УКРАЇНА

(19) UA (11) 140535 (13) U

(51) МПК (2020.01)
C07D 277/00
A61K 31/00
A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **a 2019 08788**

(22) Дата подання заявки: **22.07.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.03.2020**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.03.2020, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):
Драпак Ірина Володимирівна (UA),
Зіменковський Борис Семенович (UA),
Серединська Наталія Миколаївна (UA),
Перехода Ліна Олексіївна (UA),
Демченко Анатолій Михайлович (UA)

(73) Власник(и):
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)

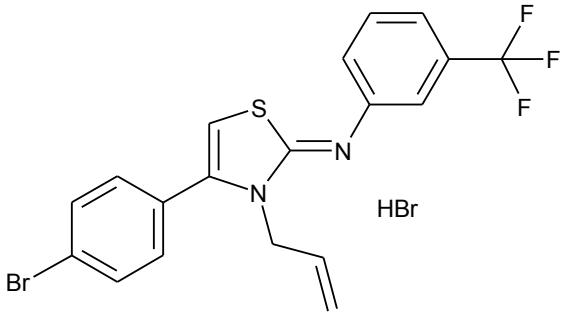
(54) (2Z)-4-(4-БРОМОФЕНІЛ)-N-[3-(ТРИФЛУОРОМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-3-(ПРОП-2-ЕН-1-ІЛ)-2,3-ДИГІДРО-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІМІНУ ГІДРОБРОМІД, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ГІПОТЕНЗИВНУ ДІЮ

(57) Реферат:

(2Z)-4-(4-бромофеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідробромід, що проявляє гіпотензивну дію.

UA 140535 U

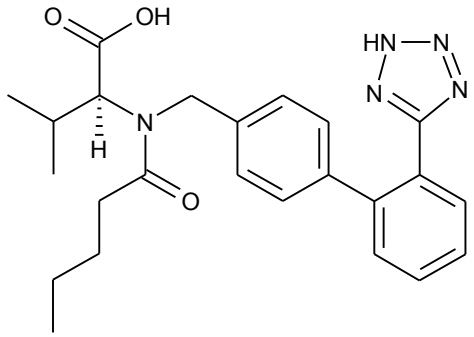
Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активної сполуки (2Z)-4-(4-бромофеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідробромід формули:



.

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 валсартан - N-[[2'-1H-тетразол-5-іл)[1,1'-біфеніл-4-іл]-метил]-N-валерил-L-валін формули:



.

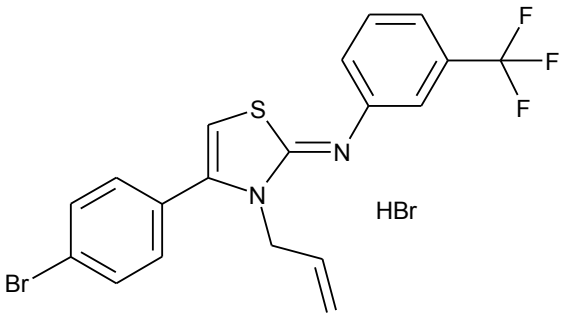
Валсартан - синтетичний антигіпертензивний препарат, що належить до групи антагоністів рецепторів ангіотензину-II. Механізм дії препарату полягає у блокуванні зв'язування ангіотензину-II з рецепторами ангіотензину-I, що приводить до вазодилятації, зниження виділення альдостерону, зниження реабсорбції натрію у нирках. Усі ці ефекти в сумі призводять до антигіпертензивного ефекту [Real-world effectiveness of valsartan on hypertension and total cardiovascular risk: review and implications of a translational research program. Abraham I., MacDonald K., Hermans C. at al. Vasc. Health Risk Manag. 2011; 7:209-35. doi: 10.2147/VHRM.S9434].

Однак, для валсартану характерні побічні ефекти: свербіж шкіри, діарея, сонливість, головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, депресія, гіпотензія, кашель, гіперкаліємія, вертиго, порушення функції нирок. Протипоказаннями до застосування валсартану є мітральний або аортальний стеноз, хронічна серцева недостатність, ниркова недостатність, виражена гіпотонія [Kızılırmak P, Üresin AY. Hypertension and valsartan. Anadolu Kardiyol Derg. 2014; 14(2):S20-4. doi: 10.5152/akd.2014.00004].

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

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

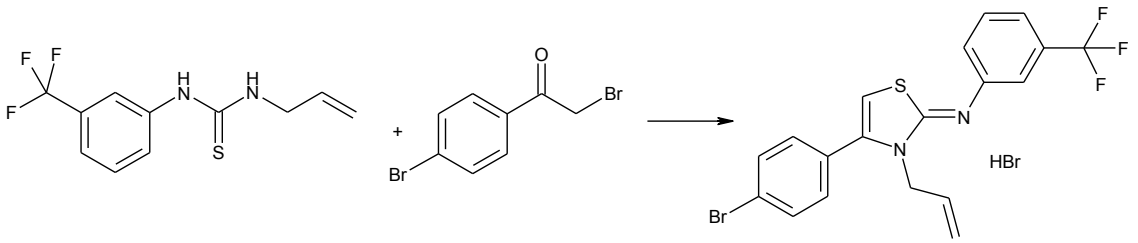
Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини -(2Z)-4-(4-бромофеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідроброміду формули:



,

що проявляє гіпотензивну дію.

