І. В. Драпак¹, Н. М. Серединська², О. Р. Піняжко¹, О. В. Чубучна³,
С. М. Голота¹, І. О. Нєктегаєв¹

Синтез і кардіотропна дія [3-аллїл-4-(4¹-метоксифенїл)-3Н-тіазол-2-їліден]-(3²-трифлуорометилфенїл)амїну гїдробромїду в білих щурів

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

³Товариство з обмеженою відповідальністю
«Медичний центр Святої Параскеви», м. Львів

Ключові слова: [3-аллїл-4-(4¹-метоксифенїл)-3Н-тіазол-2-їліден]-(3²-трифлуорометилфенїл)амїну гїдробромїд (Кардіазол), синтез, кардіотропна дія, гіпотензивний ефект, інфаркт міокарда

Захворювання серцево-судинної системи (ССС), такі як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність посідають провідне місце серед причин смертності, інвалідності, непрацездатності населення не тільки в Україні, а й в усьому світі [1, 2]. Одним з актуальних завдань медичної хімії є розробка високоефективних і безпечних лікарських препаратів для лікування захворювань ССС [3–4]. Важливо, щоб новосинтезовані сполуки та новостворені препарати на їхній основі впливали на різні ланки патогенезу зазначених патологічних станів. Це зумовлено низкою етіологічних факторів, у тому числі невідомих, що можуть призводити до захворювань серця та судин, та залученням до реалізації їхнього негативного впливу різних ланок функціонування ССС – від адаптаційних, компенсаторних до патологічних. Не менш значущим аспектом у разі розробки нових кардіотропних препаратів є необхідність наявності в них різних видів фармакологічної активності. Така необхідність зумовлена тим, що, як правило, серцево-судинні захворювання супроводжуються іншими патологічними станами (нозо-

логіями), болем, запаленням, змінами численних біохімічних показників тощо, загалом – порушенням гомеостазу. Очевидно, що в разі розробки нових препаратів слід особливу увагу звертати на прогнозовані кардіотропні властивості новосинтезованих сполук з урахуванням їхнього можливого впливу на різні органи та системи.

У реаліях сучасної економічної ситуації в Україні вагомим фактором у разі вибору фармакотерапевтичних схем для лікування хвороб ССС є фармако-економічна складова, який базується на економії грошових коштів пацієнта та досягається призначенням препаратів вітчизняного виробництва.

З огляду на вищезазначене, пошук, розробка та фармакологічні дослідження нових оригінальних вітчизняних лікарських засобів з кардіотропними властивостями є актуальними для вітчизняної фармацевтичної науки та промисловості.

На основі *in silico* досліджень (фармакофорне моделювання, QSAR-аналіз, молекулярний докінг, прогнозування активності та токсичності) відібрано групу сполук, для яких здійснено цілеспрямований синтез і проведено первинний фармакологічний скринінг кардіотропних властивостей [5–9]. На основі отриманих результатів для поглиблених фармакологічних досліджень відібрано сполуку-лідера – [3-аллїл-4-(4¹-метоксифенїл)-3Н-тіазол-2-їліден]-(3²-трифлуорометилфенїл)

аміну гідробромід (умовна назва Кардіазол).

Мета дослідження – синтез та експериментальне дослідження кардіотропної дії Кардіазолу *in vitro* та *in vivo* у білих щурів.

Матеріали та методи. Усі використані в дослідженні реагенти є комерційно доступними або отриманими за відомими методиками. Спектри ПМР синтезованої сполуки знімали на приладі Varian VXR-400, розчинник – DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсілан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають розрахованим ($\pm 0,3 \%$). Температуру плавлення визначали на приладі ВУСНІ В-545.

Усі тварини, використані в експерименті, пройшли карантин, були адаптовані до лабораторного приміщення впродовж 7 діб і перебували на відповідному харчовому раціоні віварію. Усі експериментальні дослідження проведені з дотриманням вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.).

Визначення кардіотропної дії Кардіазолу проведено за умов *in vitro* (на ізольованих кільцях грудного відділу аорти білих щурів) та *in vivo* за умов реєстрації критеріальних показників функціонування ССС в інтактних білих щурів [10–13].

