



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120857** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**C07D 417/04** (2006.01)

A61P 9/00

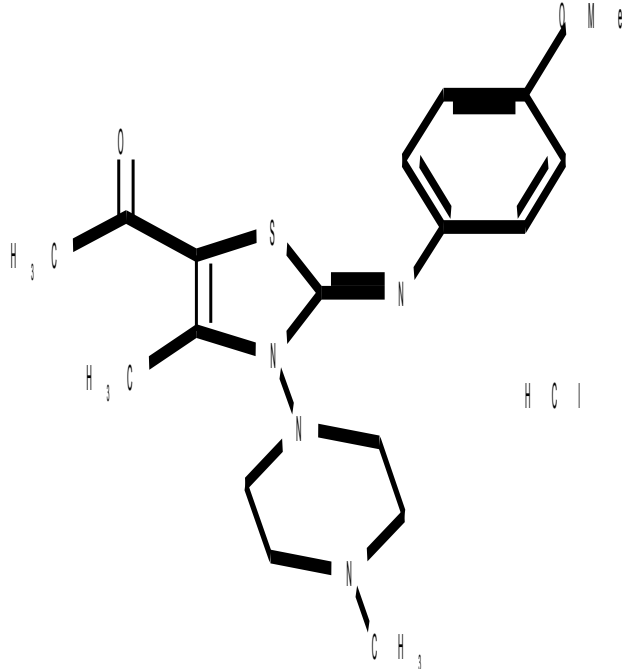
C07D 241/04 (2006.01)**C07D 277/32** (2006.01)**C07D 295/03** (2006.01)**C07D 295/28** (2006.01)**A61K 31/427** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2017 01651	(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Герашенко Інна Василівна (UA), Драпак Ірина Володимирівна (UA), Перехода Ліна Олексіївна (UA), Голубов Михайло Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.02.2017	(73) Власник(и): ЧЕРНІГІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Т.Г. ШЕВЧЕНКА, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, 14013 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2020	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. GSOIVMISZAPWEC- UHFFFAOYSA-N, CID=17037802, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17037802 National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. CID=1498151, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1498151 RU 2283838 C2, 20.09.2006, 432 арк. US 6727269 B1, 27.04.2004, 536 арк. WO 98/41528 A1, 24.09.1998, 67 арк. Yengoyan, Aleksandr & , К.А.Элиазян & , Р.С.Акопян & , В.А.Пивазян & , Э.А.Казарян. (2013). Синтез производных новых неконденсированных бигетероциклических систем на базе гидразидов 2-тиоксо- и 2-арилсульфонилимино-тиазол-5-карбоновых кислот. Chem. J. Armenia. 461-470
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2017, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2020, Бюл.№ 4	

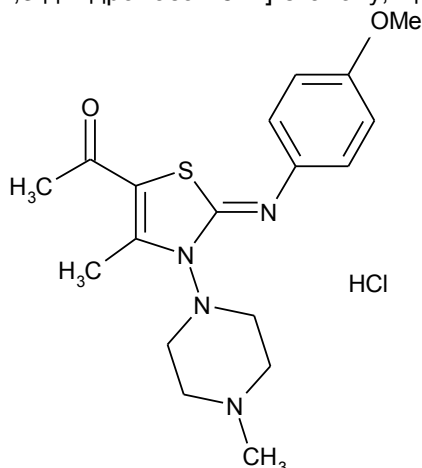
(54) ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОХЛОРИДУ 1-[2-(4¹-МЕТОКСИФЕНІЛІМІНО)-4-МЕТИЛ-3-(4²-МЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)-2,3-ДИГІДРОТІАЗОЛ-5-ІЛ]-ЕТАНОНУ ЯК СПОЛУКИ, ЩО МАЄ КАРДІОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ**(57)** Реферат:Гідрохлорид 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону, що має кардіопротекторні властивості. Винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини. Заявлена сполука проявляє кардіопротекторні властивості та може бути використана при лікуванні різноманітних захворювань серця.

UA 120857 C2

Досліджували зміну тонічного скорочення ізольованих кілець грудного відділу аорти щурів в умовах гіпоксії як під впливом референтних препаратів, так і заявленої сполуки. Показано, що гідрохлорид 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону на 18,8 % ефективніше впливав на сповільнення контрактурної відповіді гладеньких м'язів на гіпоксію в порівнянні з L-карнітином та на 12,8 % - в порівнянні з мельдонієм.



