



ПЛОВДИВСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПАИСИЙ ХИЛЕНДАРСКИ“

 Химически Факултет

Катедра Органична химия

ДИПЛОМНА РАБОТА

за получаване на образователно-квалификационна степен „Бакалавър“

на тема:

“Синтез на нови триметазидинови производни”

Дипломант: Никол Николаева Димова

Специалност: Медицинска химия

Фак. № 2105571035

Научен ръководител: доц. д-р Станимир Петров Манолов

Научен консултант: докторант Дияна Илиева Димитрова

Пловдив

2025 година

Съдържание

I. Въведение.....	3
II. Литературен обзор	4
III. Собствени изследвания	15
IV. Експериментална част	21
V. Обобщени резултати и изводи	26
VI. Участия в конференции	27
VII. Литература	28

I. Въведение

Триметазидинът е първото регистрирано лекарство, принадлежащо към класа на антиангинозните лекарствени вещества, специално класифициран като метаболитен модулатор, предпазващ сърцето от исхемично увреждане и оксидативен стрес. Има потвърдени клинични ползи при пациенти с коронарна артериална болест, с профилактичен ефект при стенокардни пристъпи и може да се използва отлично в комбинация с други антиангинозни средства поради липсата на хемодинамично действие. Освен неговите кардиопротективни ефекти, през последните десетилетия ефикасността на това лекарство е тествана при широк спектър от бъбречни увреждания, както и при лечение на атеросклероза.

Производните на 2-арилпропионовата киселина са едни от най-широко използваните противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични лекарствени вещества. Те принадлежат към група нестероидни противовъзпалителни средства и проявяват метаболитна хирална инверсия. Енантиомерите на тези хирални лекарства често се характеризират с различна фармакологична активност.

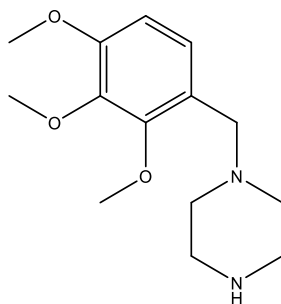
Съединенията, съдържащи амидна функционална група, представляват голям интерес, както за фармацевтичната индустрия, така и за човешкото здраве, благодарение на основното им значение в дизайна на нови лекарствени средства.

В настоящата дипломна работа са представени резултати от получаването на нови хибридни молекули, съчетаващи триметазидин с различни профени. Целевите съединения предлагат обещаващи фармацевтични приложения, насочени както към компонентите на исхемичните заболявания, така и към лечението на различни възпалителни състояния.

II. Литературен обзор

II.1. Триметазидин

Триметазидин (Фигура 1) е антиишемичен агент, който се използва широко при лечение на коронарна артериална болест, поради своите доказани кардиопротективни свойства [1]. Той е пиперазиново производно с молекулна формула $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$ (1-[(2,3,4-триметоксифенил)метил] пиперазин дихидрохлорид). Неутралният триметазидин има много ниска разтворимост във воден разтвор, докато неговата дихидрохлоридна сол е водоразтворима. Триметазидин се продава под формата на таблетки с незабавно освобождаване от 20 mg или таблетки с отложено освобождаване от 35 mg [2].

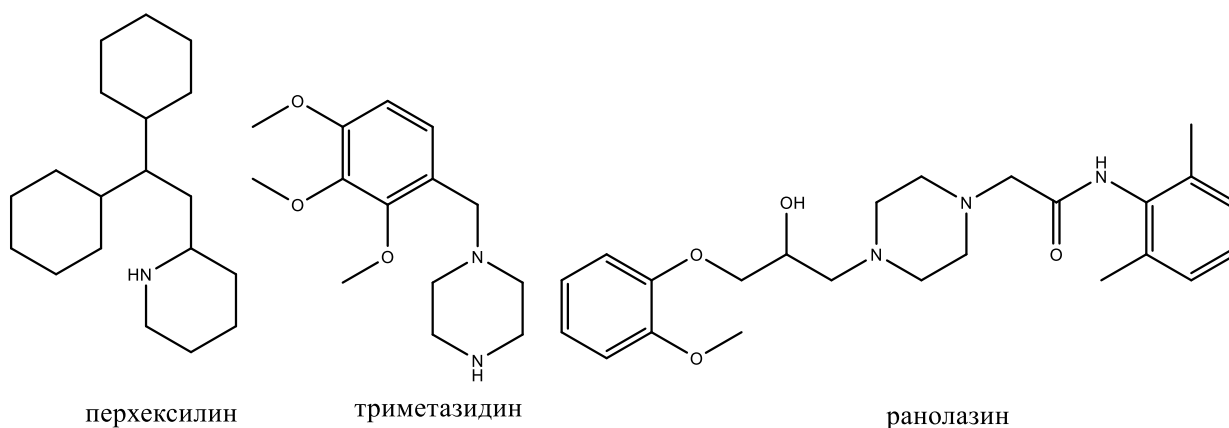


Фигура 1. Структурна формула на триметазидин.

В Европа триметазидин се използва за лечение на ангина пекторис повече от 40 години. Съществуват различни лекарства, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност, сред които триметазидин има уникално място в сърдечно-съдовата терапия поради способността си да оптимизира енергийния метаболизъм. Много фундаментални проучвания потвърждават, че триметазидин има положителни ефекти, включително срещу миокардна фиброза и апоптоза, както и противовъзпалителни ефекти [3].

Механизмът на действие на триметазидин може да се отдаде на неговия ефект върху енергийния метаболизъм [4]. Оптимизирането на метаболизма на миокарда е нова стратегия за пациенти със стенотична коронарна болест. Триметазидин осъществява ефекта си чрез селективно инхибиране на дълговерижната 3-кетоацил-СоА тиолаза и директно стимулиране на пируват дехидрогеназата. Това действие обикновено има ефект на изместване на енергийния метаболизъм на сърцето от окисление на мастни киселини към окисление на глюкоза, което може да запази необходимото ниво на

аденозинтрифосфат в миокардните клетки, да насърчи намаляване на вътреклетъчната ацидоза и да предпази сърдечните миоцити от претоварване с калций. По този начин, увреждането на миокарда, причинено от свободните радикали, е намалено и миокардната некроза е минимална [5-7]. Окислението на мастните киселини се регулира от концентрацията на свободни мастни киселини в плазмата, активността на карнитин палмитоил трансфераза-1 и β -окислението в митохондриите. Лекарствата, които инхибират окислението на мастни киселини в сърцето, действат по един от трите начина: потискане на освобождаването на мастни киселини от адипоцитите (напр. β -блокери), инхибиране на инхибитора на карнитин палмитоил трансфераза-1 и усвояването на мастни киселини в митохондриите (напр. перхексилин) и директно инхибиране на β -окислението (напр. триметазидин и ранолазин) (Фигура 2) [8].



Фигура 2. Структурни формули на лекарствата, които инхибират окислението на мастни киселини в сърцето.

Антиоксидантните свойства на триметазидин произтичат от способността му да инхибира β -окислението на свободните мастни киселини, като по този начин смекчава прекомерното производство на реактивни кислородни видове. Антиоксидантните ефекти на триметазидин се наблюдават последователно в множество проучвания, включително експериментална невродегенерация. Доказано е, че триметазидин потиска възпалителните процеси при различни животински модели на атеросклероза и диабет. Неговите противовъзпалителни ефекти са докладвани в много проучвания, включително модели на мускулна атрофия и нефротоксичност, индуцирана от живак [9]. Освен това, триметазидинът има директен защитен ефект върху биологичните функции на ендотелните прогениторни клетки срещу увреждане, индуцирано от H_2O_2 . Също

така са установени неговите антиоксидантни и противовъзпалителни ефекти при намаляване на стенозата на каротидната артерия чрез понижаване на пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки и апоптозата на човешките ендотелни клетки от пълните съдове, като защитава ендотелната функция чрез увеличаване на производството на азотен оксид и предотвратява натрупването на протони, натрий и калций в миоцитите [10-12].

Тези доказателства показват, че триметазидин може да е един от подходящите кандидати за противодействие на невровъзпалението и предотвратяване на когнитивния спад след инжектиране на липополизахариди. Констатациите откриват обещаващи пътища за разработване на ефективни стратегии за адювантно лечение на невродегенеративни деменции [13].