Виділені та очищені ізольовані кільця грудного відділу аорти щурів фіксували в проточній камері на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 1,5 г. Камера об'ємом 0,5 мл, перфузувалася розчином Кребса наступного складу (у 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 ($37 \pm 0,5$) °С. Вихідне тонічне скорочення ізольованих препаратів викликали гіперкалієвим (KCl, 60 ммоль/л) розчином. Досліджувану сполуку розчиняли в диметилсульфоксиді з наступним розведенням у розчині Кребса до концентрації 100 мкмоль/л. Силу скорочувальних реакцій вимірювали в ізометричному режимі за допомогою ємнісних тензометричних датчи-

ків (FTK-0,1; ТОВ «Miosensor»). Запис скорочень здійснювали на персональному комп'ютері зі застосуванням програми DataTrax2 за допомогою аналогово-цифрового перетворювача Lab-Trax-4/16 (World Precision Instruments). Після стабілізації реакції ізольованих кілець аорти на періодичну стимуляцію гіперкалієвим розчином Кребса протягом 50 хв (2 рази – 10 хв стимуляція гіперкалієвим розчином з наступним промиванням розчином Кребса протягом 15 хв) здійснювали аплікацію досліджуваної сполуки в зазначеній концентрації протягом 20 хв. Далі відтворювали модель гіпоксії шляхом аерації розчину Кребса нітрогеном протягом 40 хв. Здійснювали контроль скорочувальної активності ізольованих кілець грудного відділу аорти шляхом впливу на них розчину Кребса з фенілефрином (10^{-6} моль/л) протягом 10–15 хв до досягнення плато констрикції, після чого перфузували розчин Кребса та спостерігали за рівнем розслаблення. На механограмі фіксували зміну тонуусу ізольованих препаратів судин за умов аплікації Кардіазолу, розраховували нормовану максимальну швидкість фази скорочення ізольованих кілець (V_{nc}) на гіпоксію, наявність скорочення на фенілефрин і рівень розслаблення в кінці експерименту. Ефективність Кардіазолу оцінювали відносно негативного контролю та активності препарату порівняння – мілдронату.

Дослідження гіпотензивної дії *in vivo* проведено на лабораторних статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з масою тіла ($204,5 \pm 3,44$) г. Визначали показник гіпотензивної дії та аритмогенної активності. Показники артеріального тиску (АТ) у хвостовій артерії тварини та ритм і частоту серцевих скорочень (ЧСС) під впливом Кардіазолу порівнювали з ефектами препаратів порівняння – амлодипіну в дозі 1,5 мг/кг, і валсартану в дозі 20 мг/кг, які застосовували внутрішньоочеревинно [10, 13]. У всіх експериментальних тварин проводилося одночасне вимірювання згаданих показників на сфігмоманометрі (Ugo Basile, Італія) до введення препаратів (вихідні значення). Після реєстрації вихідних

значень показників методом випадкової вибірки щурів розподілили за групами по 7 особин у кожній (по 3 самці та по 4 самки). Для скринінгових досліджень гіпотензивної дії Кардіазолу використовували дозу 7 мг/кг (внутрішньоочеревинне введення), що відповідає 1/50 від LD₅₀. Наступні реєстрації АТ і ЧСС здійснювали через 45–60 хв і через 180 хв після внутрішньоочеревинного введення Кардіазолу та препаратів порівняння.

Вивчення кардіопротекторних властивостей Кардіазолу проводили на нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г на адреналіновій моделі інфаркту міокарда [14]. Тварини були розподілені на 4 групи по 10 щурів у кожній: 1 група – інтактний контроль – тварини отримували фізіологічний ізотонічний розчин хлориду натрію; 2 група – модельна патологія – внутрішньом'язове введення розчину адреналіну гідрохлориду в дозі 1,8 мг/кг маси тіла тварини); тваринам 3 групи за 1 год до одноразового застосування розчину адреналіну гідрохлориду внутрішньоплунково вводили Кардіазол у дозі 50 мг/кг; тваринам 4 групи за 1 год до одноразового введення розчину адреналіну гідрохлориду вводили внутрішньоплунково препарат порівняння – мельдонію дигідрат (мілдронат) у дозі 100 мг/кг [15]. Через 24 год після індукції інфаркту міокарда розчином адреналіну тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Розвиток інфаркту міокарда та ефективність застосування сполук відстежували за наступними параметрами: виживання тварин після введення адреналіну гідрохлориду, електрокардіографічні зміни, рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ), МВ-фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК), аспар-

