



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 456 284** (13) **C1**

(51) МПК
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011114252/04, 12.04.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.04.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.04.2011

(45) Опубликовано: 20.07.2012 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0283390 A2, 21.09.1988. RU 2259371
C2, 27.08.2005. RU 2157210 C2, 10.10.2000.

Адрес для переписки:

620002, г.Екатеринбург, ул. Мира, 19,
"УрФУ", центр интеллектуальной
собственности, Т.В. Маркс

(72) Автор(ы):

Чухахин Олег Николаевич (RU),
Сидорова Лариса Петровна (RU),
Перова Наталья Михайловна (RU),
Русинов Владимир Леонидович (RU),
Макаров Владимир Александрович (RU),
Логвинова Юлия Сергеевна (RU),
Васильева Татьяна Михайловна (RU)

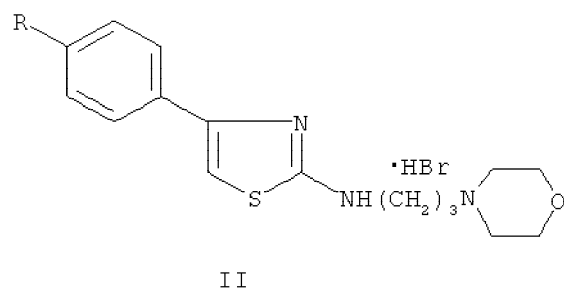
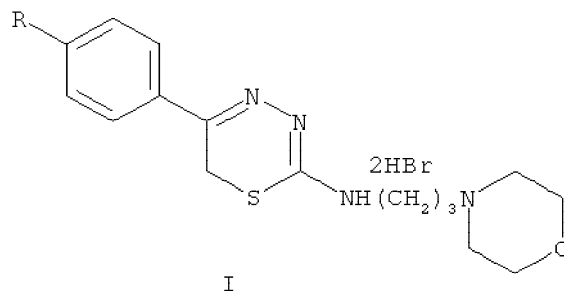
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н. Ельцина"
(RU)

(54) 2-АМИНОПРОПИЛМОРФОЛИНО-5-АРИЛ-6Н-1,3,4-ТИАДИАЗИНЫ,
ДИГИДРОБРОМИДЫ И 2-АМИНОПРОПИЛМОРФОЛИНО-4-АРИЛТИАЗОЛЫ,
ГИДРОБРОМИДЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИАГРЕГАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к 2-аминопропилморфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазинам, дигидробромидам (общей формулы I) и 2-аминопропилморфолино-4-арилтиазолам, гидробромидам (общей формулы II), которые обладают антиагрегантным действием.



где R=H; F; Cl; Br; OH. Данные соединения могут быть использованы при создании лекарственных препаратов для кардиологии и позволят значительно улучшить лечение

различных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и

тромботического инсульта. 2 табл.

R U 2 4 5 6 2 8 4 C 1

R U 2 4 5 6 2 8 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011114252/04, 12.04.2011

(24) Effective date for property rights:
12.04.2011

Priority:

(22) Date of filing: 12.04.2011

(45) Date of publication: 20.07.2012 Bull. 20

Mail address:

620002, g.Ekaterinburg, ul. Mira, 19, "UrFU",
tsentr intellektual'noj sobstvennosti, T.V. Marks

(72) Inventor(s):

**Chupakhin Oleg Nikolaevich (RU),
Sidorova Larisa Petrovna (RU),
Perova Natal'ja Mikhajlovna (RU),
Rusinov Vladimir Leonidovich (RU),
Makarov Vladimir Aleksandrovich (RU),
Logvinova Julija Sergeevna (RU),
Vasil'eva Tat'jana Mikhajlovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

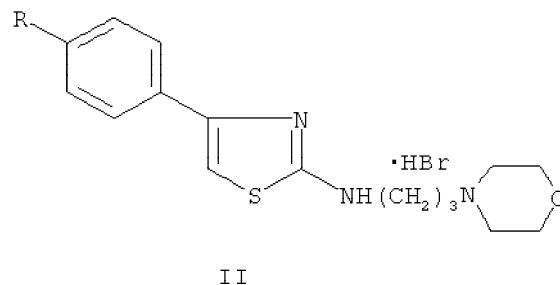
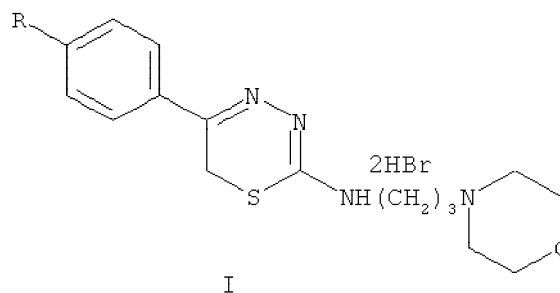
**Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovaniya "Ural'skij
federal'nyj universitet imeni pervogo Prezidenta
Rossii B.N. El'tsina" (RU)**