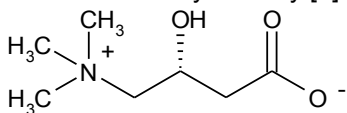
Винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активного гідрохлориду 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону, що має формулу:



5 Зазначена сполука проявляє кардіопротекторні властивості та може бути використана при лікуванні різноманітних захворювань серця.

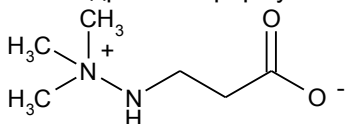
10 За останні роки в світі проведена велика кількість експериментальних та клінічних досліджень, які довели ефективність розробки кардіопротекторних засобів, здатних захищати кардіоміоцити від ішемічних ушкоджень без змін системних гемодинамічних параметрів. В цьому руслі знаходиться концепція метаболічного підходу до терапії ІХС, згідно з якою впроваджені в медичну практику і мають доведену клінічну ефективність ряд лікарських засобів, здатних підвищувати стійкість серцевого м'яза до недостатнього постачання киснем. І на сьогоднішній день метаболічна терапія повноправно зайняла провідне місце в схемах лікування серцево-судинної патології, увійшовши в міжнародні рекомендації [1].

15 Як аналог за фармакологічною дією нами вибраний L-карнітин - L-ізомер 3-гідрокси-4-триметиламмоніобутаноату [2]:



20 L-Карнітин впливає на обмін речовин в міокарді за рахунок збереження в міокарді рівня креатинфосфату, підвищення вмісту АТФ внаслідок пригнічення окислення жирних кислот і використання як джерела енергії глюкози [3]. L-Карнітин дозволяє, з одного боку, оптимізувати енергообмін міокарду в умовах вираженої ішемії, що підвищує його життєздатність. З іншого боку, має антиоксидантні властивості, що робить його незамінним в боротьбі з наслідками окисного процесу[4]. Проте, застосування Левокарнітину може супроводжуватися алергічними реакціями, депресією, агресією, розладами поведінки, ризиком нервової анорексії, судомою та ін. [5]. Тому, для забезпечення індивідуального підходу до комплексного лікування кардіопатологій необхідно постійно розширяти арсенал кардіопротекторних засобів.

25 Як прототип за фармакологічною дією та хімічною структурою нами вибраний лікарський засіб мельдоній (мілдронат) - похідне гідразину, а саме: 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразиній формули:



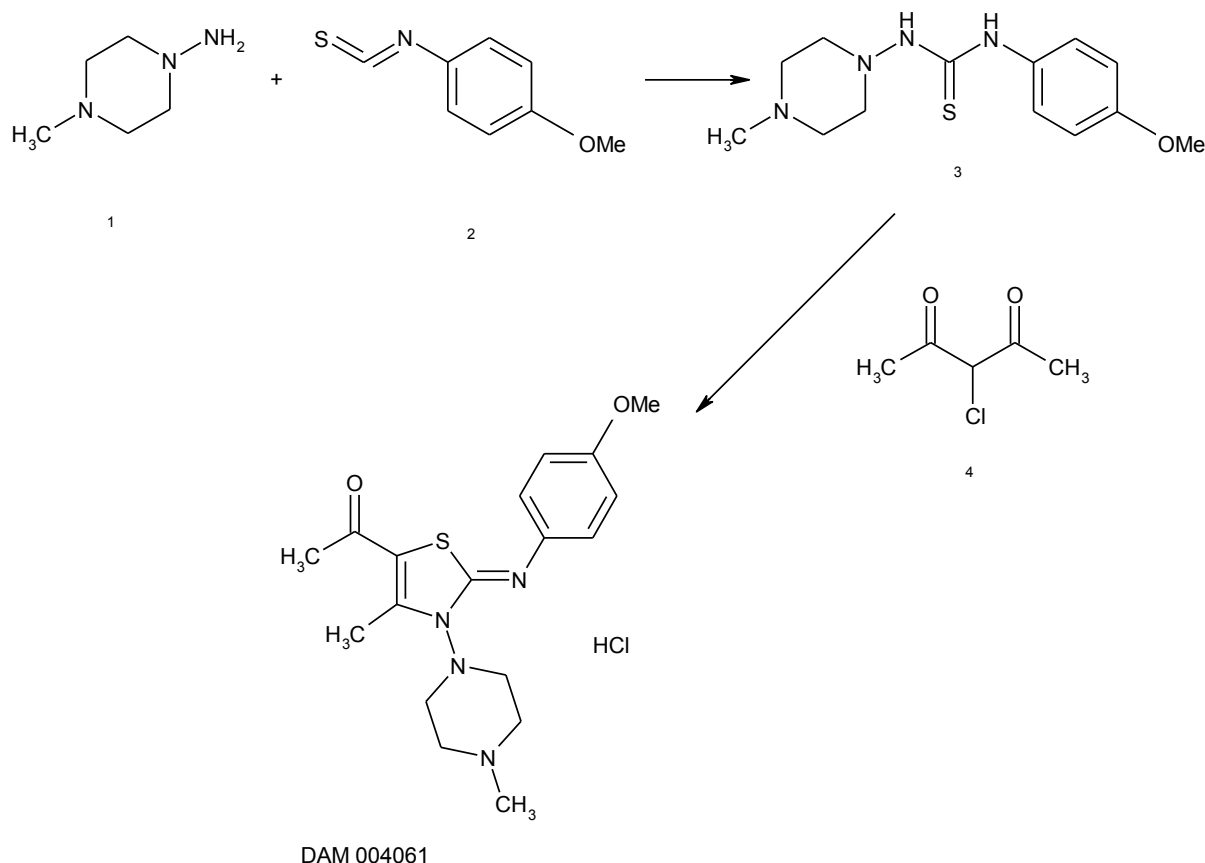
30 Мельдоній - це синтетичний лікарський засіб, що є конкурентним інгібітором ферменту γ -бутиробетайнгідроксилази, який каталізує процес перетворення гамма-бутиробетайну в карнітин. Препарат має дію, аналогічну до γ -бутиробетайну, та підтримує енергетичний метаболізм серця та інших органів. Механізм дії мельдонію визначає широкий спектр його фармакотерапевтичних властивостей. Мельдоній підвищує силу скорочень серцевого м'яза, знижує частоту нападів стенокардії, а також підвищує толерантність організму до фізичних навантажень. При гострих ушкодженнях міокарду застосування мельдонію уповільнює утворення некротизованих зон, скорочує тривалість періоду реабілітації, нормалізує кровообіг в осередку ішемічного ушкодження[6].