Няколко други проучвания показват, че триметазидин, самостоятелно или в допълнение към блокери на калциевите канали, може ефективно да подобри симптомите, качеството на живот и маркерите на исхемия при стрес тестове при пациенти с хронична стабилна ангина и исхемична кардиомиопатия, когато се използва в допълнение към конвенционално лечение. Освен това, клиничните изпитвания са доказали ефикасността на този метаболитен агент при рефракторна ангина и са подкрепили ползата, свързана с добавянето му към класически хемодинамични агенти, като β -блокери или нитроглицерин [14].

Исхемичната болест на сърцето и сърдечната недостатъчност са две основни сърдечни заболявания, чието разпространение се увеличава, което представлява огромна тежест за глобалните здравни системи [15]. Сърдечната недостатъчност е системен синдром, причинен от множество патологични фактори. Клиничните проучвания последователно показват, че триметазидин действа като допълнение към конвенционалните лечения и подобрява симптомите на сърдечна недостатъчност. Той има потвърдена клинична полза при пациенти с коронарна артериална болест, с профилактичен ефект върху ангинозните пристъпи и може да се използва отлично в комбинация с други антиангинозни средства поради липсата на хемодинамично действие. Пациентите с диабет често се подлагат на реваскуларизационни лечения, тъй като сърдечните заболявания, причинени от диабет, често водят до усложнения на големите съдове. Има добър клиничен отговор при пациенти с ангина

пекторис със съпътстващ захарен диабет към лечение с триметазидин. Той може да компенсира нарушеното усвояване на глюкоза от миокардните клетки в резултат на променените нива на инсулин и дори може да има кардиопротективен ефект при пациенти с риск от диабетна кардиомиопатия [16]. При сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване е доказано, че триметазидин подобрява енергийната хомеостаза на миокарда, както и систоличната и диастоличната функция [17]. Също така има все повече доказателства от няколко проучвания, че упражнява значителни цитопротективни ефекти при пациенти с остри исхемични състояния [18].

Исхемичната болест на сърцето и раковите заболявания, като двете водещи причини за смърт и заболяемост в световен мащаб, представляват все по-нарастваща заплаха за застаряващото население. Натрупващите се доказателства подкрепят някои общи патофизиологични произходи между сърдечно-съдовите заболявания и рака, като например системно възпаление. Проучванията показват, че триметазидинът индуцира туморна апоптоза при рак на панкреаса и гърдата и може да има защитен ефект при оксидативни белодробни карциноми. Може да се заключи, че употребата на триметазидин е свързана с по-нисък риск от нововъзникнали злокачествени заболявания при пациенти с исхемична болест на сърцето. Модулацията на метаболитното препрограмиране може да представлява нова терапевтична цел за превенция на рака [19].

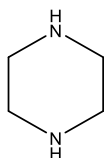
Въпреки че профилът на безопасност на триметазидин се счита за добър, са наблюдавани и някои нежелани лекарствени реакции, включително стомашно-чревни нарушения, гадене, повръщане, главоболие, чернодробна дисфункция, тромбоцитопения и агранулоцитоза. Съобщава се, че тези странични ефекти са редки и като цяло обратими и повечето от тях не се считат за пряко свързани с лечението с триметазидин. Установено е също, че той причинява влошаване на клиничното състояние на пациенти с болест на Паркинсон [20, 21].

Като се вземе предвид всичко горепосочено, триметазидинът изглежда е привлекателно терапевтично средство за сърдечно-съдови заболявания, което може да се използва безопасно при различни състояния и при пациенти с

множество съпътстващи заболявания, предвид липсата на хемодинамични ефекти и малките лекарствени взаимодействия. Всъщност, триметазидинът може да се комбинира с конвенционални сърдечно-съдови лекарства [22].

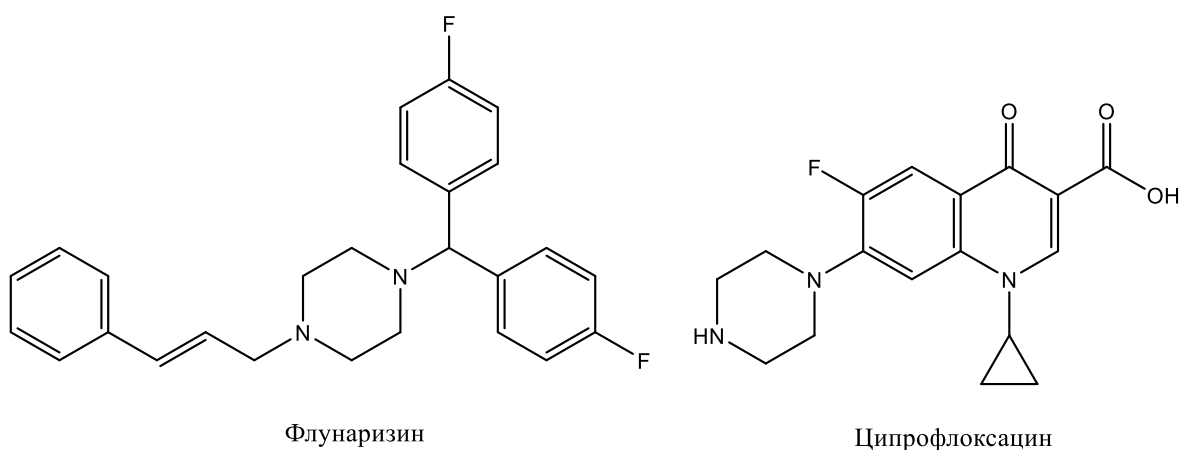
II.2. Получаване на триметазидинови производни

Пиперазинът (Фигура 3) е хетероциклично съединение, съдържащо два азотни атома. Основната му активност се дължи на позицията на азотните атоми, а именно първа и четвърта, както и на техните замествания.



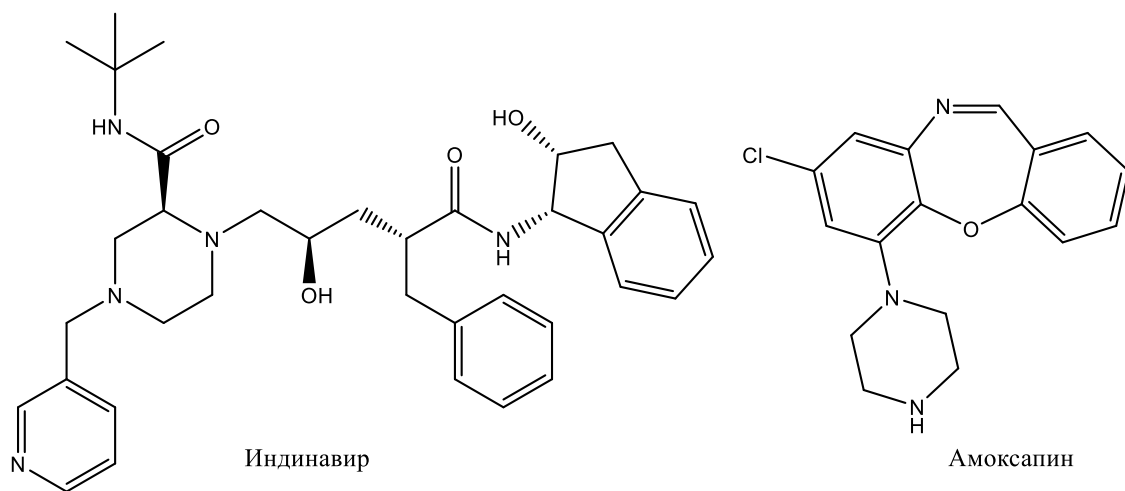
Фигура 3. Структурна формула на пиперазин.

Пиперазиновата структура, като един от най-простите диазоциклоалкани, има важно място в областта на фармацевтичната химия, като заместените пиперазинови производни са от изключително значение в разработването на нови лекарства. Те проявяват широк спектър от биологични активности, например противотуберкулозна, антибактериална, противовъзпалителна, противоракова, антивирусна, антидиабетна и антималярийна. Примери за лекарства, съдържащи пиперазинов пръстен са: флунаризин с антивазоспастични свойства се използва широко като блокер на калциевите канали, ципрофлоксацин се използва срещу различни бактериални щамове (Фигура 4).