(54) **2-AMINOPROPYLMORPHOLINO-5-ARYL-6H-1,3,4-THIADIAZINES, DIHYDROBROMIDES AND 2-AMINOPROPYLMORPHOLINO-4-ARYLTHIAZOLES, HYDROBROMIDES SHOWING ANTIAGGREGANT ACTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to 2-aminopropylmorpholino-5-aryl-6H-1,3,4-thiadiazines, dihydrobromides (of general formula I) and 2-aminopropylmorpholino-4-arylthiazoles, hydrobromides, (of general formula II) which show antiaggregant activity.



wherein R = H; F; Cl; Br; OH.

EFFECT: given compounds may be used for preparing cardiologic drugs and enable better treatment of various cardiovascular diseases, including myocardial infarction and thrombotic apoplexy.

R U 2 4 5 6 2 8 4 C 1

R U 2 4 5 6 2 8 4 C 1

Изобретение относится к области биологически активных соединений, касается разработки новых производных класса 5-арил-1,3,4-тиадиазина и 4-арилтиазола с аминопропилморфолино-заместителем в положении-2 как 1,3,4-тиадиазинового, так и тиазольного кольца и обладающих антиагрегантным действием.

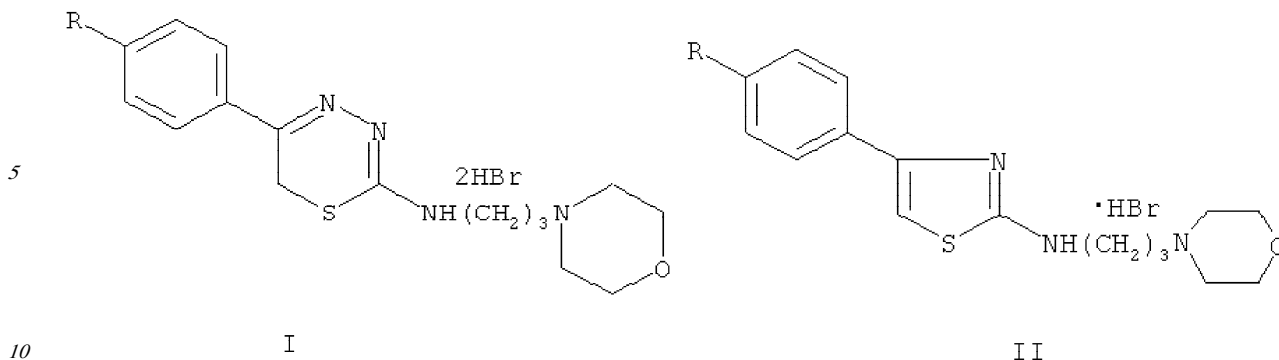
5 Тромбозы играют ведущую роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Важнейшую роль в формировании тромбов играет агрегация тромбоцитов. Вследствие взаимодействия агонистов (АДФ, арахидоновая кислота) и тромбоцитарных рецепторов происходит активация тромбоцитов. Активированные
10 тромбоциты перекрестно взаимодействуют друг с другом, что приводит к формированию тромбоцитарной пробки. Фармакологическая модуляция агрегационной активности тромбоцитов является одним из ведущих направлений в коррекции нарушений системы гемостаза, решение которой позволит значительно
15 улучшить лечение инфаркта миокарда, тромботического инсульта (данные заболевания являются ведущей причиной смертности в развитых странах).

В настоящее время в мире активно разрабатываются способы целенаправленного химического синтеза антиагрегантов нового поколения, обладающих высокой эффективностью и избирательностью действия. В последние годы разработан и
20 внедрен в медицинскую практику эффективный зарубежный ингибитор агрегации тромбоцитов из группы производных тиенопиперидина - «клопидогрель» [1]. Терапевтический эффект препарата развивается только на второй день и достигает максимума лишь на 4-7-й день лечения. Имеет ряд противопоказаний, т.к. может
25 вызывать внутренние кровотечения. Кроме того, при его применении часто встречаются осложнения в виде диареи, сыпи и лейкопении. Для получения необходимого более быстрого антиагрегантного эффекта его часто используют с аспирином, но и в этом случае не всегда удается также исключить внутренние кровотечения.