Застосування Мельдонію може супроводжуватися розладами у вигляді алергічних реакцій, зниження показників артеріального тиску, диспептичних симптомів, тахікардії, підвищення збудження [7].

В основу винаходу поставлена задача пошуку нової речовини, що проявляє високу кардіопротекторну дію.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини - гідрохлориду 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону (DAM004061).

Заявлену сполуку одержують з високим виходом шляхом конденсації 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)тіосечовини 3 з 3-хлорпентан-2,4-діоном 4 (схема 1):



Приклади конкретного виконання.

4-Метоксифенілізотіоціанат 2 був одержаний за методом [8].

Приклад 1. 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)тіосечовина 3. До розчину 1.65 г (0.01 моля) 4-метоксифенілізотіоціанату 2 в 50 мл сухого діоксану при перемішуванні додавали 1.15 г (0.01 моля) 1М-аміно-4 метилпіперазину 1. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні 30 хвилин. Після охолодження осад, що випав, відфільтрували, промивали діоксаном, сушили. Вихід 2.41 г (86 %), т.пл. = 165-166 °С. Знайдено, %: N=19.8 C₁₃H₂₀N₄OS. Вирахувано, %: N=20.0. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 2.18 (с, 3H, CH₃), 2.80 (м, 4H, CH₂CH₂), 3.23 (м, 4H, CH₂CH₂), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 6.88 та 7.41 (д-д, 4H, C₆H₄), 9.07 (м, 1H, N11), 9.41 (м, 1H, NH).

Приклад 2. Гідрохлорид 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону (DAM004061): До розчину 1.40 г (0.005 моля) 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)тіосечовина 3 в 40 мл етанолу при перемішуванні додавали 0.673 г (0.005 моля) 3-хлорпентан-2,4-діону 4 та кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад, що випав відфільтрували. Кристалізували із пропанолу-2. Вихід 1.33 г (67 %), т.пл. = 178-80 °С. Знайдено, %: N=14.3, Cl = 8.86. C₁₈H₂₅ClN₄O₂S. Вирахувано, %: N = 14.1, Cl - 8.94 Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 2.16 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.71 (с, 3H, CH₃), 2.86 (м, 4H, CH₂CH₂), 3.12 (м, 4H, CH₂CH₂), 3.82 (с, 3H, OCH₃) 7.06 та 7.25 (д-д, 4H, C₆H₄), 10.9 (м, 1H, NH).

Приклад 3. Для визначення кардіопротекторної дії гідрохлориду 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону (DAM004061) дослідження

проведено в умовах *in vitro* на ізольованих кільцях грудного відділу аорти лабораторних щурів [9, 10].