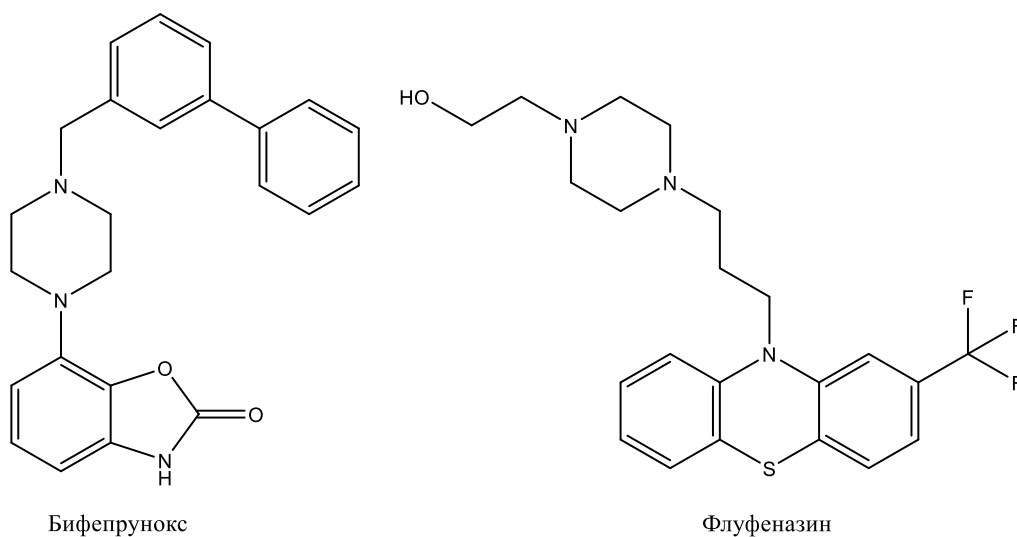
Фигура 4. Структурни формули на флунаризин и ципрофлоксацин.

Индинавир се използва широко за инхибиране на растежа на вируса на човешката имунна недостатъчност, амоксапин се използва за лечение на депресия (Фигура 5).



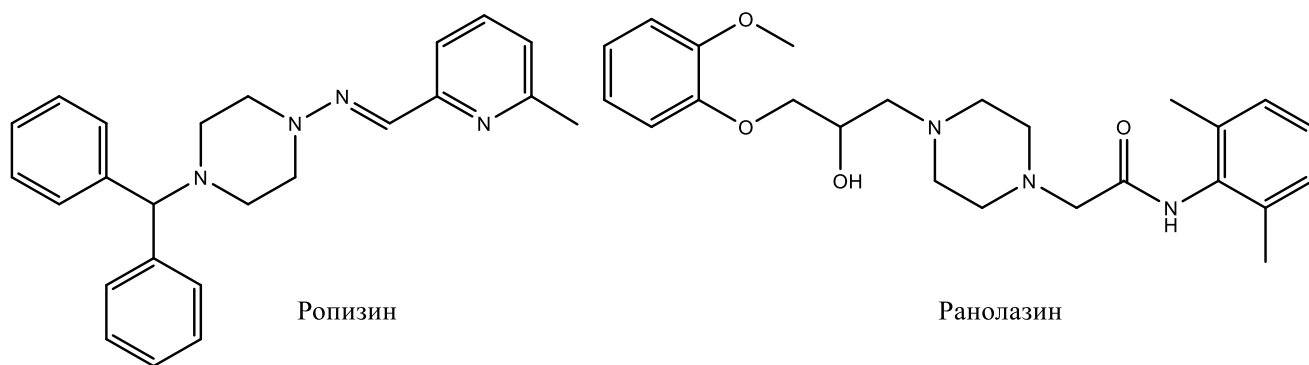
Фигура 5. Структурни формули на индинавир и амоксапин.

Бифепрунокс и флуфеназин се използват за лечение на шизофрения (Фигура 6).



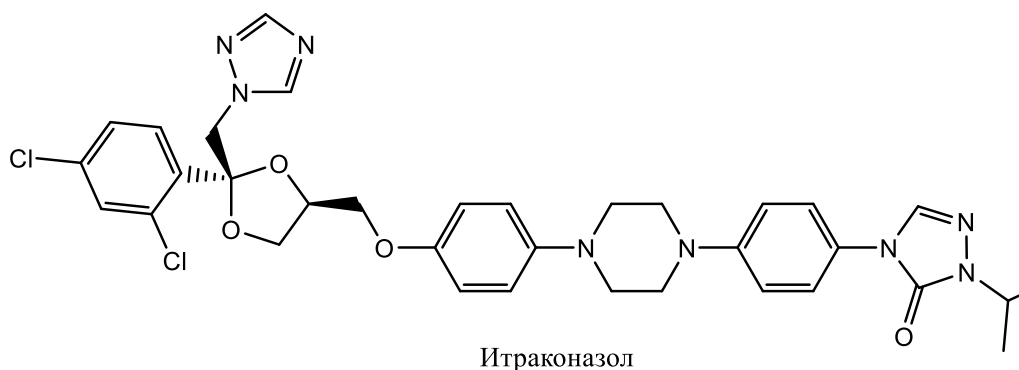
Фигура 6. Структурни формули на бифепрунокс и флуфеназин.

Ропизин е необходим за лечение на спонтанни припадъци, ранолазин може да се използва за лечение на ангинозни проблеми (Фигура 7).



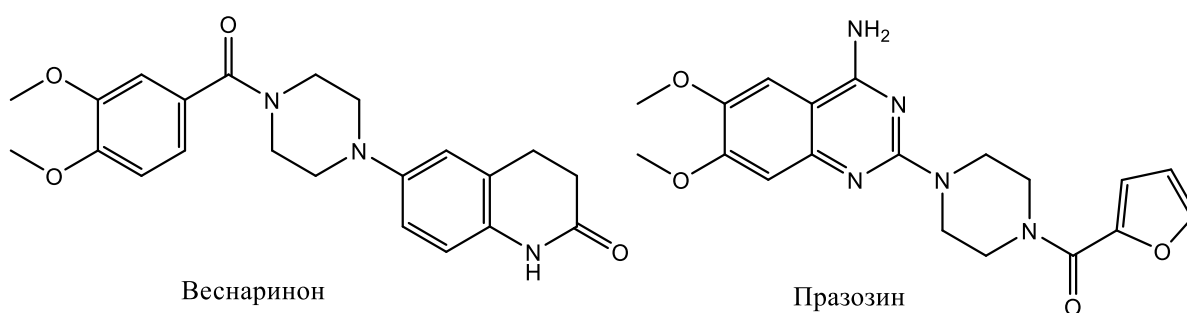
Фигура 7. Структурни формули на ропизин и ранолазин.

Итраконазол е противогъбично лекарство (Фигура 8), триметазидин (Фигура 1) подобрява контрактилния отговор на хронично дефектния миокард към добутамин, без да провокира хемодинамични промени при пациенти с исхемична болест на сърдечния мускул.



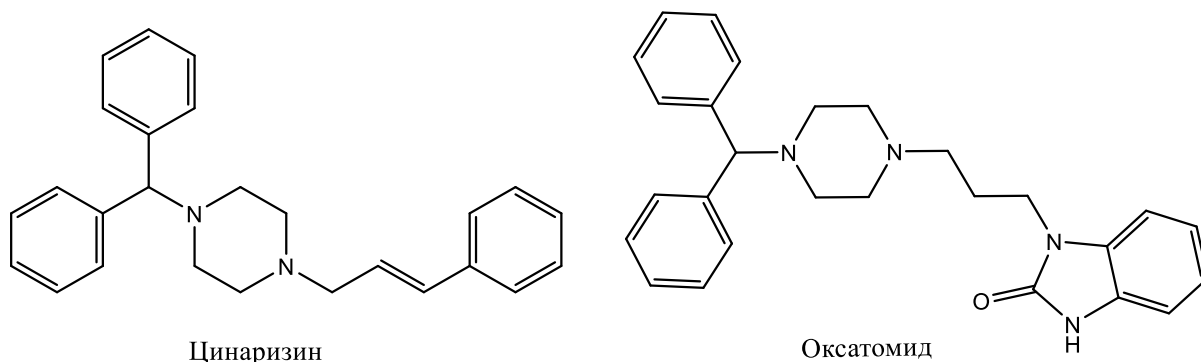
Фигура 8. Структурни формули на итраконазол и триметазидин.

Веснаринон може да се използва за предотвратяване на сърдечна недостатъчност и по този начин може да се намали смъртността, празозин помага за намаляване на свързаните с травма тревожни сънища (Фигура 9).