30 В рядах 1,3,4-тиадиазинов ранее нами были найдены вещества, обладающие уникальным сочетанным антикоагулянтным и антиагрегантным действием и эффективные при внутривенном введении [2]. Это заставляет расширить поиск новых соединений в этом классе с целью выявления веществ лидеров для проведения
35 доклинических испытаний.

Техническим результатом данного изобретения является создание новых химических соединений класса 5-арил-1,3,4-тиадиазина и класса 4-арилтиазола, имеющих одинаковый аминопропилморфолино-заместитель в положении-2 гетерокольца и обладающих хорошей растворимостью в воде.

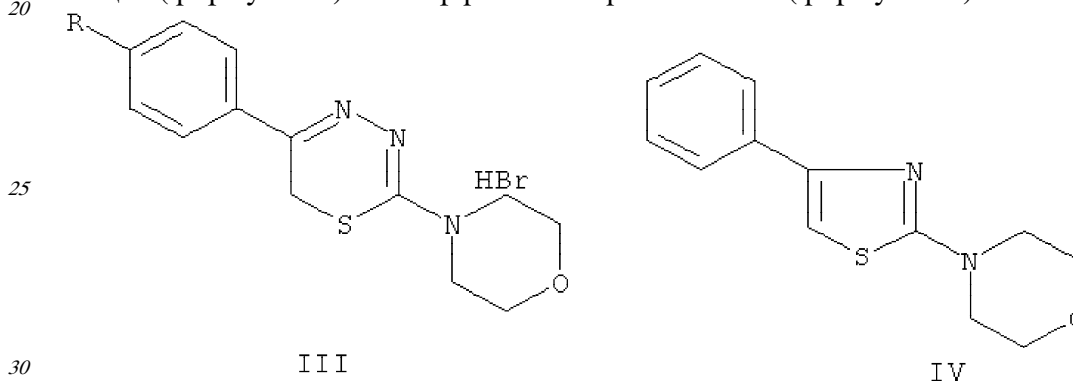
40 Указанный технический результат достигается тем, что согласно изобретению синтезированы новые 2-аминопропилморфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазины, дигидробромиды (общая формула 1) и 2-аминопропилморфолино-4-арилтиазолы, гидробромиды (общая формула 2), обладающие высокой антиагрегантной активностью при испытаниях на тромбоцитах человеческой крови *in vitro*
45



где R=H; F; Cl; Br; OH.

Данные соединения могут быть использованы при создании отечественных лекарственных препаратов для кардиологии и позволят значительно улучшить лечение различных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и тромботического инсульта.

Близкими по структуре (прототипы) по отношению к заявляемым соединениям являются соответственно 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин, гидробромид общая (формула III) и 2-морфолино-4-фенилтиазол (формула IV)



Заявляемые соединения формул I и II отличаются от прототипа соответственно (формулы III и IV) тем, что в положении-2 5-арил-1,3,4-тиадиазина и 4-арилтиазола находится остаток 2-аминопропилморфолина, а в случае 2-аминопропилморфолино-4-арилтиазола (II) - наличием заместителей у фенила в положении-4 тиазольного кольца.

Для 2-морфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазинов (формула III) синтез и выявленная для них антиагрегантная активность защищены патентом [2].

2-Морфолино-4-фенилтиазол (IV) был получен при фотохимической реакции из 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина (III) [3], что свидетельствует о высокой лабильности 1,3,4-тиадиазинового кольца и вероятной возможности его метаболизма в тиазольном цикле и в организме. Однако испытать биологическую активность 2-морфолино-4-фенилтиазола (IV) не удалось из-за плохой растворимости его в воде. Все соли данного соединения были не стабильны и при растворении в воде гидролизировались до основания - 2-морфолино-4-фенилтиазола.

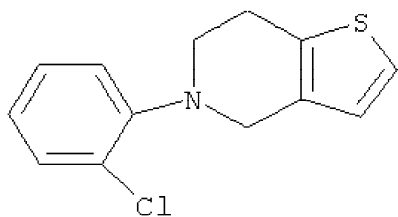
В данной патентной заявке была реализована возможность сравнить антиагрегантную активность 1,3,4-тиадиазинов и тиазолов благодаря синтезу новых соединений с одинаковым и более основным заместителем - 2-аминопропилморфолином. Преимуществом заявляемых соединений общих формул I и II, в сравнении с соответствующими им прототипами III и IV, является стабильность их солевых структур (дигидробромидов для I и гидробромидов для II) и, как следствие, их хорошая растворимость в воде. Это очень важно для проникновения лечебных

препаратов в клетку и достижения в ней необходимой концентрации препарата.