Виділені та очищені ізольовані кільця грудного відділу аорти щурів фіксували в проточній камері (міографічна установка зображена на рис.) на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 1,5 г. Камера об'ємом 0,5 мл перфузувалася розчином Кребса (наступного складу (в ммоль/л): NaCl - 132; KCl - 4,7; NaH₂PO₄·2H₂O - 1,4; NaHCO₃ - 16,3; CaCl₂ - 2,5; MgCl₂·2H₂O - 1,05; глюкоза - 6,5) зі швидкістю 1,5 мл/хв., за стабільної температури на рівні 37±0,5 °С.

Схема методики міографічних досліджень гладеньком'язових препаратів представлена на кресленні, де

- 1 - перистальтичний насос
- 2 - термостат
- 3 - підсилювач
- 4 - ємнісний тензометричний датчик
- 5 - робоча камера (що підігрівається термостатом)
- 6 - аналогово-цифровий перетворювач
- 7 - персональний комп'ютер.

Вихідне тонічне скорочення ізольованих кілець грудного відділу аорти щурів викликали гіперкалієвим (KCl 60 ммоль/л) розчином. Досліджувані сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді з подальшим розведенням в розчині Кребса до досліджуваної концентрації 100 мкмоль/л.

Силу скорочувальних реакцій вимірювали в ізометричному режимі за допомогою ємнісних тензометричних датчиків (FTK-0,1). Запис скорочень здійснювали на персональному комп'ютері із застосуванням програми DataTrax2 за допомогою аналогово-цифрового перетворювача Lab-Trax-4/16 (World Precision Instruments).

Після стабілізації ізольованих кілець аорти на періодичну стимуляцію гіперкалієвим розчином Кребса (KCl 60 ммоль/л) протягом 50 хв. (2 рази - 10 хв. стимуляція гіперкалієвим розчином з наступним промивання розчином Кребса протягом 15 хв) здійснювали аплікацію досліджуваних сполук в зазначеній концентрації протягом 20 хв. Далі моделювали модель гіпоксії шляхом аерації розчину Кребса нітрогеном, яка тривала 40 хв.

Закінчували експеримент контролем скорочувальної активності ізольованих кілець грудного відділу аорти, шляхом впливу на них розчину Кребсу з фенілефрином (10⁻⁶ моль/л) протягом 10-15 хв. до досягнення плато констрикції, після чого перфузували розчин Кребсу та спостерігали за рівнем розслаблення.

На механограмі фіксували, чи змінюється тонус ізольованих судин за умов аплікації досліджуваних сполук, розраховували нормовану максимальну швидкість фази скорочення (V_{nc}) на гіпоксію, аналізували наявність скорочення на фенілефрин та рівень розслаблення в кінці експерименту [11].

Ефективність досліджуваних сполук порівнювали стосовно негативного контролю та референтних препаратів - Мельдонію та L-карнітину (Таблиця).

Таблиця

Нормована максимальна швидкість фази скорочення (V_{nc}) на гіпоксію

№ п/п	Сполука	V _{nc} (M±m)
1	Негативний контроль	0,0624 ±0,0193
2	L-карнітин	0,0329 ±0,0052
3	Мельдоній	0,0306 ± 0,0048
4	DAM004061	0,0267 ± 0,0035

При дослідженні змін нормованої максимальної швидкості фази скорочення на гіпоксію препарати порівняння майже однаково зменшували досліджуваний параметр в порівнянні з негативним контролем: L-карнітин - в 1.90 разів, мельдоній - в 2.04 рази. У той же час сполука DAM004061 зменшувала досліджуваний параметр в 2.34 рази. Тобто, на 18.8 % ефективніше впливала на сповільнення контрактурної відповіді гладеньких м'язів на гіпоксію в порівнянні з L-карнітином та на 12.8 % - в порівнянні з мельдонієм.

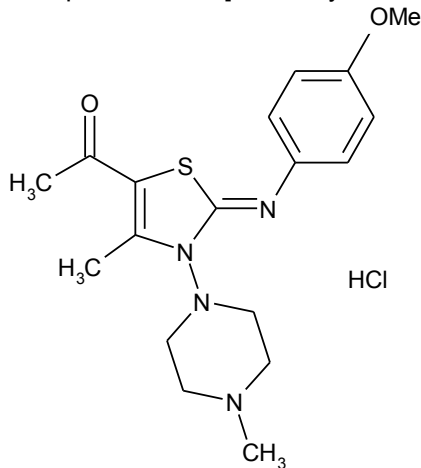
Таким чином, зазначені результати свідчать, що гідрохлорид 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону проявляє кардіопротекторні властивості. Що передбачає можливість створення на її основі нового кардіопротекторного засобу для лікування різноманітних захворювань серця.

