



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **140536** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
C07D 277/00
A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

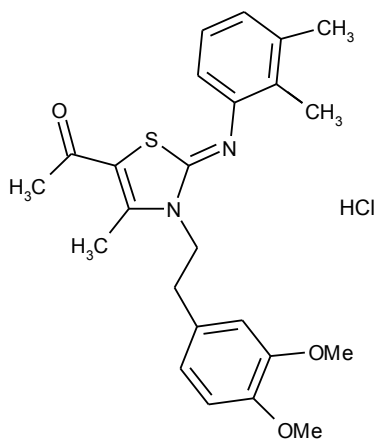
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|--|
| <p>(21) Номер заявки: а 2019 08847</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.07.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2020, Бюл.№ 5</p> | <p>(72) Винахідник(и): Драпак Ірина Володимирівна (UA), Зіменковський Борис Семенович (UA), Серединська Наталія Миколаївна (UA), Перехода Ліна Олексіївна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)</p> |
|---|--|

(54) 1-[3-[2-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-ЕТИЛ]-2-(2,3-ДИМЕТИЛФЕНІЛІМІНО)-4-МЕТИЛ-2,3-ДИГІДРО-ТІАЗОЛ-5-ІЛ]-ЕТАНОНУ ГІДРОХЛОРИД, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ГІПОТЕНЗИВНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

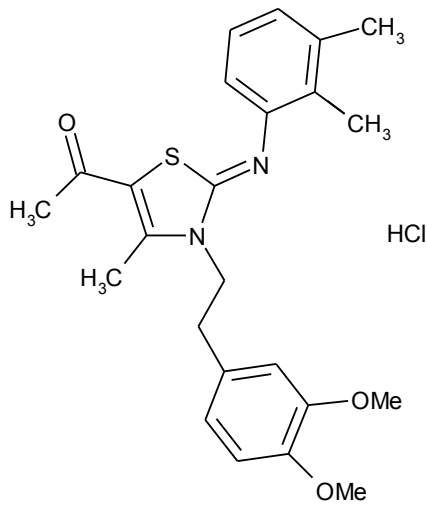
1-[3-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніліміно)-4-метил-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанону гідрохлорид формули:



що проявляє гіпотензивну активність.

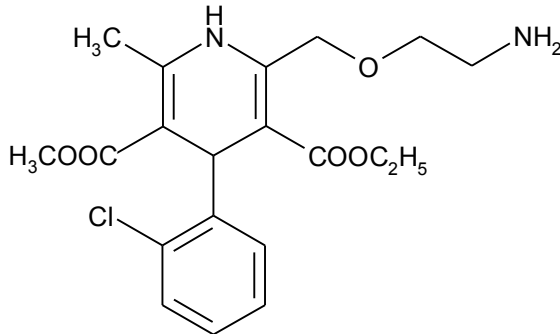
UA 140536 U

Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активної сполуки 1-[3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніліміно)-4-метил-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанону гідрохлорид формули:



5 Зазначена сполука проявляє гіпотензивну дію та може бути запропонована для доклінічних досліджень з метою впровадження в практику охорони здоров'я для терапії гіпертензії.

Як найближчий аналог за фармакологічною дією та хімічною структурою нами вибраний лікарський засіб амлодипін - 2-[(2-аміноноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-1,4-дигідро-6-метил-3,5-піридин дикарбонової кислоти 3-етил 5-метиловий ефір формули:



10

Амлодипін - препарат першої лінії для лікування артеріальної гіпертензії. Механізм дії препарату полягає у блокуванні так званих "повільних" кальцієвих каналів, уповільнюючи входження іонів кальцію в клітини та знижуючи у них його концентрацію. Амлодипін проявляє антиангінальний та гіпотензивний ефекти, знижує тонус гладенької мускулатури судин, розширює коронарні та периферичні артерії, знижує загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск та незначною мірою - скоротливість міокарда, зменшує післянавантаження та потребу міокарда в кисні, покращує коронарний кровообіг та не пригнічує провідність серця [Effect of blood pressure lowering medications on leg ischemia in peripheral artery disease patients: A meta-analysis of randomised controlled trials Diana Thomas Manapurathe, Smriti Murali Krishna, Brittany Dewdney, Joseph Vaughan Moxon, Erik Biros, and Jonathan Golledge. PLoS One. 2017; 12(6): e0178713. doi: 10.1371/journal.pone.0178713].

15

Однак, для амлодипіну характерні побічні ефекти: відчуття жару та почервоніння обличчя, головний біль, слабкість, сонливість, запаморочення, периферичні набряки, рефлексорна тахікардія, біль у животі, нудота, алергічні реакції [Steffen H.-M. Amlodipine-a third generation dihydropyridine calcium antagonist. J Clin Basic Cardiol. 1999; 2: 45-52. <http://www.kup.at/kup/pdf/28.pdf>].