татамінотрансферази (АСТ) у плазмі крові тварин, що визначалися на автоматичному біохімічному аналізаторі CORMAY ACCENT-200 з використанням відповідних реагентів (виробництва фірми CORMAY, Польща). У тварин реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) шляхом накладання на кінцівки голчастих електродів за загальноприйнятою схемою в стандартних відведеннях під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг маси тіла тварини). Аналіз ЕКГ проводили на комп'ютерному аналізаторі CardioCom – 2000plus (ХАІ-медика, Україна).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel. Результати досліджень надані у вигляді середньоарифметичного (М) і стандартної помилки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Достовірність результатів досліджень визначали з використанням статистичного методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали достовірними за $P \leq 0,05$ [16].

Результати та їх обговорення. Для отримання в промислових масштабах [3-алліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідроброміду (Кардіазолу) запропоновано і опрацьовано ефективний метод синтезу (рисунок) на основі 3-флуорометилфеніламіну (1), який дозволяє отримувати цільовий продукт (3) у дві стадії з кількісним виходом 82 % і високого ступеня чистоти, що підтверджено з використанням спектральних методів аналізу.

Т.пл. = 211 °С. Знайдено, %: N = 5.81 C₂₀H₁₈BrF₃N₂OS. Вираховано, %: N = 5.94.

Спектр ПМР (DMCO-d₆, ТМС): 3.87 (с, 3Н, ОСН₃), 4.32 (м, 2Н, СН₂), 4.99 і

5.14 (д-д, 2H, CH₂=CH-), 5.84 (м, 1H, CH₂=CH-), 6.98 і 7.27 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.16 – 7.45 (м, 5H, 5-H+C₆H₄).

Для кардіопротекторних препаратів дуже важливою є здатність впливати на енергетичні процеси в кардіоміоцитах, що прямо пропорційно залежить від швидкості розвитку патофізіологічних уражень міокарда. У нашому експерименті моделювали патологічний стан гіпоксії для того, щоб проаналізувати, як вплине досліджувана сполука на швидкість розвитку гіпоксичного скорочення ізольованих кілець грудного відділу щурів. За дослідження кардіотропної активності Кардіазолу на ізольованих кільцях грудного відділу аорти білих щурів *in vitro* було визначено нормовану максимальну швидкість фази скорочення (V_{nc}) на гіпоксію за дії Кардіазолу, яка становить ($0,030 \pm 0,001$) с⁻¹ (табл. 1).

Відповідно до експериментальних даних, застосування Кардіазолу викликає еквівалентний ефект референс-препарату мілдронату. Порівняно з негативним контролем Кардіазол і мілдронат за умов гіпоксії зменшували вдвічі

Таблиця 1

Нормована максимальна швидкість фази скорочення (V_{nc}) ізольованих смужок грудного відділу аорти за умов гіпоксії в щурів, с⁻¹ ($M \pm m$)

Сполука	V_{nc} , с ⁻¹
Мілдронат	$0,030 \pm 0,004$
Кардіазол	$0,030 \pm 0,001$
Негативний контроль	$0,060 \pm 0,019$

V_{nc} ізольованих смужок аорти та позитивно впливали на їхній тонус і процеси розслаблення.

Для вивчення гіпотензивної активності Кардіазолу та його здатності впливати на ритм і ЧСС були проведені порівняльні *in vivo* дослідження з використанням препаратів порівняння – амлодипіну та валсартану. У результаті встановлено, що внутрішньоочеревинне введення Кардіазолу в дозі 7 мг/кг білим щурам викликає зниження АТ на 12,8 % через 60 хв після введення та на 16,7 % через 180 хв після введення порівняно з вихідними даними (табл. 2). Разом з тим у досліді не спостерігали впливу Кардіазолу на ЧСС.