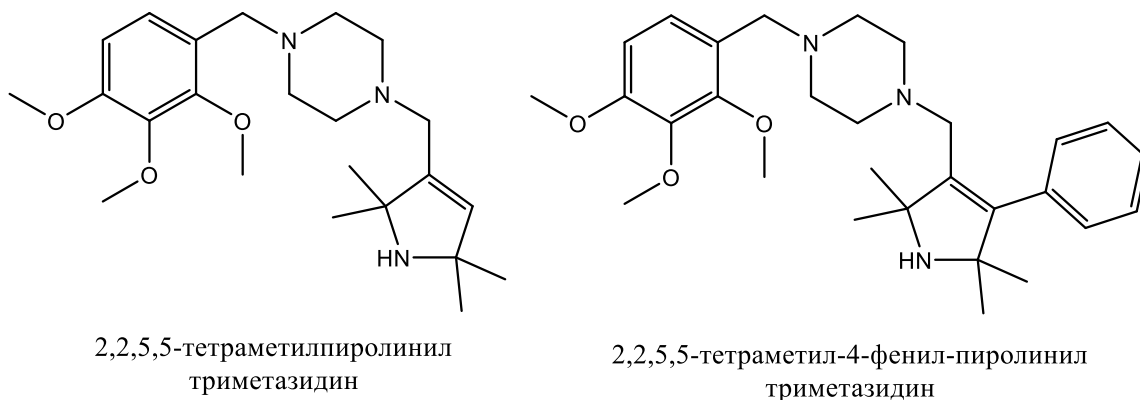
Фигура 9. Структурни формули на веснаринон и празозин.

Съдовото свиване се антагонизира от цинаризин и той осъществява това действие чрез намаляване на пропускливостта на мембраните за извънклетъчен калций, оксатомид проявява силни инхибиторни ефекти върху анафилактични и алергични реакции (Фигура 10) [23].



Фигура 10. Структурни формули на цинаризин и оксатомид.

Тъй като триметазидин защитава сърцето от исхемично увреждане и се използва като лекарство за лечение на ангина пекторис, интерес представлява изследването на негови производни с антиоксидантни функции. Авторите изследват ефективността на 2,2,5,5-тетраметилпиролинил триметазидин и 2,2,5,5-тетраметил-4-фенил-пиролинил триметазидин (Фигура 11), за предпазване на сърцето от исхемично-реперфузионно-медирано увреждане, използвайки изолиран модел на сърце на плъх. Резултатите показват, че производните значително подобряват възстановяването на исхемично-реперфузионно-индуцираната сърдечна дисфункция и защитават сърцето от увреждане чрез своите антиисхемични и антиоксидантни свойства [24].



Фигура 11. Структурни формули на триметазидинови производни.

Ейълджим и колектив синтезират нови малеимидни производни с триметазидинов фрагмент (Схема 1). Противораковият потенциал на тези съединения впоследствие е оценен *in vitro*, като са използвани две различни клетъчни линии на рак на гърдата [25].

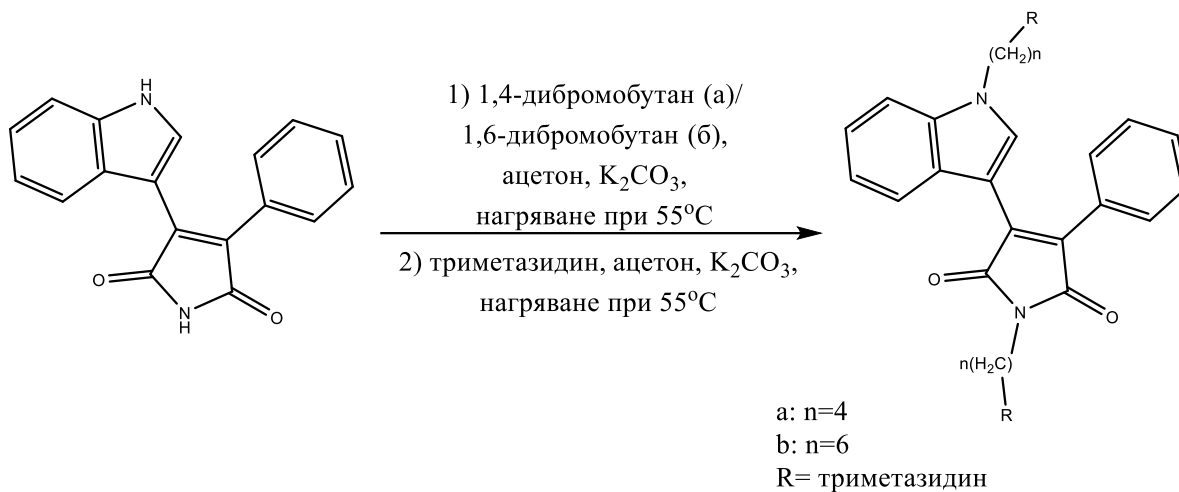


Схема 1. Синтез на малеимидни производни с триметазидинов фрагмент.

Синтезът на хибридни молекули, съчетаващи триметазидин и сулфонамиди (Схема 2), представлява значителна стъпка в развитието на фармацевтичната химия. Комбинирането на тези лекарства може да подобри терапевтичните резултати, като се справи както с исхемичните, така и с инфекциозните компоненти на заболяването, потенциално предлагайки многостранен подход за лечение [26].

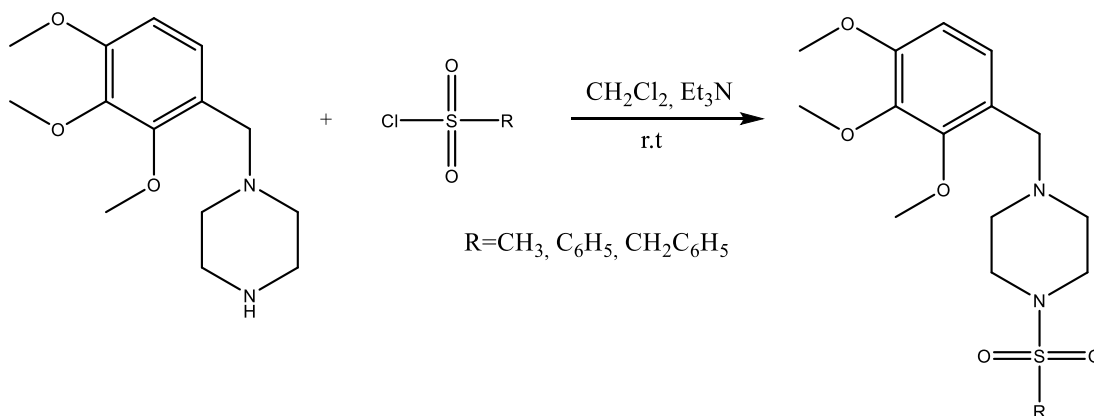
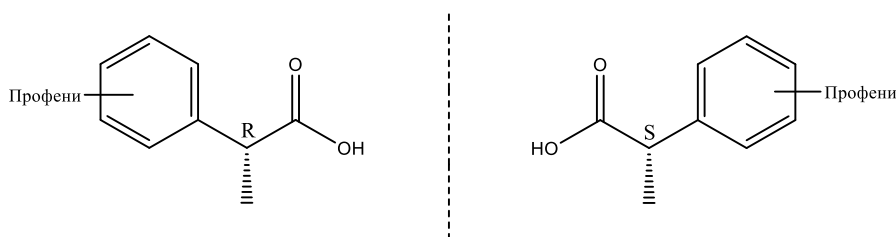


Схема 2. Синтез на нови сулфонамидни производни на триметазидин.

II.3. Профени

Възпалителните процеси все по-често се идентифицират в основата на много различни болестни състояния (напр. сърдечни заболявания, рак, диабет). Поради системните странични ефекти на стероидните лекарства, нестероидните противовъзпалителни лекарства често са предпочитани за дългосрочно лечение на възпаление. Те се използват за лечение както на остро, така и на хронично възпаление и са високо ефективни в повечето случаи [27].

Профените или 2-арилпропионовите киселини са група нестероидни противовъзпалителни лекарства, притежаващи противовъзпалителна и аналгетична активност поради способността им да инхибират циклооксигеназните ензими, които насърчават възпалението. Тези профени образуват група аналгетични, антипиретични и противовъзпалителни средства, които се използват с голяма честота както при хора, така и при животни, тъй като не предизвикват седация, респираторна депресия или пристрастяване. Този набор включва ибупрофен, кетопрофен, напроксен и флурбипрофен, наред с други [28]. Формулирани са като рацемична смес от *R* и *S* енантиомери, но аналгетичният ефект се приписва на един от енантиомерите, докато другия допринася за странични ефекти или токсичност. Освен това, от медицинска гледна точка, трябва да се прилага енантиомер с желана биологична активност, като се избягва ненужната консумация на лекарството и се минимизират страничните ефекти [29]. Поради наличието на профеновите форми *R* и *S* (Фигура 12), в човешкото тяло може да се наблюдава феномен, наречен метаболитна хирална инверсия на тези лекарства. Това се случва в присъствието на ензими или метаболити, които определят промяната в енантиомерния състав на хиралното лекарство [30].