Биологическую активность соединений I и II с проагрегантом АДФ сравнивали в эксперименте с эффективным зарубежным препаратом «клопидогрелем» [1] (формула V)

5

10



V

15

1. Примеры синтеза и физико-химические характеристики заявляемых соединений
Синтез 2-аминопропилморфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазинов, дигидробромидов (I) основан на циклоконденсации различных α -бромацетофенонов и 4-[3-(4-морфолино)пропил]-3-тиосемикарбазида.

20

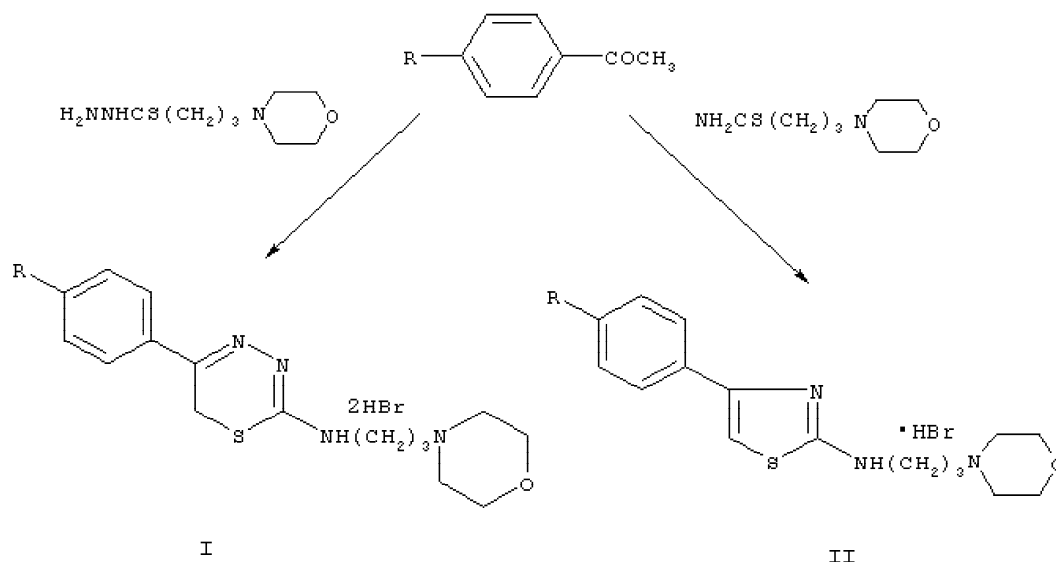
Синтез 2-аминопропилморфолино-4-фенилтиазолов, гидробромидов (II) основан на циклоконденсации α -бромацетофенонов и 4-(3-аминопропил)морфолинилтиомочевины (схема 1).

Схема 1

25

30

35



I

II

40

2-Аминопропилморфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадазин, дигидробромид (I).

45

К 1,0 г (5 ммоль) α -бромацетофенона в 40 мл абсолютного этанола добавляли 1,09 г (5 ммоль) 4-[3-(4-морфолино)пропил]-3-тиосемикарбазида и 0,5 мл концентрированной НВг, кипятили 40 мин. После горячего фильтрования и охлаждения добавляли 70 мл сухого диэтилового эфира, выдерживали 2 ч во льду, выпавший бесцветный кристаллический осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из изопропанола. Выход 1,3 г (54%). Т. пл. 223-224°C. $R_f=0,30$ (элюент, н-бутанол:уксусная кислота:вода 4:1:5). Найдено, %: С 40,06; Н 5,35; N 11,70. $C_{16}H_{24}Br_2N_4OS$. Вычислено, %: С 40,0; Н 5,0; N 11,67. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,20 (т, 2H, CH_2), 3,31 (с, 2H, CH_2), 3,34 (м, 4H, морфолино), 3,67 (с, 2H, CH_2), 3,96 (м, 4H, морфолино), 4,32 (с, 2H, CH_2S), 7,52-7,54 и 7,93-7,95 (м, 5H, C_6H_5), 10,54 (уш.с., 2H, NH), 12,34 (уш.с., 1H, NH).

50

2-Аминопропилморфолино-5-(4'-хлорфенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин, дигидробромид (2)

К 2,34 г (10 ммоль) α -бром-4'-хлорацетофенона в 90 мл абсолютного этанола добавляли 2,18 г (10 ммоль) 4-[3-(4-морфолино)пропил]-3-тиосемикарбазида и 1,2 мл концентрированной НВг. Кипятили 45 мин, охлаждали и добавляли 170 мл сухого диэтилового эфира. После 40-минутной выдержки во льду выпавший осадок слегка желтого цвета отфильтровывали и кристаллизовали из смеси изопропанол: абсолютный этанол 5:1. Выход 2,9 г (56%). Т. пл. 172-173°C. $R_f=0,28$ ((элюент, н-бутанол:уксусная кислота:вода 4:1:5). Найдено, %: С 37,42; Н 4,47; N 10,74.

