ЧСС у щурів. Позитивним у його дії є зниження АТ у щурів на фоні суттєвого збільшення УОК (показника насосної функції серця). В той же час були виявлені і негативні ефекти: порушення дихання, помітні на ЕКГ ознаки фібриляції передсердь, підйом сегменту S - Т, істотне збільшення амплітуди зубця Т. У морських свинок, як і у щурів, при введенні діазоксиду (II) відбувалося тріпотіння (або фібриляція) передсердь. Крім цього, спостерігалось істотне падіння ЧСС та УОК. Порушення насосної функції серця призводило до загибелі тварин протягом 20-30 хвилин з моменту введення препарату.

Препарат (Ia) викликав достовірно менший вплив на АТ і ЧСС щурів порівняно з діазоксидом (II), але фібриляцій не спостерігалось. Падіння АТ відбувалося на фоні деякого зниження УОК. У морських свинок тривалість виживання була у 2-3 рази більша, ніж при введенні діазоксиду (II), фібриляція передсердь реєструвалася лише у разі повторного введення речовини, збільшення амплітуди зубця Т не перевищувало 1мм, падіння ЧСС і УОК було статистично недостовірним. Тобто, препарат (Ia) спричиняв більш м'яку дію, як на стан клітин водія ритму серця, так і на його насосну функцію. Збереження насосної функції серця морської свинки при введенні препарату (Ia) слід розглядати в якості переваги даної речовини порівняно з діазоксидом (II).

Препарат (Ib), судячи з величини і тривалості зниження АТ у щурів, діяв аналогічно до діазоксиду (II), проте викликав виражене падіння УОК. Перевагою препарату (Ib) порівняно з діазоксидом (II) є менший інгібуючий вплив на ЧСС. У морських свинок речовина (Ib) не справляла вираженого впливу на показники ЧСС, УОК, амплітуду зубця Т і положення сегменту S - Т. Однак, в усіх випадках, одразу після введення препарату реєструвалось тріпотіння (або фібриляція) передсердь. Тривалість таких порушень, як правило, не перевищувала 1хв., однак, такі побічні ефекти впливу препа-

рату (Ib) не дозволяють з упевненістю розглядати його в якості потенційного лікарського засобу.

В експериментах на ізольованих препаратах аорти та ізольованому серці щурів показано, що фторовмісні аналоги діазоксиду (II) проявляють дозозалежні вазодилаторні властивості, причому препарат (Ia) є більш сильним вазодилатором порівняно з препаратом (Ib) та діазоксидом (II). Інгібітори АТФ-залежних калієвих каналів пригнічували ефекти фторовмісних аналогів діазоксиду (II) - препаратів (Ia) та (Ib), відповідно: глібенкламід - на 29632 та 4667%, 5-HD - на 49 і 5%. Такі дані свідчать про те, що дія даних речовин пов'язана з відкриванням АТФ-залежних калієвих каналів - мітохондріальних і сарколемальних. Отримані дані дозволяють припустити, що більш ефективним активатором мітохондріальних калієвих каналів є препарат (Ia). Фторовмісні аналоги діазоксиду (II) також незначно зменшують тиск у лівому шлуночку, і їх дія проявляється значно швидше порівняно з діазоксидом (II).

Токсичність діазоксиду (II) і препаратів (Ia) та (Ib) низька - ЛД₅₀ дорівнює 1050-1100мг/кг ваги тварини. (Досліди проводили на щурах та білих мишах при пероральному та підшкірному введенні).

Отримані результати свідчать, що фторовмісні аналоги діазоксиду (II) діють на показники роботи серця, тonus судин і гемодинамічні показники аналогічно до діазоксиду (II). Препарат (Ia), незважаючи на більш помірну, порівняно з діазоксидом (II), гіпотензивну дію при введенні щурам в експериментах *in vivo*, проявляє більш вазодилаторні властивості *in vitro* і не виявляє аритмогенного ефекту. Препарат (Ib) проявляє найменшу вазодилаторну дію порівняно з діазоксидом (II) та препаратом (Ia), і, в той же час, найкращі, порівняно з діазоксидом (II) та препаратом (Ia), кардіопротекторні властивості під час реперфузії ішемізованого серця.

Такі властивості дозволяють розглядати нові сполуки, що заявляються, в якості перспективних

потенційних лікарських засобів.

Список джерел інформації

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства 14-е изд. в 2-х том. - М ООО" Издательство Новая Волна". 2000г. Т.1, стр.395.
2. Robertson D.W., Steiberg M.I. // J. Med. Chem. - 1990. - Vol.33. - P.1529-1541.
3. Pirotte B., Tullio P., et al. // J. Med. Chem. - 1993. - Vol.36. - P.3211-3213.
4. Aizawa T., Taguchi N. // J. Pharm. Exp. Ther. - 1995. - Vol.275. - P.194-199.
5. Zivcovich I., Thomson D., Bertolino M. // J. Pharm. Exp. Ther. - 1995. - Vol.272. - P.300-309.

6. Buckheit R. // Antiviral Res. - 1994. - Vol.25. - P.43-56.
7. Edwards G., Weston A.H. // TiPS - 1990. - Vol.11. - P.417-422.
8. L.M. Yagupolskii, I.I. Maletina, B.M. Klebanov. Fluorine-Containing Cardiovascular Drugs. R. Filler et al (Eds.) Organofluorine Compounds and Biomedical Applications. 1993 Elsevier, pp.73-99.
9. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О. // Фізіол. журн. - 2000. - Т.46. №6. - С.54-60.
10. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. // Фізіол. журн. - 2001. - Т.47, №2. - С.16-23.