Фигура 12. Обща структура на енантиомерните форми на профените.

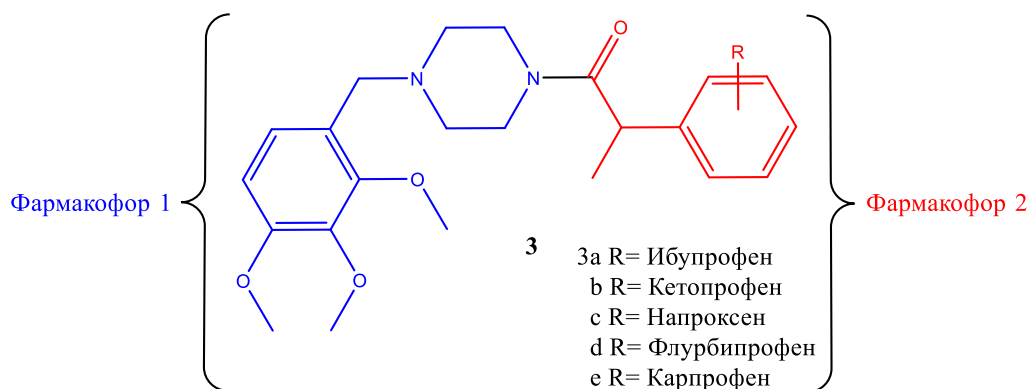
Въпреки че често се използват като рацемични смеси, *S*-енантиомерите на профените са основните биоактивни енантиомери за инхибиране на циклооксигеназата, докато *R*-енантиомерите обикновено не се считат за циклооксигеназни инхибитори [31]. Поради тази причина *S*-енантиомерите на ибупрофен и кетопрофен са разработени като самостоятелни лекарства в допълнение към техните рацемати, които показват превъзходна безопасност и ефикасност при лечение. Напроксенът се предлага на пазара в енантиомерно чиста форма, тъй като неговият *S*-енантиомер показва по-мощни противовъзпалителни и аналгетични ефекти, докато *R*-изомерът причинява значителни странични ефекти [32]. Техните аналгетични, противовъзпалителни и антипиретични ефекти са добре документирани. Освен това се смята, че имат защитна роля срещу различни критични заболявания като рак и сърдечно-съдови заболявания [33].

III. Собствени изследвания

Систематизирането на литературните източници показва, че триметазидин е добре установен метаболитен агент, използван предимно за лечение на ангина пекторис и други исхемични състояния. В допълнение към метаболитните си ефекти, триметазидинът проявява антиоксидантна активност, намалява вътреклетъчното калциево претоварване и стабилизира ендотелната функция, допринасяйки за неговите цитопротективни свойства.

От друга страна, профените представляват подклас нестероидни противовъзпалителни лекарства, които са известни със своите аналгетични, антипиретични и противовъзпалителни действия, дължащи се главно на инхибирането на ензимите циклооксигеназа - COX-1 и COX-2. Чрез блокиране на тези ензими, профените потискат синтеза на простагландини, като по този начин намаляват възпалението и болката.

Предвид различните, но допълващи се механизми на действие на триметазидин и профените, нараства интересът към комбинирането на структурни елементи от двата класа в една хибридна молекула. В тази връзка бе формулирана и основната цел на настоящата дипломна работа - да се синтезират нови хибридни молекули, съчетаващи двата фармакофора (Фармакофор 1 – триметазидин и Фармакофор 2 - профени) (Фигура 1). Такива молекули биха имали способността едновременно да се насочат към различни патологии, като например сърдечно-съдови заболявания с възпалителни компоненти, невродегенеративни заболявания или някои видове хронични възпалителни състояния.



Фигура 1. Обща структурна формула на целевите хибридни молекули.

Чрез интегриране на антиишемичните и антиоксидантните свойства на триметазидин с противовъзпалителната активност на профените, хибридна молекула може да осигури подобрена ефикасност в сравнение с монотерапиите.

Цел на дипломната работа

Въз основа на изложените по-горе съображения е формулирана и основната цел на настоящата дипломна работа, а именно: синтез на нови хибридни молекули, съчетаващи структурни елементи на триметазидин с различни профени. В съответствие с поставената цел бяха дефинирани и няколко основни задачи, както следва:

1. Изолиране на триметазидин от комерсиално достъпен фармацевтичен продукт;
2. Активиране на карбоксилната група в молекулите на профените;
3. Провеждане на реакции на ацилиране на триметазидин с различно активирани профени.

III.1. Изолиране на триметазидин от формулиран фармацевтичен продукт

Триметазидинът е достъпен комерсиално под формата на сол (1-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин дихидрохлорид). Поради тази причина първата стъпка е да се освободи от солта. За тази цел воден разтвор на 1mmol (0.3497g) от (1-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин дихидрохлорид се алкализира с наситен разтвор на натриев карбонат до алкално рН. Получената смес се екстрахира трикратно с CH_2Cl_2 , органичният слой се суши с безводен Na_2SO_4 и се концентрира. Така изолиран, триметазидинът се използва директно в следващите реакции.

III.2. Синтез на нови хибридни молекули 3 а-е

III.2.1. Ацилиране на триметазидин с профени, активирани с помощта на N,N' -дициклохексилкарбодиимид

N,N' -Дициклохексилкарбодиимид е широко използван реагент в органичния синтез, особено ценен заради способността си да активира

карбоксилни киселини, което ги прави податливи на нуклеофилна атака от амини, улеснявайки образуването на амидни връзки. По време на този процес се образува *N,N'*-дициклохексилурея като страничен продукт, който обикновено се утаява от разтвора и може да се отстрани чрез филтруване. Едно от основните предимства на използването на *N,N'*-дициклохексилкарбодиимид се крие в неговата ефективност при меки реакционни условия.

N,N'-Дициклохексилкарбодиимид взаимодейства с карбоксилната група на съответния профен, водейки до образуването на активиран ацилиращ агент, който впоследствие реагира с вторичната аминогрупа на триметазидина, при което се образува амидна връзка (Схема 1).