$C_{16}H_{23}Br_2ClN_4OS$. Вычислено, %: С 37,32; Н 4,50; N 10,88. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,20 (т, 2Н, CH_2), 3,17 (т, 2Н, CH_2), 3,27 (м, 4Н, морфолино), 3,45 (с, 2Н, CH_2), 3,96 (м, 4Н, морфолино), 4,31 (с, 2Н, CH_2S), 7,53 (д, 2Н, C_6H_4), 7,96 (д, 2Н, C_6H_4), 10,62 (уш.с., 2Н, NH), 13,67 (уш.с., 1Н, NH).

2-Аминопропилморфолино-5-(4'-гидроксифенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин, дигидробромид (3)

К 2,15 г (10 ммоль) α -бром-4'-гидроксиацетофенона в 80 мл абсолютного этанола добавляли 2,18 г (10 ммоль) 4-[3-(4-морфолино)пропил]-3-тиосемикарбазида и 1,0 мл концентрированной НВг, кипятили на водяной бане 40 мин. После горячего фильтрования и охлаждения добавляли 150 мл сухого диэтилового эфира и выдерживали во льду 1 ч. Выпавший бесцветный кристаллический осадок отфильтровывали и кристаллизовали из смеси абсолютный этанол:сухой диэтиловый эфир 2:1. Выход 2,54 г (51%). Т.пл. 208-209°C. $R_f=0,29$ ((элюент, н-бутанол:уксусная кислота:вода 4:1:5). Найдено, %: С 38,65; Н 4,73; N 11,20. $C_{16}H_{24}Br_2N_4O_2S$. Вычислено, %: С 38,71; Н 4,84; N 11,29. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,21 (т, 2Н, CH_2), 3,18 (м, 4Н, морфолино), 3,42 (т, 2Н, CH_2), 3,51 (т, 2Н, CH_2), 3,95 (м, 4Н, морфолино), 4,23 (с, 2Н, CH_2S), 6,87 (д, 2Н, C_6H_4) и 7,77 (д, 2Н, C_6H_4), 10,04 (уш.с., 1Н, NH), 10,05 (уш.с., 2Н, NH), 13,51 (уш.с., 1Н, OH).

2-Аминопропилморфолино-5-(4'-фторфенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин, дигидробромид (4)

К 2,18 г (10 ммоль) α -бром-4-фторацетофенона в 70 мл абсолютного этанола добавляли 2,18 г (10 ммоль) 4-[3-(4-морфолино)пропил]-3-тиосемикарбазида и 1 мл концентрированной НВг, кипятили на водяной бане 45 мин, отфильтровывали, охлаждали и добавляли 150 мл сухого диэтилового эфира. Реакционную смесь выдерживали во льду 1,5 ч, отфильтровывали выпавший бесцветный осадок, кристаллизовали из изопропанола. Выход 2,58 г (54%). Т. пл. 210-211°C. $R_f=0,29$ (элюент, н-бутанол:уксусная кислота:вода 4:1:5). Найдено, %: С 38,45; Н 4,67; N 11,36. $C_{16}H_{23}Br_2FN_4OS$. Вычислено, %: С 38,55; Н 4,62; N 11,24. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,20 (т, 2Н, CH_2), 3,18 (т, 2Н, CH_2), 3,27 (м, 4Н, морфолино), 3,67 (с, 2Н, CH_2), 3,96 (м, 4Н, морфолино), 4,32 (с, 2Н, CH_2S), 7,29 (т, 2Н, C_6H_4), 8,02 (д.д., 2Н, C_6H_4), 10,62 (уш.с., 2Н, NH), 13,70 (уш.с., 1Н, NH).