Таблиця 2

Показники діяльності серцево-судинної системи білих щурів під впливом Кардіазолу, амлодипіну та валсартану (n = 7 у кожній групі)

Показник	Маса, г	Вихідне значення		Ефект через 60 хв після введення		Ефект через 180 хв після введення	
		артеріальний тиск	частота серцевих скорочень	артеріальний тиск	частота серцевих скорочень	артеріальний тиск	частота серцевих скорочень
Кардіазол, 7,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно							
M ± m	182,8 ± 4,5	94,5 ± 2,1	372,0 ± 17,2	81,7 ± 1,9*	366,7 ± 18,9	77,8 ± 1,7*	372,0 ± 17,2
Відсоток зміни	-	-	-	-12,8	-1,4	-16,7	0
Амлодипін, 1,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно							
M ± m	207,0 ± 6,1	90,7 ± 3,1	374,5 ± 6,9	80,6 ± 3,3*	375,0 ± 8,5	79,8 ± 2,4*	370,0 ± 14,5
Відсоток зміни	-	-	-	-11,1	+0,1	-12,3	-1,2
Валсартан, 20 мг/кг, внутрішньоочеревинно							
M ± m	190,0 ± 4,7	88,8 ± 3,2	363,8 ± 11,5	71,1 ± 2,4*	374,5 ± 16,7	71,3 ± 3,6*	375,0 ± 12,5
Відсоток зміни				-17,7	+10,7	-17,5	+11,2

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з вихідними даними.

У разі застосування експериментальним тваринам амлодипіну в дозі 1,5 мг/кг (внутрішньоочеревинне введення) спостерігали зниження АТ на 11,1 % і 12,3 % порівняно до вихідного значення через 60 хв і 180 хв після введення відповідно. Введення валсартану в дозі 20 мг/кг (внутрішньоочеревинне введення) викликало зниження АТ на 17,7 % і 17,5 % порівняно до вихідного значення через 60 хв і 180 хв після введення відповідно.

Таким чином, досліджувана сполука Кардіазол викликає помірний гіпотензивний ефект, та їй не притаманний вплив на ЧСС у досліді на білих щурах.

За умов дослідження кардіопротекторних властивостей *in vivo* встановлено, що внутрішньом'язове введення розчину адреналіну гідрохлориду щурам контрольної групи в дозі 1,8 мг/кг викликає загибель 21,3 % тварин протягом перших 12 год після індукції патологічного процесу. На розтині загиблих спостерігалися патологічні зміни в грудній порожнині, серед яких – гіперемія легень, за їхнього розрізу та натискання з'являлася піниста рідина, шматочок легенів у разі занурення плавав у товщі води; серце мало шаровидну форму, стінки серця були потовщені та трохи набряклі. У носовій порожнині містилася значна кількість серозної рідини. У черевній порожнині патологічних змін не виявлялося. Зазначені патоморфологічні зміни можуть вказувати на набряк легень кардіогенної природи, що й стало основною причиною загибелі щурів. У тварин даної групи, які вижили, до завершення експерименту спостерігались ознаки загальмованості та млявості. За внутрішньошлункового введення щурам Кардіазолу в дозі 50 мг/кг і мілдронату в дозі 100 мг/кг загинуло по одній тварині в кожній групі. Поведінкові та вегетативні функції в щурів, які отримували Кардіазол і мілдронат, не зазнавали суттєвих змін, тварини активно споживали корм і воду, адекватно реагували на зовнішні подразники.

Розвиток інфаркту міокарда та вплив препаратів на його перебіг визначалися на ЕКГ. У щурів першої групи (інтактний контроль) патологічних змін на

ЕКГ не виявлено. У тварин другої групи («модельна патологія») підйом сегмента ST вище ізолінії, позитивний зубець Т і злиття його з сегментом ST можна було чітко спостерігати лише в трьох випадках, що вказувало на зону трансмурального ушкодження м'язових волокон після гострого порушення коронарного кровообігу. У решти тварин (7 щурів) вольтаж зубців був суттєво знижений, що може свідчити про виражену токсичну кардіоміопатію. У всіх тварин даної групи спостерігалось уповільнення серцевого ритму. За умов застосування Кардіазолу та мілдронату в двох щурів кожної з груп (3 і 4) відзначалися підйом сегмента ST вище ізолінії та позитивний зубець Т. У двох інших тварин з кожної зі зазначених груп на ЕКГ спостерігалось зниження вольтажу зубців, у тому числі зубця R, що може бути свідченням утворення зони пошкодження в міокарді. У решти лікованих тварин (по 6 з кожної групи) виразних відхилень за ЕКГ виявлено не було. Таким чином, встановлений позитивний вплив Кардіазолу на показники ЕКГ, що може свідчити про наявність кардіопротекторних властивостей у досліджуваної сполуки, аналогічних до таких, що притаманні мілдронату.