Література

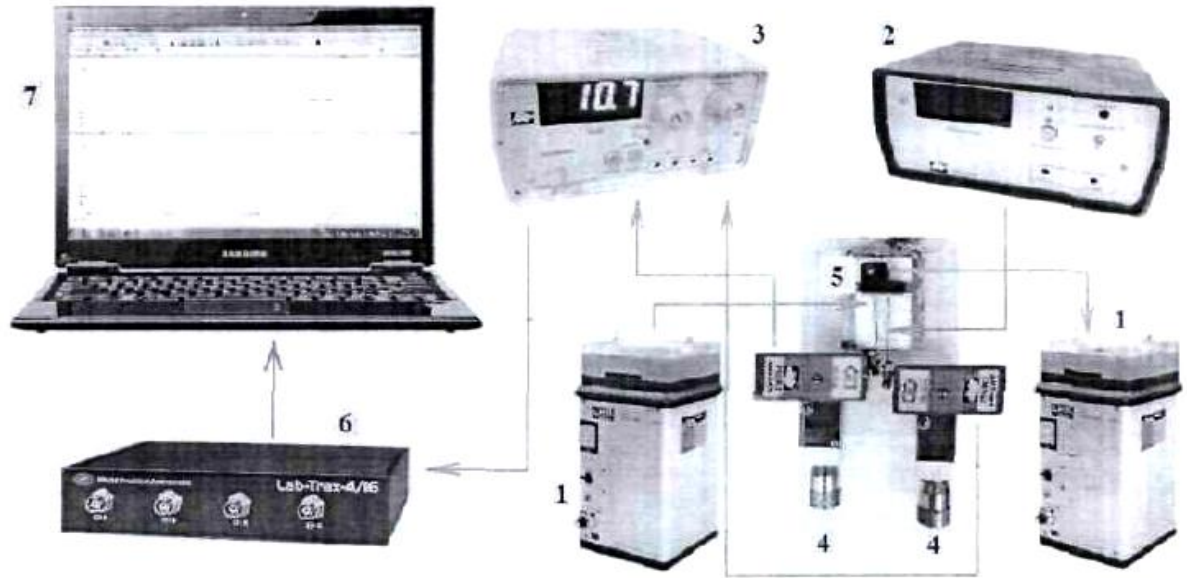
1. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology* 2006; 106:215-23.
- 5 2. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2013.p:215-23.
3. Johri, A.M.; D.K. Heyland; M.F. Hetu; B. Crawford & J.D. Spence. "Carnitine Therapy for the Treatment of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: Evidence and Controversies" (print, online review). *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 24 (8, Aug.): 2014. 808 -814. doi: 10.1016/j.nu
- 10 mecd.2014.03.007
4. Dinicolantonio, J. J.; Lavie, C. J.; Fares, M.; Menezes, A. R.; o'Keefe, J. 11. (2013). "L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis" (pdf). *Mayo Clinic Proceedings.* 88 (6): 544-51.
- 15 5. Zeiler FA, Sader N, Gillman LM, West M (2016). "Levocarnitine induced seizures in patients on valproic acid: A negative systematic review". *Seizure.* 36: 36-39.
6. Nikolajs Sjakste, Aleksandrs Gutcaits, and Ivars Kalvinsh / Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications // *CNS Drug Reviews*, Vol. 11, No. 2, 2005. p 151-168
7. Dambrova, M; Makrecka-Kuka, M; Vilskersts, R; Makarova, E; Kuka, J; Liepinsh, E (2 February
- 20 2016). "Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity.". *Pharmacological research*, doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.019
8. Munch, Henrik; Hansen, Jon S.; Pittelkow, Michael; Christensen, Jorn B.; Boas, Ulrik; *Tetrahedron Letters*; vol. 49; nb. 19; (2008); p. 31 17 - 3119
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) за редакцією: членкор. АММ України О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001.-С 84-90.
- 25 10. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / [Блаттнер Р., Классеи Х., Денерт Х., Деринг Х.]. - М.: Мир, 1983. -208 с.
11. Burdyga Th.V. Kinetic analysis of smooth muscle relaxation / Burdyga Th.V., Kosterin S.A. // *Gen. Physiol. Biophys.* - 1991. - № 10. - P. 589-598.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Застосування гідрохлориду 1-[2-(4¹-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4²-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону



35 як сполуки, що має кардіопротекторні властивості.



Комп'ютерна верстка М. Мацело

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