2-Аминопропилморфолино-4-фенилтиазол, гидробромид (5)

К 1 г (5 ммоль) α -бромацетофенона в 50 мл абсолютного этанола добавляли 1 г (5 ммоль) 4-(3-аминопропил)морфолинилтиомочевины в 50 мл абсолютного этанола и нагревали 3,5 ч на водяной бане, затем охлаждали 2 ч. Выпавший бесцветный кристаллический осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из изопропанола с добавлением активированного угля. Выход 1,2 г (63%). $R_f=0,46$ (элюент, н-бутанол:уксусная кислота:вода - 4:1:5). Т. пл. 167-168°C. Найдено, %: С 50,05; Н 6,09; N 11,0. $C_{16}H_{22}BrN_3OS$. Вычислено, %: С 50,0; Н 5,72; N 10,93. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,09 (т, 2Н, CH_2), 3,23 (м, 4Н, морфолино), 3,25 (т, 2Н, CH_2), 3,43

(т, 2Н, СН₂), 3,90 (м, 4Н, морфолино), 6,86 (с, 1Н тиазола), 7,22-7,34 и 7,78-7,81 (м, 5Н, С₆Н₅), 7,69 (уш.с., 1Н, NH), 10,45 (уш.с., 1Н, NH).

2-Аминопропилморфолино-4-(4'-хлорфенил)тиазол, гидробромид (6)

5 К 1,17 г (5 ммоль) α-бром-4'-хлорацетофенона в 40 мл абсолютного этанола добавляли 1,02 г (5 ммоль) 4-(3-аминопропил)морфолинилтиомочевины в 30 мл абсолютного этанола, кипятили 4,5 ч на водяной бане, затем растворитель отгоняли в вакууме. К маслообразному остатку добавляли 30 мл сухого диэтилового эфира и выдерживали при охлаждении 1,5 ч. Образовавшийся бесцветный осадок
10 отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из изопропанола. Выход 1,1 г (53%). Т. пл. 169-170°C. R_f=0,54 (элюент, н-бутанол:уксусная кислота:вода 4:1:5). Найдено, %: С 45,74; Н 5,12; N 10,11. С₁₆Н₂₁BrClN₃OS. Вычислено, %: С 45,90; Н 5,06; N 10,03. ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,10 (т, 2Н, СН₂), 3,11 (с, 2Н, СН₂), 3,24 (т, 2Н, СН₂), 3,42 (м, 4Н, морфолино), 3,90 (м, 4Н, морфолино), 6,95 (с, 1Н тиазола), 7,31 (д.д., 2Н, С₆Н₄), 7,72
15 (уш.с., 1Н, NH), 7,80 (д.д., 2Н, С₆Н₄), 10,45 (уш.с., 1Н, NH).

2-Аминопропилморфолино-4-(4'-бромфенил)тиазол, гидробромид (7)

20 К 1,4 г (5 ммоль) α-бром-4'-бромацетофенона в 50 мл абсолютного этанола добавляли 1,02 г (5 ммоль) 4-(3-аминопропил)морфолинилтиомочевины, кипятили 5 ч на водяной бане. К охлажденному раствору добавляли 100 мл сухого диэтилового эфира и выдерживали при охлаждении льдом 1 ч. Образовавшийся бесцветный осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из изопропанола. Выход 1,5 г (65%). Т. пл. 166-167°C. R_f=0,56 (элюент, н-бутанол:уксусная кислота:вода 4:1:5). Найдено, %:
25 С 41,38; Н 4,58; N 9,12. С₁₆Н₂₁Br₂N₃OS. Вычислено, %: С 41,47; Н 4,54; N 9,07. ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,13 (т, 2Н, СН₂), 3,28 (т, 2Н, СН₂), 3,47 (с, 2Н, СН₂), 3,53 (м, 4Н, морфолино), 3,90 (м, 4Н, морфолино), 7,13 (с, 1Н тиазола), 7,57 (д.д., 2Н, С₆Н₄), 7,75 (д.д., 2Н, СН₂), 13,48 (уш.с., 3Н, NH).

30 2. Исследование антиагрегационной активности in vitro Материалы и методы

Рабочие растворы исследуемых соединений готовили путем их разведения в дистиллированной воде при комнатной температуре или при нагреве до 50-70°C до достижения необходимой концентрации.

35 Эксперименты по исследованию антиагрегационной способности соединений были выполнены с использованием венозной крови здоровых доноров (n=50), которую получали путем пункции кубитальной вены и стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для приготовления богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин, после чего верхний слой
40 плазмы переносили в другую пробирку, а остаток повторно центрифугировали в течение 20 минут при 3000 об/мин для получения плазмы, бедной тромбоцитами. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре фирмы "Chrono-Log Corporation" (США) по методу G. Born [4]. С этой целью в кювету прибора помещали 250 мкл
45 богатой тромбоцитами плазмы. Оптическим контролем служил такой же объем плазмы, не содержащей тромбоцитов. О степени агрегации судили по максимальной величине падения оптической плотности после окончания реакции (A_{max}) по сравнению с исходной величиной. Эксперименты проводили следующим образом: в
50 кювету, содержащую 250 мкл богатой тромбоцитами плазмы, добавляли 28 мкл изучаемого препарата и инкубировали полученную смесь в течение 5 мин при температуре 37°C и индуцировали процесс тромбоцитарной агрегации. В контрольных опытах к богатой тромбоцитами плазме добавляли только проагрегант. В качестве