Кардіопротекторна дія Кардіазолу проявилася в досліді з вивчення активності біохімічних маркерів функціонування ССС. Застосування Кардіазолу експериментальним тваринам позитивно впливало на рівень біохімічних маркерів інфаркту міокарда. Так, у плазмі крові нелікованих тварин (група «модельна патологія»), які вижили після моделювання інфаркту міокарда, спостерігали значне зростання рівнів АСТ у 4,2 разу, ЛДГ у 2,2 разу, МВ-КФК у 3,2 разу порівняно з аналогічними показниками інтактних тварин (табл. 3). У групі тварин, які отримували Кардіазол, активність АСТ зросла в 1,7 разу, ЛДГ – у 1,3 разу, рівень МВ-КФК – у 1,6 разу порівняно з групою інтактного контролю, що в свою чергу було нижче в 2,4 разу, у 1,6 разу та в 1,9 разу відповідно порівняно з показниками в нелікованих тварин (модельна патологія). У групі тварин, лікованих мілдронатом, спостерігалось

Рівні аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, МВ-фракції креатинфосфокінази в плазмі білих щурів у разі застосування Кардіазолу та мілдронату на адреналіновій моделі інфаркту міокарда ($M \pm m$, $n = 10$)

Група тварин	Аспартатаміно- трансфераза, Од/л	Лактатдегідро- геназа, Од/л	МВ-фракції креа- тинфосфокінази, Од/л
Інтактний контроль	153,7 ± 19,5	711,2 ± 50,1	16,3 ± 2,8
Інфаркт міокарда (модельна патологія)	644,7 ± 31,8 [#]	1571,1 ± 87,3 [#]	52,8 ± 4,5 [#]
Інфаркт міокарда + Кардіазол, 50,0 мг/кг	269,7 ± 21,2 [*]	953,6 ± 49,9 [*]	27,2 ± 2,6 [*]
Інфаркт міокарда + Мілдронат, 100,0 мг/кг	203,6 ± 18,9 [*]	820,3 ± 31,3 [*]	20,4 ± 3,0 [*]

Примітка. ^{*} $p \leq 0,05$ порівняно з показником у групі «модельна патологія», [#] $p \leq 0,05$ порівняно з показником у групі «інтактний контроль».

зниження рівнів АСТ на 69 %, ЛДГ на 48 %, КФК-МВ на 62 % порівняно з групою модельної патології.

Отримані результати свідчать, що спрямованість впливу Кардіазолу на біохімічні маркери ураження міокарда на моделі інфаркту міокарда в щурів є аналогічною до впливу мілдронату.

Таким чином, кардіопротекторні властивості Кардіазолу підтверджені як даними електрокардіографічного дослідження, так і результатами щодо значної нормалізації біохімічних процесів у щурів з інфарктом міокарда.

Висновки

1. Опрацьовано та запропоновано ефективний метод синтезу, придатний для використання в промислових масштабах, оригінального похідного тіазолу – [3-алліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометил-феніл)аміну гідроброміду з умовною назвою Кардіазол, як перспективного вітчизняного кардіопротекторного лікарського засобу.

2. У серії дослідів *in vitro* на ізольованих кільцях аорти білих щурів встановлено, що Кардіазол характеризується виразною кардіотропною дією, співмірною з препаратом порівняння – мілдронатом. Кардіазол аналогічно мілдронату достовірно зменшує вдвічі максимальну швидкість фази скорочення ізольованих смужок аорти на гіпоксію, позитивно впливає на їхній тонус і процеси розслаблення.

