



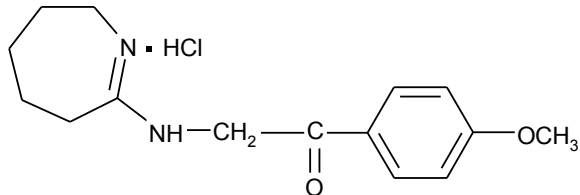
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87695** (13) **U**
(51) МПК**C07D 239/553** (2006.01)**C07D 223/12** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки:	u 2013 11866	(72) Винахідник(и):	Ніженковська Ірина Володимирівна (UA), Чекман Іван Сергійович (UA), Горчакова Надія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	09.10.2013	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.02.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2014, Бюл.№ 3		

(54) СПОЛУКА 4,5,6,7-ТЕТРАГІДРО-3Н-2-N-(ПАРА-МЕТОКСИФЕНАЦИЛАМІНО)-АЗЕПІНУ ГІДРОХЛОРИД, ЩО МАЄ ІНОТРОПНУ АКТИВНІСТЬ**(57) Реферат:**

Сполука 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-N-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлорид загальної формули:



що має інотропну активність.

UA 87695 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлориду (далі сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул пара-метоксифенациламіну та азепіну.

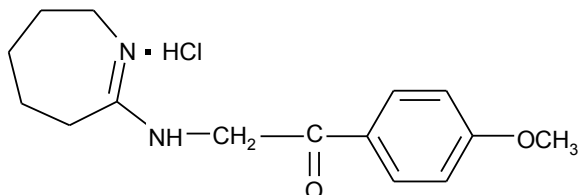
Структурні аналоги, біологічно активні сполуки - похідні класу тетрагідроазепіну, що мають позитивну інотропну дію, не відомі (літературний опис відсутній).

В медичній практиці широко використовується дофамін (неглікозидний кардіотонік) та серцевий глікозид-строфантин, який має позитивний інотропний ефект [1-4].

Найбільш ефективний препаратом з позитивною інотропною дією є строфантин. Він являє собою суміш серцевих глікозидів, виділених з насіння строфанту. Оскільки сировина для одержання даного лікарського препарату рослинного походження, збільшення потреби у серцево-судинних засобах ставить проблему пошуку синтетичних сполук зі схожими фармакологічними ефектами.

В основу корисної моделі поставлено дослідження інотропної активності сполуки 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлориду з потенційними фізіологічними властивостями.

Поставлена задача вирішується синтезом 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлориду:



Запропонована сполука являє собою безкольорову кристалічну речовину, добре розчинну у воді. Має високу позитивну інотропну активність. Дану сполуку в літературі не описано. Оскільки в літературі не відомі рішення зі схожими ознаками, автори вважають, що запропоноване технічне рішення відповідає критерію «новизна та суттєві відмінності».

Речовина з потенційними фізіологічними властивостями 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлориду була отримана шляхом конденсації 2-метокси-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну з гідрохлоридом α -аміно-4-меток시아цетофеноном.

Методика синтезу 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлориду.

Суміш 6,05 грам (0,03 моль) гідрохлориду α -аміно-4-меток시아цетофеноном та 6,0 мл 2-метокси-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну ретельно перемішують, та витримують 5 днів при температурі 20 °С. Після цього реакційну суміш розтирають з ефіром, відфільтровують. Очищують кристалізацією із суміші розчинників ацетон-метанол 1:1/.

Вихід 5,60 г (63 %), т.пл=166-168 °С.

Винайдено, %: N=9,15 Cl=11,9 C₁₅H₂₁×N₂ClO₂

Пораховано, %: N=9,44 Cl=12

Спектр ПМР /CF₃ COOH, TMC/: 1,94 /м, 64/CH₂/, 2,98/т, 24, CH₂/: 3,73/ т, 2Н, CH₂ - N/, 4,02/с, 3Н, OCH₃/, 5,08/д, 2Н, NCH₂C=O/, 7,15 і 8,14 /д-д, 4Н, C₆H₄-пара/; 8,33 (розшир. с, ТН, NH).