проагрегантов в работе использовали арахидоновую кислоту (АК) в конечной концентрации 1×10^{-3} М и АДФ (Boehringer Mannheim, Германия) в конечной концентрации 1×10^{-5} М. Арахидоновая кислота (АК), свободная от продуктов окисления, была предоставлена сотрудниками лаборатории оксипипидов Института биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН.

Результаты исследования антиагрегационных свойств соединений приведены в таблице 1 и таблице 2.

10

15

20

25

30

35

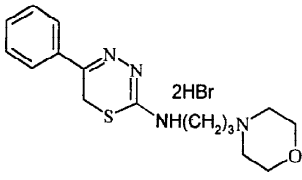
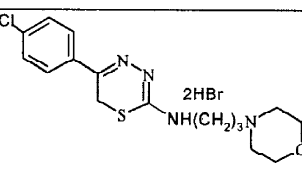
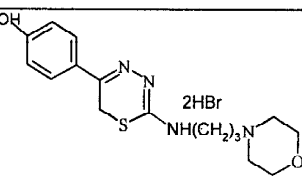
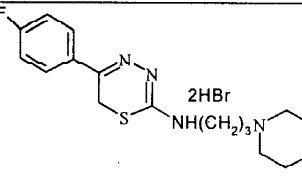
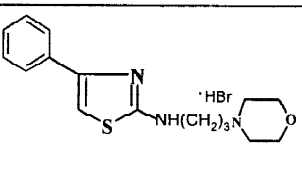
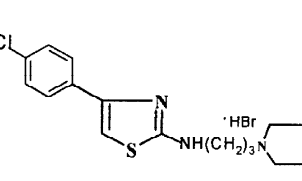
40

45

50

Таблица 1

**Влияние 2-аминопропилморфолино -5-арил(тиенил-3)-6Н-1,3,4-тиадиазинов и
2-аминопропилморфолино - 4-арилтиазолов
на агрегацию тромбоцитов человека, индуцированную
(АДФ 1×10^{-5} М) *in vitro* (A_{max} , %)**

Исследуемое вещество	АДФ 1×10^{-5} М	Конечная концентрация, mM				
		1	0,5	0,1	0,01	0,001
1 	62,9±1,0 *	39,9±1,0 *	42,9±1,4 *	46,9±1,2 *	49,7±0,9 *	48,5±1,1 *
2 	60,1±3,1	24,1±5,2	34,1±4,9 *	42,1±3,1 *	43,1±4,1 *	45,5±4,1 *
3 	63,1±2,1	26,0±2,7 *	34,5±2,2 *	42,4±2,0 *	50,4,5±2,7 *	51,2±2,2
4 	59,9±1,9	36,0±1,6 *	41,1±1,7 *	44,1±1,5 *	48,4,±1,4 *	44,5±1,2
5 	66,6±1,5	23,8±2,8 *	34,1±2,1 *	39,8±1,9 *	49,5±3,3 *	51,5±3,4 *
6 	68,6±2,5	37,5±2,3 *	44,7±1,9 *	45,4±2,5 *	47,8±3,1 *	46,0±3,4 *
Клопидогрель	62,1±3,6	35,1±3,2*	41,0±3,0*	45,1±2,2 *	46,9±2,3*	47,0±2,3*

*- достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$)

Влияние 2-аминопропилморфолино -5-арил -6Н-1,3,4-тиадиазинов и
2-аминопропилморфолино - 4-арилтиазолов
на агрегацию тромбоцитов человека, индуцированную
(АК 1×10^{-3} М) *in vitro* (A_{max} , %)