3. Встановлено, що за внутрішньоочеревинного введення білим щурам у дозі 7 мг/кг Кардіазол спричиняє гіпотензивний ефект і призводить до зниження АТ на 12,8 % і 16,7 % через 60 хв і 180 хв після введення та не впливає на частоту та ритм серцевих скорочень.

4. Застосування Кардіазолу має кардіопротекторний ефект і спричиняє зниження рівня летальності білих щурів на адреналіновій моделі інфаркту міокарда, покращує біохімічний профіль маркерів патологічного процесу (АСТ, ЛДГ, МВ-КФК) і нормалізує зміни на ЕКГ.

1. Comparative characteristics of the cardiovascular disease prevention in Ukraine and Europe according to EUROASPIRE IV data: a hospital line. V. M. Kovalenko, M. M. Dolzhenko, Ye. H. Nesukai et al. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016. Issue 1. P. 41–80.
2. The top 10 causes of death. WHO. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Cardiovascular calcium channel blockers: historical overview, development and new approaches in design, I. Drapak, L. Perekhoda, T. Tsapko et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017. V. 54 (4). P. 2117–2128.
4. Historical overview, development and new approaches in design of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. Part I. I. Drapak, O. Kamenetska, L. Perekhoda, I. Sych. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2016. V. 3, № 1. P. 19–33.

5. Драпак І. Фармакофорне моделювання ряду 3,5-дизаміщених похідних (4-метил/Р-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-R1-феніл/циклогексил-амінів із кардіопротекторною активністю. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 1. С.11–18.
6. The use of the docking studies with the purpose of searching potential cardioprotectors. I. Drapak, L. Perekhoda, O. Vynogradova et al. *Pharmacia*. 2018. Is. 2. P. 40–46.
7. Synthesis and *in silico* research of derivatives of 3-allyl-4-(R-phenyl)-N-(R1-phenyl)thiazole-2-imine. L. O. Perekhoda, I. V. Drapak, M. Suleiman et al. *Der Pharma Chemica*. 2017. V. 9 (13). P. 95–98.
8. Cardioprotective Activity of Some 2-Arylimino-1, 3-Thiazole Derivatives. I. Drapak, L. Perekhoda, N. Demchenko et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2019. V. 87 (7). P. 8.
9. Development of metod of quantative determination of Cardiazol substance with using highly efficient liquid chromatography. I. Drapak, B. Zimenkovsky, I. Bezruk et al. *ScienceRise. Pharm. Sci*. 2019. V. 2 (18). P. 33–38.
10. Vogel H. G. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays, Chapter A: Cardiovascular activity. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany, 2008. P. 47–391.
11. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт и др. Москва : Мир, 1983. 206 с.
12. Динамика сократительной активности изолированного кольцевого препарата аорты крыс под влиянием амилаина. Г. В. Лукьянцева, И. Ю. Сергеев, В. А. Пастухова и др. *Український морфологічний альманах*. 2013. Т. 11, № 1. С. 77–78.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації): за редакцією чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. С. 84–90
14. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. 152 с.
15. Нагорна О. О. Кардіо- та ендотеліопротекторні властивості похідних 1,2,4-триазолу: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук; *спеціальність 14.03.05 – фармакологія*. Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Київ, 2018. 41 с.
16. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. Киев : МОРИОН, 2002. 640 с.

**І. В. Драпак, Н. М. Серединська, О. Р. Піняжко, О. В. Чубучна,
С. М. Голота, І. О. Нектегаєв**

Синтез і кардіотропна дія [3-алліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]- (3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідроброміду в білих щурів

У роботі наведено результати експериментального дослідження, присвяченого синтезу та вивченню кардіотропних властивостей оригінального похідного тіазолу – [3-алліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідроброміду з умовною назвою Кардіазол, як перспективного вітчизняного кардіопротекторного лікарського засобу. Запропоновано зручний та ефективний метод отримання субстанції Кардіазолу, який придатний для промислових масштабів. У серії *in vitro* дослідів встановлено, що Кардіазол характеризується виразною кардіотропною дією, співмірною з мілдронатом.