Індивідуальність синтезованої сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчину ДМСО-D₆ (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограму, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, нерозчинний у воді, метанолі, етанолі.

Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

Ознаки способу

Фармакологічні дослідження по виявленню інотропної активності 4,5,6,7-тетрагідро-3,Н-2-N-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлориду (сполука) виконані на папілярному м'язі міокарда білих щурів, що скорочується у ізометричному режимі під дією електричної стимуляції. Прямокутні імпульси тривалістю 5 мс та напругою на 10 % вище порогового подавали повз електроди, що розташовані паралельно м'язу, від електростимулятора ЕС-50-1. Для перфузії використовували поживний розчин Кребса. Об'єм робочої камери складав 1 см³. Температуру перфузійного розчину вимірювали за допомогою термометра та підтримували термостатом ІТЖ - 0 - 03 біля 28-29 °С, рН розчину складав 7,4 (іонімір ЭВ - 74).

Після періоду впрацьовування м'язи розтягували до довжини, при якій реєструвалась максимальна сила скорочень. Силу скорочень визначали за допомогою механотрона 6МХІС та реєстрували за допомогою поліграфа П4Ч - 02. При аналізі скорочувальної функції папілярних м'язів визначали: максимальну напругу, що розвивається, максимальну швидкість скорочення та розслаблення, час досягнення та час напіврозслаблення.

Сполуку, що випробовувалась, розчиняли у розчині Кребса в концентраціях 1×10^{-4} М, 1×10^{-5} М, 1×10^{-6} М та 1×10^{-7} М. Кожну концентрацію сполуки, що випробовувалась перфузували протягом 10 хвилин повз термостатовану камеру, в якій знаходились ізольовані м'язи. Як еталонні препарати використовували дофамін (неглікозидний кардіотонік) та серцевий глікозид - строфантин, що має позитивний інотропний ефект.

Отримані дані наведені в таблицях. Як свідчать дані в таблиці 1, ймовірне підвищення інотропної активності заявленої сполуки, як і у строфантину, спостерігається в концентрації 1×10^{-7} М (36 %). Максимальний приріст сили скорочення під впливом сполуки, що випробовувалась спостерігається в концентрації 1×10^{-4} М і дорівнює 77 %, що наближається до такого у дофаміну - 79 % і вище ніж у строфантину - 72 %.

Таблиця 1

Вплив сполуки та еталонів (дофамін, строфантин) на максимальну напругу, що розвивається ізольованими папілярними м'язами білих щурів (у відсотках до контролю)

Концентрація (в молях)	Ефект		
	строфантин	дофамін	сполука
1×10^{-7}	*128±6	108±6	*136±5
1×10^{-6}	*139±7	*122±7	*135±2
1×10^{-5}	*153±5	*166±8	*145±8
1×10^{-4}	*172±6	*179±8	*177±12
контроль	100±6	100±4	100±3,8

Примітка: середні величини розраховані на підставі 7-10 дослідів у кожній серії, $p \leq 0,05$

Сполука, що використовувалась як і еталонні препарати, підвищує максимальну швидкість скорочення та розслаблення ізольованих папілярних м'язів білих щурів (таблиця 2, 3). Однак збільшення швидкості розслаблення відзначається лише в концентрації 1×10^{-4} М при дії сполуки.