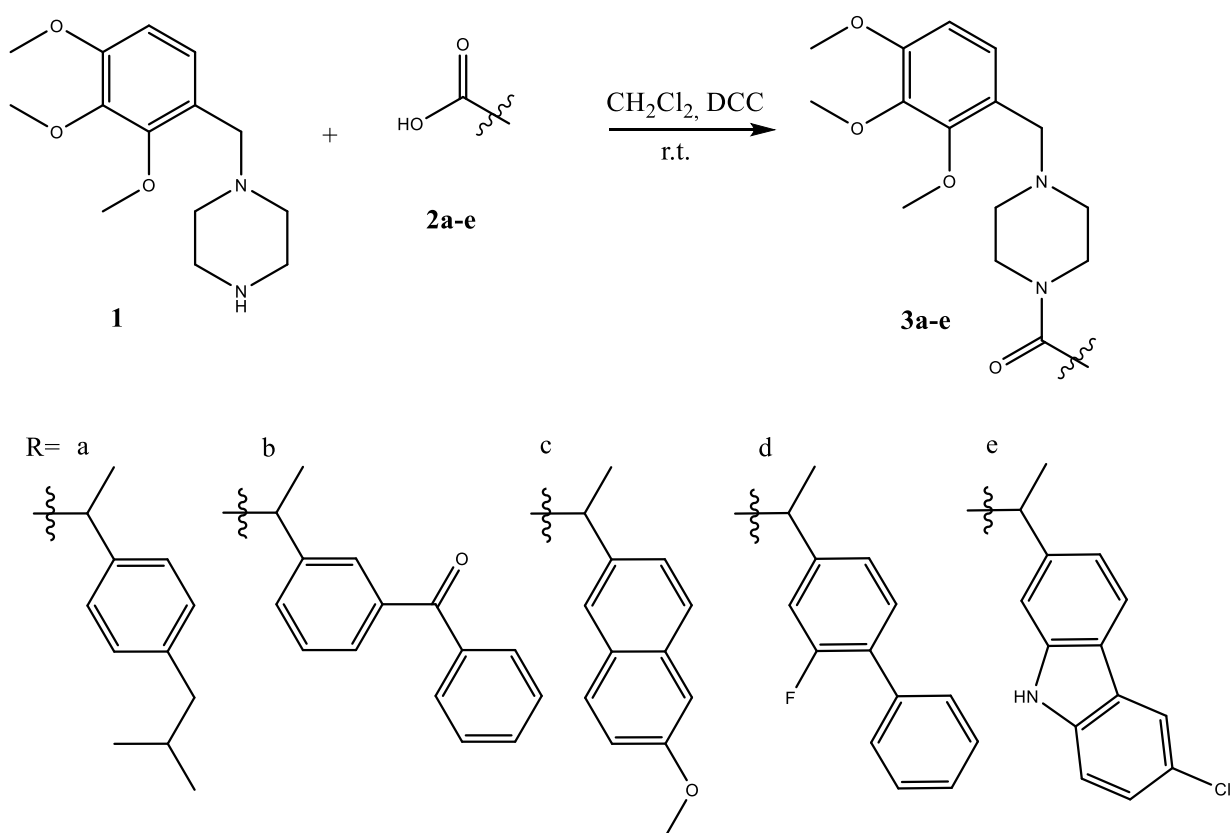


Схема 1. Получаване на амиди **3a-e** с участие на *N,N'*-дициклохексилкарбодиимид.

Протичането на реакцията се проследява чрез тънкослойна хроматография, като напълно завършена конверсия се установява след 60 минути. За отделянето на желанния продукт първоначално реакционната смес се филтрува през шотов филтър, за да се отстрани белият кристален страничен продукт – дициклохексилурея. Полученият филтрат се промива първо с разтвор от разрежена солна киселина (в съотношение H_2O : конц. HCl = 4:1), след това с натриев карбонат и накрая с вода. Органичният слой се изсушава с безводен

натриев сулфат, а разтворителят се отстранява чрез дестилация. Остатъкът се разтваря в етилацетат и колбата се поставя в ледена баня за около 30 минути, за да се осигури пълна кристализация на дициклохексилуреята. След това сместа се филтрува, с което се отстранява останалото количество дициклохексилурея. Филтратът се концентрира под вакуум, за да се отстрани етилацетатът. Полученият амид се разтваря в дихлорометан и се промива последователно с разтвор на натриев карбонат и с вода. След това се суши с безводен Na_2SO_4 и се концентрира.

Въпреки ефективността си, има някои ограничения, като например разтворимостта на N,N' -дициклохексилуреята в органични разтворители, което може да усложни пречистването на продукта. С оглед преодоляване на тези затруднения бе приложен алтернативен синтетичен подход за получаване на целевите хибридни структури.

III.2.2. Ацилиране на триметазидин с помощта на киселинни хлориди на профени

Образуването на амидна връзка е ключов аспект в съвременния дизайн на лекарства, особено при модифицирането на нестероидни противовъзпалителни средства като профените. За подобряване на тяхната електрофилност, те първо се превръщат в киселинни хлориди. Тази трансформация обикновено се постига с помощта на реагенти като тионилхлорид, оксалилхлорид или фосфорен пентахлорид. Ацилирането на амини с киселинните хлориди на профените предлага лесен път за получаването на структурно разнообразни амидни производни, като осигурява и проектирането на съвременни терапевтични средства.

За провеждане на реакцията за получаване на амиди **3a-e** (Схема 3), изхождайки от киселинните хлориди на профените – ибупрофен, кетопрофен, напроксен, флурбипрофен и карпрофен, първоначално трябва да се активират съответните профени с тионилхлорид. Трансформацията се осъществява при нагряване на смес от еквимоларни количества на съответната карбоксилна киселина и тионилхлорид в толуен за 2 часа (Схема 2).

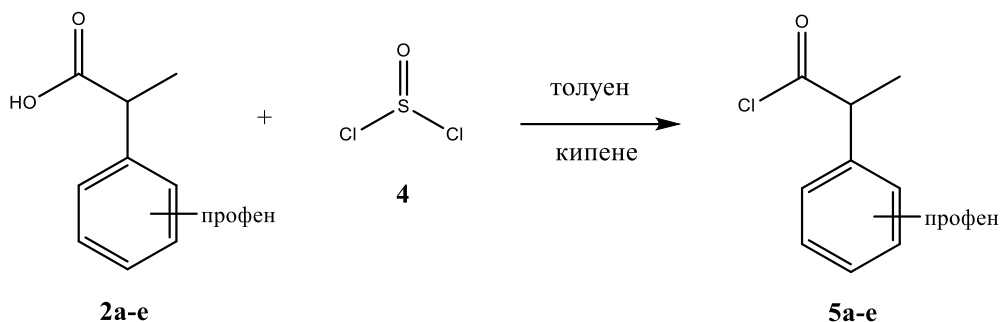


Схема 2. Получаване на киселинни хлориди на профените.

След протичане на реакцията толуенът се отдестилира, а съответният киселинен хлорид в колбата се разтваря в дихлорометан и се прибавя към предварително разтворен в дихлорометан триметазидин. След 10 минути се прибавя и триетиламин в излишък. Ходът на реакцията се следи чрез тънкослойна хроматография, като се наблюдава пълно протичане на реакцията за 60 мин, при стайна температура (Схема 3).

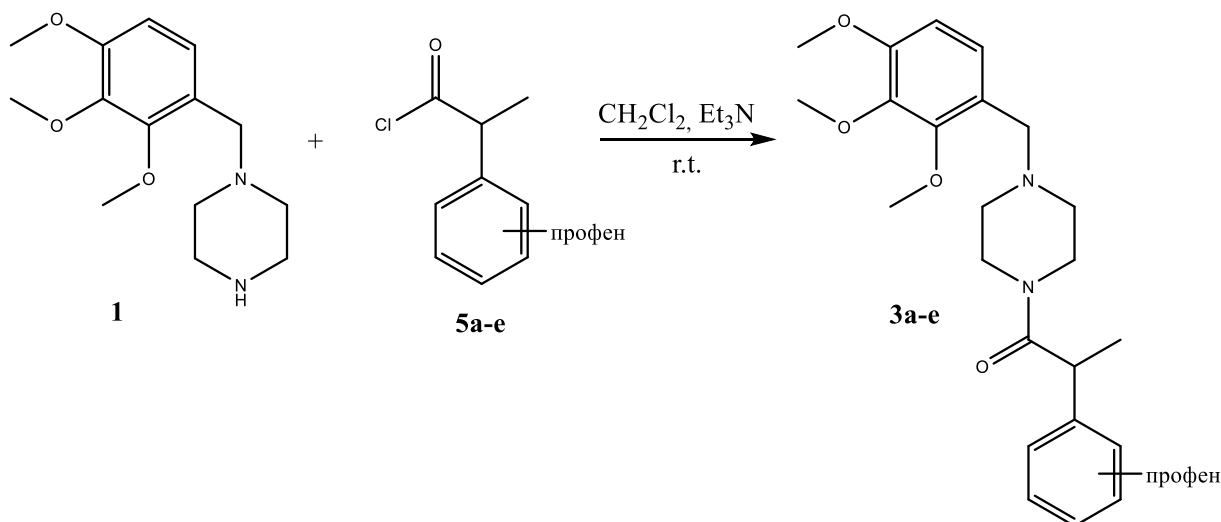


Схема 3. Получаване на амиди 3a-e в присъствието на Et_3N .

Получените нови хибридни молекули са с много добри добиви и чистота (Таблица 1).

Съединение 3	Добив, % (активиране с DCC)	Добив, % (активиране с SOCl_2),	t_f , °C
a	82	98	Масло
b	98	86	Масло
c	90	97	Масло
d	93	73	Масло
e	89	92	96-98

Таблица 1. Добиви и температура на топене на амиди 3a-e.

Всички получени биофункционални хибридни молекули са нови съединения (*Reaxys*) и са охарактеризирани спектрално с техните температури на топене (за кристалните), ^1H и ^{13}C ЯМР и MS.