Заявлену сполуку одержують за схемою:



.

Синтез (2Z)-4-(4-бромофеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідроброміду: одержують шляхом взаємодії N-аліл-3-трифлуорометилфеніламінотіосечовини з α-бром-4-бром-ацетофеноном в еквімолярних кількостях кип'ятінням в етанолі впродовж 3 годин.

Синтезована сполука - біла кристалічна речовина, розчинна у воді, метанолі, етанолі, пропанолі-2, нерозчинна в гептані.

Структура отриманої сполуки була підтверджена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: ^{1}H-ЯМР-спектроскопією, елементним аналізом.

Вихід 88 %,Т.пл.196-198 °С.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4.71 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-CH=CH_2) 5.03-5.41 (m, 2H, CH_2-CH=$\underline{CH_2}$), 5.93 (m, 1H, CH_2-$\underline{CH}$=CH_2), 7.09 (s, 1H, thiazol), 7.25-7.68 (m, 8H, arom. H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ: 53.3, 113.1, 115.0, 117.7, 120.2, 120.6, 121.6, 122.5, 122.7, 124.5, 128.8, 130.5, 132.6, 133.2, 134.8, 148.9, 151.5, 151.7, 159.1. Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}Br_2N_2S$, % N 5.38. Found, %: N 5.47.

Визначення гіпотензивної дії (2Z)-4-(4-бромофеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідроброміду. Дослідження гіпотензивної дії проведено в дослідах in vivo на лабораторних статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей, що перебували на відповідному до виду тварин стандартному збалансованому раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води за температури (20-22) °С і відносної вологості (40-60) %. Вихідна маса тіла щурів (164,3±3,1) г. Дослідження проведені з дотриманням вимог "Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986 р.). Перед дослідженням тварини пройшли карантин та були адаптовані до лабораторного приміщення впродовж 7 діб.

Вплив досліджуваних сполук 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. 84-90]. Спочатку у всіх щурів проводили одночасне вимірювання зазначених показників на установці сфігмоманометр (Ugo Basile, Італія) до введення тест-зразків (вихідні значення).

Після реєстрації вихідних значень показників методом випадкової вибірки щури розподілені за групами по 8 особин у кожній (по 4 самці та по 4 самиці). Для скринінгових досліджень гіпотензивної дії застосовані дози 7 мг/кг маси тіла тварини, внутрішньоочеревинно. Наступні реєстрації АТ та ЧСС проводили через 1 год., через 3 год. та через 24 год. після внутрішньоочеревинного введення кожної із сполук.

Ефективність досліджуваних сполук порівнювали з ефективністю (за гіпотензивною дією) відносно до референтного препарату - валсартан (дані подані в Таблиці). Дані представлені у

вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки репрезентативності середнього значення (M±m). Вірогідність між середніми значеннями у двох вибірках визначали за критерієм Стьюдента за нормального розподілу. Статистично значущими вважали відмінності за рівня значущості не менше 0,05.

Таблиця

Вплив новосинтезованої сполуки на серцево-судинну систему щурів при внутрішньоочеревинному введенні

	Вихідні дані		Через 1 год.		Через 3 год.		Через 24 год.	
	АТ	ЧСС	АТ	ЧСС	АТ	ЧСС	АТ	ЧСС
Сполука	93,5±2,9	370,0±11,2	84,2±2,7*	365,8±19,9	75,5±3,2*	370,2±12,8	75,5±3,2*	374,0±11,2
Валсартан	88,8±3,2	363,8±11,5	71,1±2,4*	374,5±16,7	71,3±3,6*	375,0±12,5	72,5±2,8*	368,9±9,1

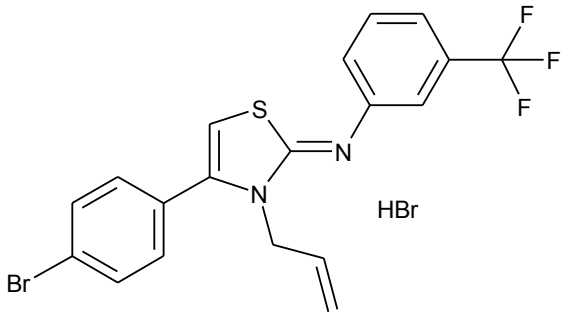
Примітка * - $p<0,05$ відносно до вихідних даних.

Заявлена сполука приводила до достовірного зниження АТ, порівняно до вихідних значень, в усі терміни спостереження, причому гіпотензивний ефект цієї сполуки характеризувався зниженням АТ на 18 % через 3 год. та через 24 год. після внутрішньоочеревинного введення, і був на рівні гіпотензивної дії референтного препарату валсартану. При цьому не зареєстровано суттєвих змін ЧСС при дії як заявленої сполуки, так і валсартану.

Таким чином, зазначені результати свідчать, що сполука (2Z)-4-(4-бромофеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідробромід проявляє гіпотензивну дію. Це передбачає можливість створення на її основі нового гіпотензивного лікарського засобу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

(2Z)-4-(4-бромофеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідробромід формули:



,

що проявляє гіпотензивну дію.

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