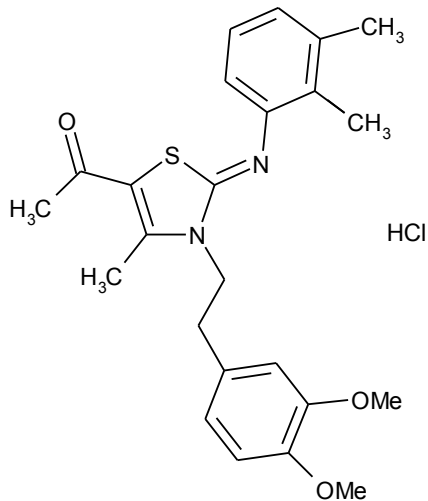
25

Таким чином, недостатня ефективність та низка побічних реакцій при застосуванні амлодипіну (а також інших лікарських засобів дигідропіридинового ряду) обґрунтовують надзвичайну актуальність пошуку нових синтетичних гіпотензивних засобів.

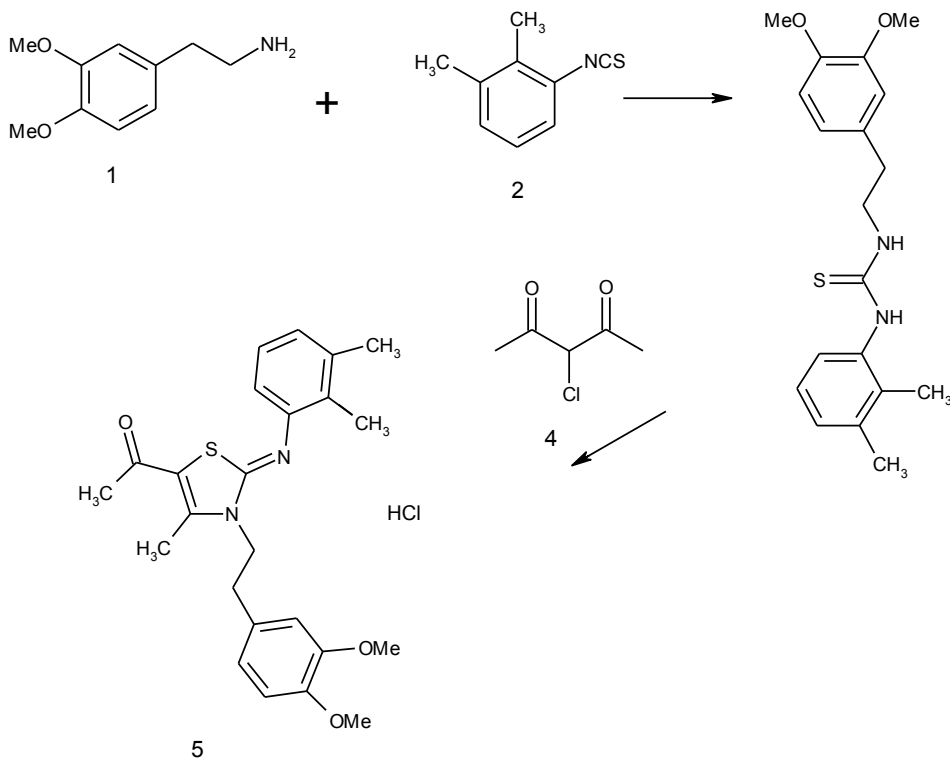
30

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нової речовини, що проявляє гіпотензивну дію.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини - 1-[3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніліміно)-4-метил-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанону гідрохлориду формули:



що проявляє гіпотензивну активність.
Заявлену сполуку одержують за схемою:



Синтез 1-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-3-(2,3-диметилфеніл) тіосечовини 3. До розчину 18,1 г (0,1 моль) 2-(3,4-диметоксифеніл)-етиламіну 1 в 100 мл сухого діоксану при перемішуванні додають 16,3 г (0,1 моль) 2,3-диметилфенілізотіоціанату 2. Після екзотермічної реакції суміш перемішують 2 години при температурі 80 °С. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають діоксаном та висушують. Вихід - 27,2 г (79 %). Т.пл. = 135-136 °С. Знайдено, %: N=8.29; С, 9H₂₄N₂O₂S. Виразувано, %: N=8.13. Спектр ПМР (DMSO-d₆, ТМС): 2.01 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.75 (т, 2H, CH₂), 3.62 (т, 2H, CH₂), 3.72 (с, 6H, 2OCH₃), 6.69-7.02 (м, 6H, ароматичні протони), 7.05 (т, 1H, NH), 9.04 (с, 1H, NH).

Синтез 1-[3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніл-іміно)-4-метил-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанон гідрохлориду 5. До розчину 3,45 г (0,01 моль) 1-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-3-(2,3-диметилфеніл)тіо-сечовини 3 в 50 мл пропанолу-2 при перемішуванні додають 1,35 г (0,01 моль) 3-хлоропентан-2,4-діону 4. Реакційну суміш кип'яють 4 години із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2 та висушують. Вихід - 3,07 г (75 %). Т.пл. = 129-130 °С. Знайдено, %: N=6.21; Cl=7.87.

$C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$. Вираховано, %: N=6.07; Cl=7.70. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , TMC): 2.09 (с, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H, CH_3), 3.02 (т, 2H, CH_2), 3.71 (с, 3H, OCH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 4.38 (т, 2H, CH_2), 6.77-7.17 (м, 6H, ароматичні протони).