IV. Експериментална част

Всички реагенти и разтворители са закупени от търговски доставчици (Sigma-Aldrich S.A. и Riedel-de Haën, София, България) и са използвани както са получени. ЯМР спектралните измервания са проведени със спектрометър Bruker Avance Neo 400 (ИОХЦФ-БАН, Bruker, Билерика, Масачузетс, САЩ). ^1H -NMR и ^{13}C -NMR спектри на получените нови съединения са снети в разтворител DMSO- d_6 при 400 MHz и 101 MHz, съответно. Химичните отмествания са дадени в относителни ppm и са отнесени към тетраметилсилан (TMS) ($\delta = 0.00$ ppm) като вътрешен стандарт; константите на свързване са посочени в Hz. Всички ЯМР спектри са снети при стайна температура. Масспектралният анализ е извършен на масспектрометър Q Exactive Plus с висока разделителна способност (HRMS) с йонизиращ източник с нагрят електроспрей (HESI-II) (Thermo Fisher Scientific, Inc., Бремен, Германия), оборудван с Dionex Ultimate 3000RSLC с ултрависока производителност система за течна хроматография (UHPLC) (Thermo Fisher Scientific, Inc., Уолтъм, Масачузетс, САЩ). За тънкослойната хроматография са използвани хроматографски плаки Fluka silicagel 60, 0.2 mm, Al (Merck KGaA, Дармщат, Германия).

1. Изолиране на триметазидин от фармацевтичен продукт

Към 1 mmol триметазидин дихидрохлорид, разтворен във вода, се добавя концентриран разтвор на Na_2CO_3 до получаване на алкално рН. След което получената смес се екстрахира 3 пъти с дихлорометан. Органичният слой се обезводнява с безв. Na_2SO_4 и се концентрира. Така изолиран, триметазидинът се използва директно в следващите реакции.

2. Получаване на съединения 3a-e с помощта на N,N' -дициклохексилкарбодиимид

Към съответния профен (1mmol), разтворен в дихлорометан, се прибавя N,N' -дициклохексилкарбодиимид (1mmol), разбърква се за 10 минути на електромагнитна бъркалка, като след това се добавя триметазидин (1mmol) и реакционната смес се разбърква в продължение на 60 минути. Ходът на реакцията се следи с помощта на тънкослойна хроматография. След протичане

на реакцията, реакционната смес се филтрува през шотов филтър, за да се отстрани белият кристален страничен продукт – дициклохексилурея. Полученият филтрат се промива първо с разтвор от разрежена солна киселина (в съотношение $\text{H}_2\text{O} : \text{конц. HCl} = 4:1$), след това с натриев карбонат и накрая с вода. Органичният слой се изсушава с безводен натриев сулфат, а разтворителят се отстранява чрез дестилация. Остатъкът се разтваря в етилацетат и колбата се поставя в ледена баня за около 30 минути, за да се осигури пълна кристализация на дициклохексилуреята. След това сместа се филтрува, с което се отстранява останалото количество дициклохексилурея. Филтратът се концентрира под вакуум, за да се отстрани етилацетатът. Полученият амид се разтваря в дихлорометан и се промива последователно с разтвор на натриев карбонат и с вода. След това се суши с безводен Na_2SO_4 и се концентрира.

3. Активиране на профени с тионилхлорид

Към съответния профен (1mmol), разтворен в толуен се добавя тионилхлорид (0.1 ml), реакционната смес се оставя да кипи в продължение на 2 часа. Използваният разтворител (толуен) се отдестилира и остатъкът в колбата се разтваря в дихлорометан. Така получени, киселинните хлориди се използват директно в следващата реакция.

4. Ацилиране на триметазидин с киселинните хлориди на профени

Към триметазидин (1mmol), разтворен в дихлорометан (20 ml), се прибавя киселинния хлорид на съответния профен (1mmol). След 10 минути към реакционната смес се прибавя Et_3N в излишък (0.2 ml). Реакционната смес се разбърква на електромагнитна бъркалка в продължение на 60 минути. Ходът на реакцията се следи с помощта на тънкослойна хроматография. След протичане на реакцията, реакционната смес първо се промива с разреден разтвор на солна киселина ($\text{HCl}:\text{H}_2\text{O} = 1:4$), след което с разтвор на натриев карбонат (Na_2CO_3) и накрая с вода. Органичният слой се обезводнява с безв. Na_2SO_4 и се концентрира.

3a: 2-(4-Изобутилфенил)-1-(4-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он

Жълто масло, добив: 98% (0.2314g), 82% (0.3687g), $R_f = 0.31$ ($\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{OH} = 2:0.1$ v/v). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.15 – 7.12 (m, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 2.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.37 – 2.06 (m, 4H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 6.6, 0.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.80, 153.00, 152.44, 142.29, 140.06, 139.66, 129.61, 127.38, 125.11, 123.77, 107.97, 61.32, 60.70, 56.21, 56.14, 52.90, 52.67, 45.52, 44.66, 42.00, 41.39, 30.09, 22.62, 22.57, 21.01. HRMS Електроспрей йонизация (ESI) m/z изчислено за $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4^+ = 455.2905$, измерена 455.2913 (масова грешка $\Delta m = 1.76$ ppm).

3b: 2-(3-Бензоилфенил)-1-(4-(2,3,4-триметоксибензил)-пиперазин-1-ил)пропан-1-он

Бледожълто масло, добив: 86% (0.4350g), 98% (0.4927g), $R_f = 0.50$ ($\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{OH} = 2:0.1$ v/v). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (q, $J = 2.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.59 – 3.37 (m, 4H), 3.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.40 – 1.78 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 196.15, 171.39, 153.02, 152.46, 143.21, 142.27, 137.77, 137.48, 133.23, 132.19, 130.06, 129.41, 129.03, 128.77, 128.43, 125.22, 123.64, 108.00, 61.35, 60.71, 56.20, 56.08, 53.03, 52.61, 45.59, 42.08, 41.29, 20.87. HRMS Електроспрей йонизация (ESI) m/z изчислено за $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5^+ = 503.2541$, измерена 503.2550 (масова грешка $\Delta m = 1.79$ ppm).

3c: 2-(6-метоксинафтален-2-ил)-1-(4-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он

Жълто масло, добив: 97% (0.4676g), 90% (0.4464g) $R_f = 0.55$, ($\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{OH} = 2:0.1$ v/v). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.75 (s, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.70 (s, $J = 0.7$ Hz, 3H), 3.66 (s, $J = 0.7$ Hz, 3H),

3.58 – 3.37 (m, 4H), 3.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.39 – 1.73 (m, 4H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.78, 157.54, 152.97, 152.41, 142.24, 137.85, 133.51, 129.50, 128.99, 127.58, 126.62, 125.80, 125.14, 123.70, 119.13, 107.96, 106.21, 61.25, 60.69, 56.05, 55.62, 52.98, 52.69, 45.59, 42.03, 41.61, 20.99. HRMS Електроспрей йонизация (ESI) m/z изчислено за $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5^+ = 479.2541$, измерена 479.2551 (масова грешка $\Delta m = 2.09$ ppm).

3d: 2-(2-флуоро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-(4-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он

Безцветно масло, добив: 73% (0.3541g), 93% (0.4442g), $R_f = 0.62$, ($\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{OH} = 2:0.1$ v/v) ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.59 – 3.36 (m, 4H), 2.29 (qd, $J = 12.3, 9.8, 6.0$ Hz, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.29, 160.64, 158.20, 153.02, 152.48, 144.68, 144.60, 142.28, 135.35, 131.32, 131.28, 129.18, 129.15, 129.07, 128.23, 126.88, 126.75, 125.23, 124.22, 124.19, 123.69, 115.50, 107.97, 61.35, 60.70, 56.20, 53.09, 52.66, 45.62, 42.11, 20.68. HRMS Електроспрей йонизация (ESI) m/z изчислено за $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_4^+ = 493.2498$, измерена 493.2507 (масова грешка $\Delta m = 1.82$ ppm).

3e: 2-(6-хлоро-9H-карбазол-2-ил)-1-(4-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он

Бели кристали, $t_f = 96-98^\circ\text{C}$, добив: 92% (0.2502g), 89% (0.4624g), $R_f = 0.48$, ($\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{OH} = 2:0.1$ v/v) ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 8.16 (dt, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.54 – 3.40 (m, 2H), 3.32 – 3.18 (m, 2H), 2.39 – 2.11 (m, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.90, 152.97, 152.41, 142.23, 141.36, 141.16, 138.78, 125.53, 125.14, 124.12, 123.34, 121.34, 120.67, 120.07, 119.07, 112.77, 109.87, 107.95, 61.24, 60.67, 56.18, 56.05, 55.37, 52.97, 52.64, 42.23, 21.55.

HRMS Електроспрей йонизация (ESI) m/z изчислено за $[M+H]^+$ $C_{29}H_{33}ClN_3O_4^+$ = 522.2155, измерена 522.2167 (масова грешка $\Delta m = 2.30$ ppm).