Встановлено, що за внутрішньоочеревинного введення білим щурам у дозі 7 мг/кг Кардіазол спричиняє гіпотензивний ефект і призводить до зниження артеріального тиску на 12,8 % і 16,7 % через 60 хв і 180 хв після введення, не впливає на частоту та ритм серцевих скорочень. Встановлено, що застосування Кардіазолу викликає кардіопротекторний ефект і спричиняє зниження рівня летальності білих щурів за адреналінової моделі інфаркту міокарда, покращує біохімічний профіль маркерів патологічного процесу (АСТ, ЛДГ, МВ-КФК) і нормалізує зміни на електрокардіограмі.

Ключові слова: [3-алліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідробромід (Кардіазол), синтез, кардіотропна дія, гіпотензивний ефект, інфаркт міокарда

**І. В. Драпак, Н. Н. Серединская, О. Р. Пиняжко, Е. В. Чубучная, С. Н. Голота,
И. А. Нектегаев**

Синтез и кардиотропное действие [3-аллил-4-(4¹-метоксифенил)-3Н-тиазол- 2-илиден]-(3²-трифлуорометилфенил)аминa гидробромидa у белых крыс

В работе представлены результаты экспериментального исследования, посвященного разработке и изучению кардиотропных свойств оригинального производного тиазола с рабочим названием Кардиазол, как перспективного отечественного кардиопротекторного лекарственного средства. Предложен удобный и эффективный метод получения субстанции Кардиазола, который пригоден для применения в промышленных масштабах. В серии *in vitro* опытов установлено, что Кардиазол обладает выраженным кардиотропным действием. Установлено, что при внутрибрюшинном введении белым крысам в дозе 7 мг/кг Кардиазол вызывает гипотензивный эффект и приводит к снижению артериального давления на 12,9 % и 16,7 % через 60 мин и 180 мин после введения, не влияет на частоту и ритм сердечных сокращений. Установлено, что применение Кардиазола вызывает

кардиопротекторный эффект и приводит к снижению уровня летальности белых крыс при адреналиновой модели инфаркта миокарда, улучшает биохимический профиль маркеров патологического процесса (АСТ, ЛДГ, МВ-КФК) и нормализует изменения на электрокардиограмме.

Ключевые слова: [3-аллил-4-(4¹-метоксифенил)-3H-тиазол-2-илиден]-(3²-трифлуорометилфенил)амин гидробромид (Кардиазол), кардиотропное действие, гипотензивное действие, инфаркт миокарда

I. V. Drapak, N. M. Seredynska, O. R. Pinyazhko, E. V. Chubuchna, S. M. Golota, O. I. Nektegaev

Syntesis and cardiotropic action of [3-allyl-4-(4¹-methoxyphenyl)-3H-thiazole-2-ylidene]-(3²-tryfluoromethylphenil)amine hydrobromide on white rats

The paper presents the results of an experimental data dedicated to the syntesis and study of the cardiotropic properties of the original thiazole derivative [3-Allyl-4-(4¹-methoxyphenyl)-3H-thiazole-2-ylidene]-(3²-tryfluoromethylphenil)amine hydrobromide with code name – Cardiazol, as a promising cardioprotective drug. A convenient and effective method for the preparation of a substance Cardiazol, which is suitable for use on an industrial scale, is proposed. It was found that Cardiazole has a pronounced cardiotropic effect commensurate with mildronate in a series of *in vitro* experiments. The intraperitoneally administration of Cardiazol to white rats at a dose of 7 mg/kg causes an antihypertensive effect and leads to reduce blood pressure by 12,9 % and 16,7 % 60 min and 180 min after administration and did not affect the frequency and heart rhythm rate. It was established that the use of Cardiazol causes cardioprotective effect and leads to a decrease in the mortality rate of white rats in the adrenaline model of myocardial infarction, improves the biochemical profile of markers of the pathological process (AST, LDH, MB-CPK enzymes) and normalizes changes in the ECG.

Key words: [3-allyl-4-(4¹-methoxyphenyl)-3H-thiazole-2-ylidene] – (3²-tryfluoromethylphenil)amine hydrobromide (Cardiazol), cardiotropic action, hypotensive effect, myocardial infarction

Надійшла: 30 липня 2019 р.

Прийнята до друку: 4 вересня 2019 р.

Контактна особа: Драпак Ірина, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010. Тел.: + 38 0 32 275 76 32.