5

10

15

20

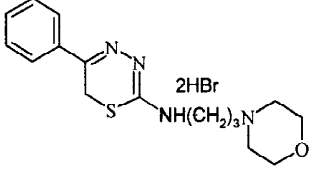
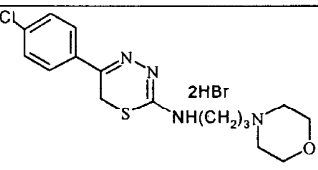
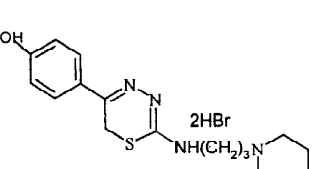
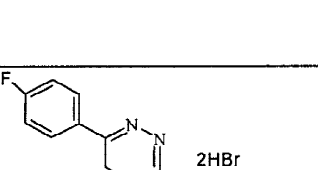
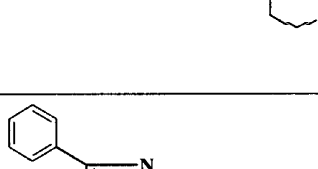
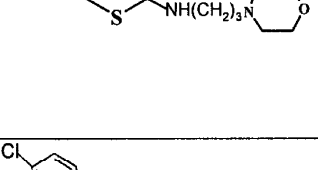
25

30

35

40

45

	Исследуемое вещество	АК 1×10^{-3} М	Конечная концентрация, мМ				
			1	0,5	0,1	0,01	0,001
1		71,2±2,2 *	2,7±0,2 *	68,8±8,0 *	60,7±4,6 *	59,5±6,4 *	65,6±3,9 *
2		74,5±1,1	64,0±1,0	69,7±3,8 *	72,6±1,5 *	71,6±1,8 *	74,7±2,9 *
3		76,4±1,8	5,0±2,5 *	54,0±1,1 *	69,6±3,8 *	72,6±3,1 *	74,3±2,9
4		77,6±1,5	2,7±0,3* *	3,7±0,3* *	4,9±0,9* *	69,0±1,8* *	70,3±2,6
5		75,2±1,8	2,0±1,2* *	6,0±1,0* *	4,9±0,9* *	69,0±1,8* *	70,3±2,6
6		70,4±1,3	2,0±0,7 *	3,2±2,3 *	4,7±1,0 *	9,4±3,2 *	55,6,0±6,5 *

*- достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$)

50

Промышленная применимость
Данные соединения могут быть использованы в качестве потенциальных
фармакологически активных веществ в производстве лекарств сердечно-сосудистого

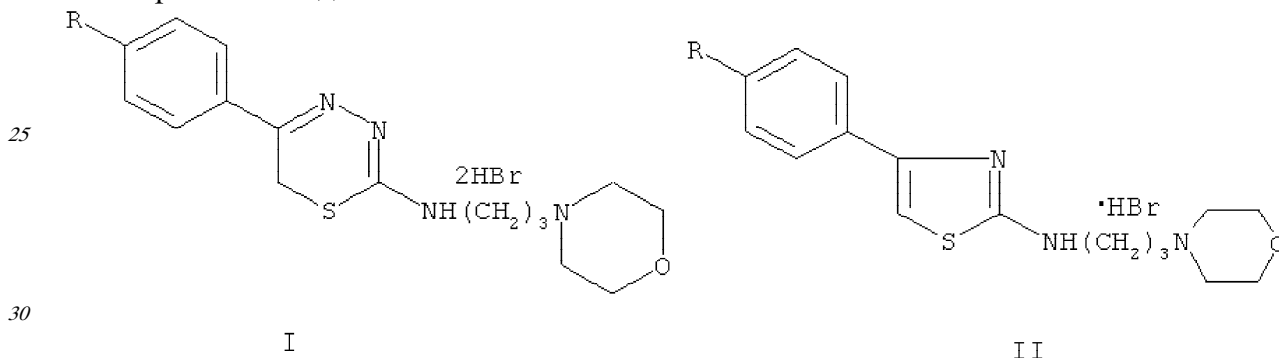
спектра действия, позволяющих регулировать гемостаз и ингибировать тромбообразование.

Источники научно-технической информации

1. Chua D, Ignaszewski A. Clopidogrel in acute coronary syndromes. BMJ. 2009 Apr 14; 338: b1180.
2. Патент РФ №2259371 (2005). Чупахин О.Н., Сидорова Л.П., Перова Н.М., Чарушин В.Н., Русинов В.Л. и др. «Замещенные 5R₁,6R₂-1,3,4-тиадиазин-2-амины и содержащие их фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием».
3. Перова Н.М., Егорова Л.Г., Сидорова Л.П., Новикова А.П., Чупахин О.Н. // Трансформация 2-циклоалкилимино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин-2-аминов под воздействием УФ-облучения // Химия гетероциклических соединений. 1993, №4. С.565-566.
4. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal Nature (London), 194, 927-929 (1962).

Формула изобретения

2-Аминопропилморфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазины, дигидробромиды и 2-аминопропилморфолино-4-арилтиазолы, гидробромиды, обладающие антиагрегантным действием



где R=H; F; Cl; Br; OH.