5 Визначення гіпотензивної дії 1-[3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніліміно)-4-метил-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанону гідрохлориду. Дослідження проведено в дослідах *in vivo* на лабораторних статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей, що перебували на відповідному до виду тварин харчовому раціоні віварію, з масою тіла ($204,5 \pm 3,44$) г. Тварини пройшли карантин та були адаптовані до лабораторного приміщення впродовж 7 діб.

10 Вплив досліджуваної сполуки на серцево-судинну систему визначали за показниками артеріального тиску (АТ) у хвостовій артерії тварини та частоти серцевих скорочень (ЧСС) [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) за редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. К.: Авіцена. - 2001. - С. 84-90]. Спочатку у всіх щурів проводили одночасне вимірювання зазначених показників на установці сфігмоманометр (Ugo Basile, Італія) до введення тест-зразків (вихідні значення).

15 Після реєстрації вихідних значень показників методом випадкової вибірки щури розподілені за групами по 7 особин у кожній (по 3 самці та по 4 самки).

Для скринінгових досліджень гіпотензивної дії застосовані дози 7 мг/кг маси тіла тварини, внутрішньоочеревинно.

20 Розчини для дослідження готували *ex tempore* на воді для ін'єкцій, попередньо емульгуючи наважку сполуки в 1 краплі Твін-80. За приготування розчинів встановлено, що за умов постійного помішування скляною паличкою при розташуванні бюкса зі сполукою у теплій ($40^\circ C$) воді утворюється розчин, опалесцентний, білувато-мутний. Фактично сполука є важкорозчинною у воді.

25 Наступні реєстрації АТ та ЧСС проводили через 45-60 хв., а також через 180 хв. після внутрішньоочеревинного введення кожного із зразків.

Ефективність досліджуваної сполуки порівнювали відносно негативного контролю та референтного препарату - амлодипін (дані подані в Таблиці).

Таблиця

Вплив заявленої сполуки на серцево-судинну систему білих щурів за внутрішньоочеревинного введення в дозі 7,0 мг/кг маси тіла порівняно до референтного препарату амлодипін (n=7 у кожній групі)

| Показник | Маса, г | Вихідні значення | | Через 45-60 хв після введення тест-зразка | | Через 180 хв після введення тест-зразка | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|---------------------|---|---------------------|
| | | АТ | ЧСС | АТ | ЧСС | АТ | ЧСС |
| Заявлена сполука, 7,0 мг/кг, в/оч | | | | | | | |
| M \pm m | 213 \pm 3,2 | 106,3 \pm 1,6 | 401,7 \pm 7,2 | 95,3 \pm 4,8* | 386,7 \pm 12,1 | 94,0 \pm 1,7* | 366,7 \pm 10,0 |
| % зміни до вих. | | | | -11 | -3,7 | -12,3 | -8,7 |
| Амлодипін, 1,5 мг/кг, в/оч | | | | | | | |
| M \pm m | 277,0 \pm 6,1 | 90,7 \pm 3,1 | 374,5 \pm 6,9 | 80,6 \pm 3,3* | 375,0 \pm 8,5 | 79,8 \pm 2,4* | 370,0 \pm 14,5 |
| % зміни до вих. | | | | -11,1 | +0,1 | -12 | -1,2 |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно вихідних значень.

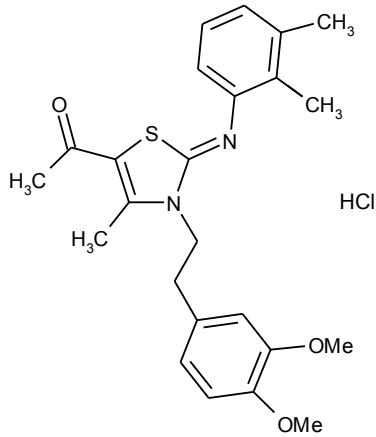
30 Заявлена сполука призводила до достовірного зниження АТ на 11 % та на 12,3 % порівняно до вихідних значень через 60 та 180 хв. після його введення відповідно. При цьому зареєстровано зменшення ЧСС на 3,7 % та 8,7 % через 60 та 180 хв. при дії новосинтезованої сполуки, що може мати позитивний ефект при супутній тахікардії. Препарат порівняння амлодипін знижував АТ на 11,1 % та 12 % через 60 хв. та 180 хв. та не призводив до суттєвої зміни ЧСС. Однакова спрямованість дії та, фактично, ізоелективність впливу нової сполуки та амлодипіну на серцево-судинну систему щурів, а також зазначена схожість (подібність) структурної будови їхніх молекул можуть породжувати передбачення щодо подібності механізму дії, а саме - здатності впливати на гладеньком'язові клітини судин шляхом інгібіції кальцієвих каналів.

Таким чином, зазначені результати свідчать, що сполука 1-[3-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніліміно)-4-метил-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанон гідрохлорид проявляє гіпотензивну дію. Це передбачає можливість створення на її основі нового гіпотензивного лікарського засобу.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1-[3-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніліміно)-4-метил-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанону гідрохлорид формули:



10

що проявляє гіпотензивну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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