Таблиця 2

Вплив сполуки та еталонів (дофамін, строфантин) на максимальну швидкість скорочення ізольованих папілярних м'язів білих щурів (у відсотках до контролю)

Концентрація (в молях)	Ефект		
	строфантин	дофамін	сполука
1×10^{-7}	*143±8	110±7	104±2
1×10^{-6}	*156±9	*122±7	*127±8
1×10^{-5}	*179±9	*184±10	*125±3
1×10^{-4}	*213±11	*196±9	*150±16
контроль	100±8	100±4	100±1,2

Таблиця 3

Вплив сполуки та еталонів (строфантин, дофамін) на максимальну швидкість розслаблення ізолюваного папілярного м'язу білих щурів (у відсотках до контролю)

Концентрація (в молях)	Ефект		
	строфантин	дофамін	сполука
1×10^{-7}	150±13	120±7	91±4
1×10^{-6}	*176±11	*129±7	104±5
1×10^{-5}	*182±14	*245±8	104±5
1×10^{-4}	*216±14	*245±9	*190±10
контроль	100±16	100±8	100±1,2

Різностямовані зміни спостерігаються під впливом еталонних препаратів та досліджуваної сполуки на час досягнення максимальної сили скорочення, тоді як час напіврозслаблення папілярних м'язів (у випадку сполуки) нижче, ніж у дофаміну та строфантину (таблиця 4, 5).

Таблиця 4

Вплив сполуки та еталонів (строфантин, дофамін) на час напіврозслаблення ізолюваних папілярних м'язів білих щурів (у % до контролю)

Концентрація (в молях)	Ефект		
	строфантин	дофамін	сполука
1×10^{-7}	*92±2	98±8	*109±3,4
1×10^{-6}	*92±2	95±5	*109±3
1×10^{-5}	*94±3	89±8	*90±1,3
1×10^{-4}	*93±3	*77±7	*121±5
контроль	100±3	100±9	100±1,6

Токсичність сполуки при внутрішньочеревному введенням мишам становить $LD_{50} = 163$ мг/кг.

Таблиця 5

Вплив сполуки та еталонів (строфантин, дофамін) на час напіврозслаблення ізолюваних папілярних м'язів білих щурів (у % до контролю)

Концентрація (в молях)	Ефект		
	строфантин	дофамін	сполука
1×10^{-7}	*88±3	99±7	*77±3,6
1×10^{-6}	*87±3	90±7	*77±3,8
1×10^{-5}	*87±3	82±8	*71±5,8
1×10^{-4}	*85±5	*74±9	*70±5
контроль	100±5	100±9	100±7,7

Таким чином, на підставі аналізу отриманих експериментальних даних впливає, що сполука, яка заявляється, 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлорид має позитивну інотропну активність та може знайти застосування в медицині, як кардіотичний засіб, а також послужити підставою для спрямованого синтезу нових сполук з позитивною інотропною дією.

Задачею корисної моделі є дослідження інотропної активності нової речовини з потенційними фізіологічними властивостями 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенациламіно)-азепіну гідрохлориду, яка отримана шляхом конденсації 2-метокси-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну з гідрохлоридом α -аміно-4-метоксиацетофеноном.

Література

1. Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С. Клінічна фармакологія. - К.: Медицина, 2008. - 768с.

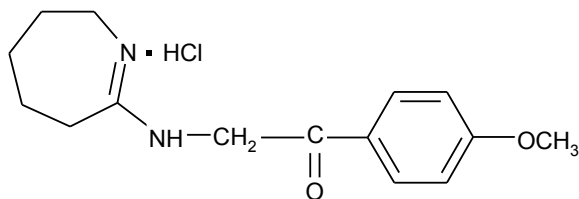
2. Амосова К.М., Ткаченко Л.О. Діагностика та лікування гострої серцевої недостатності. Основні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства // Серце і судини. - 2006. - № 2. - С. 24-33.

3. Дядик О.І., Багрий А.Е., Галяєва Я.Ю. та ін. Сучасні уявлення про механізм дії серцевих глікозидів // Ліки. - 2003. - № 3-4. - С. 32-37.

4. Schoner w. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones // Eur. j. Biochem. - 2002. - Vol. 269. - P. 2440-2448.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Сполука 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-2-Н-(пара-метоксифенацетиламіно)-азепіну гідрохлорид загальної формули:



що має інотропну активність.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601