V. Обобщени резултати и изводи

Във връзка с поставената цел, успешно са решени следните основни задачи:

1. Успешно е приложена реакция на ацилиране за получаването на амиди **3a-e**, както в присъствието на *N,N'*-дициклохексилкарбодиимид, така и с помощта на киселинни хлориди на профени.
2. Получени са 5 нови хибридни молекули (*Reaxys*).
3. Изолираните съединения са охарактеризирани с определяне на температурите им на топене, както и спектрално с ^1H , ^{13}C -ЯМР и MS.

VI. Участия в конференции

1. **22-23.11.2024 г.** Участие в научна конференция „Дни на науката 2024”, организирана от СУБ – Пловдив, гр. Пловдив, с постер на тема: „Synthesis of new trimetazidine derivatives“.
2. **23-25.04.2025 г.** Участие в научен форум „Революции и Еволюции“, гр. Пловдив с доклад на тема: „Синтез на нови триметазидинови производни“.
3. **14-16.05.2025 г.** Участие в „XXIII Национална конференция по химия за студенти и докторанти”, организирана от Факултет по химия и фармация на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, гр. София, с доклад на тема: „Синтез на нови триметазидинови производни с профени“.
4. **05.06.2025 г.** Участие в семинар с международно участие „Инструментални техники и методи за химичен анализ”, организиран от АСМ2, гр. Пловдив, с постер на тема: „Триметазидинови производни-получаване и биологични свойства”.

VII. Литература

1. Zhang, N.; Lei, J.; Liu, Q.; Huang, W.; Xiao, H.; Lei, H. “The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis”, *Cardiology* **2015**, 131(2), 86-96.
2. Khanra, S.; Reddy, P.; Giménez-Palomo, A. et al. “Metabolic regulation to treat bipolar depression: mechanisms and targeting by trimetazidine”, *Mol Psychiatry*. **2023**, 28, 3231–3242.
3. Shu, H.; Peng, Y.; Hang, W.; Zhou, N.; Wang, D. “Trimetazidine in Heart Failure”, *Front. Pharmacol.* **2021**, 11, 569132.
4. Zhang, L.; Ding, Wy.; Wang, Zh. et al. “Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy”, *J. Transl. Med.* **2016**, 14, 109.
5. Zhang, Y.; Ma X.; Shi, D. “Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis”, *PLoS One* **2015**, 10(9).
6. Ferrari, R.; Ford, I.; Fox, K.; Challeton, J.; Correges, A.; Tendera, M.; Widimský, P.; Danchin, N. “Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial”, *The Lancet* **2020**, 396, 10254, 830-838.
7. Zoua,H.; Zhu, X.; Ding, Y.; · Qin-Yang Jin, Q.; Qian, L.; Huang, D.; Cen, X. “Trimetazidine in conditions other than coronary disease, old drug, new tricks?”, *Int. J. Cardiol.* **2017** 1, 6.
8. Coats, C.; Pavlou, M.; Watkinson, O. et al. “Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial”, *JAMA Cardiol.* **2019**, 4(3), 230–235.
9. Kamisah, Y.; Hassan, H. “Role of Trimetazidine in Ameliorating Endothelial Dysfunction: A Review”, *Pharmaceuticals* **2024**, 17, 464.
10. Zheng, S.; Du, Y.; Peng, Q.; Fan, X.; Li, J.; Chen, M. “Trimetazidine Protects Against Atherosclerosis by Changing Energy Charge and Oxidative Stress”, *Med. Sci. Monit.* **2018**, 23, 24, 8459-8468.

11. Zhao, Y.; Peng, L.; Luo, Y.; Li, S.; Zheng, Z.; Dong, R. Zhu, J. Liu, J. “Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis” *Herz*. **2016**, 41(6), 514-22.
12. Tsioufis, K.; Andrikopoulos, G.; Manolis, A. “Trimetazidine and Cardioprotection: Facts and Perspectives”, *Angiology*. **2014**, 66(3), 204-210.
13. Mahmoud, N.; Elbaset, M.; Mohawed, O.; Ahmed, H. “Trimetazidine attenuates neuroinflammation via TLR4/NF-KB pathway inhibition in lipopolysaccharides-induced dementia in rats”, *J. Appl. Pharm. Sci.* **2024**, 14(04).
14. Guarini, G.; Huqi, A.; Morrone, D.; Capozza, P.; Marzilli, M. “Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers”, *Eur. Cardiol. Rev.* **2018**, 13(2), 104–11.
15. Marzillia, M.; Vinereanu, D.; Lopaschuk, G.; Chend, Y.; Dalale, J.; Danchin, N.; Etriby, E.; Ferrari, R.; Gowdak, L.; Lopatink, Y.; Milicic, D.; Parkhomenko, A.; Pinton, F.; Ponikowski, P.; Seferovic, P.; Rosano, G. “Trimetazidine in cardiovascular medicine”, *Int. J. Cardiol.* **2019**.
16. Dezi, C. “Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence”, *Am. J. Ther.* **2016**, 23, 871–879.
17. Bovenkamp, A.; Geurkink, K.; Oosterveer, F.; Man, S.; Kok, W.; Bronzwaer, P.; Allaart, C.; Nederveen, A.; Rossum, A.; Bakermans, A.; Handoko, M. “Trimetazidine in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized controlled cross-over trial”, *ESC Heart Failure* **2023**, 10, 2998–3010.
18. Kallistratos, M.; Poulimenos, L.; Giannitsi, S.; Tsini, P.; Manolis, A. “Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions”, *Angiology* **2019**, 70(4), 291-298.
19. Cheng, Y.; Sin, C.; Ma, E. et al. “Long-term risk of malignancies in persons with ischemic heart disease treated with trimetazidine dihydrochloride”, *Commun. Med.* **2025**, 5, 89.
20. Pintéra, D.; Kovács, M.; Harmata, M.; Juhász, A.; Janszky, J.; Kovács, N. “Trimetazidine and parkinsonism: A prospective study”, *Parkinsonism Relat. Disord.* **2019**.
21. Dy, A.; Limjoco, L.; Jamora, R. “Trimetazidine-Induced Parkinsonism: A Systematic Review”, *Front. Neurol.* **2020**, 11, 44.

22. Tarkin, J.; Kaski, J. "Trimetazidine: is there a role beyond angina?" *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* **2018**, 1, 4(2), 67-68.
23. Rizwan, M.; Noreen, S.; Asim, S.; Liaqat, Z.; Shaheen, M.; Ibrahim, H. "A comprehensive review on the synthesis of substituted piperazine and its novel bio-medicinal applications", *Chemistry of Inorganic Materials* **2024**, 2, 100041.
24. Kutala, V.; Khan, M.; Mandal, R.; Ganesan, L.; Tridandapani, S.; Kalai, T.; Hideg, K.; Kuppusamy, P. "Attenuation of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Trimetazidine Derivatives Functionalized with Antioxidant Properties", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 317, 3, 921-928.
25. Eyilcim, Ö.; Günay, F.; Ng, Y.; Açıkan, Ö.; Turgut, Z.; Günkara, Ö. "Design, Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of a New Series of Maleimide Derivatives", *ChemistryOpen* **2024**, 13.
26. Ivanov, I.; Manolov, S.; Bojilov, D.; Dimitrova, D.; Nedialkov, P. "Synthesis of Novel Sulfonamide Derivatives Featuring 1-(Methylsulfonyl)-4-(2,3,4-Trimethoxybenzyl)Piperazine Core Structures", *Molbank* **2024**.
27. Haley, R.; Recum H. "Localized and targeted delivery of NSAIDs for treatment of inflammation: A review", *Exp. Biol. Med. (Maywood)* **2019**, 244, 433-444.
28. Al-Otaibi, N. "Characterization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in tablets by direct analysis in real time/time of flight/mass spectrometry (dart/tof/ms) without sample preparation" *Int. J. Res.* **2017**, 5(12), 191–199.
29. Bhushan, I.; Saraswat, R.; Gupta, P.; Shah, B. "Enantioselective resolution of 2-arylpropionic acid derivatives employing immobilization of lipase from *Bacillus subtilis* strain Kakrayal_1 (BSK-L)", *Bioresour. Technol.* **2018**, 269, 581-58.
30. Siódmiak J.; Siódmiak, T.; Tarczykowska, A.; Czirson K.; Dulęba, J., Marszał, M. "Metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acid derivatives (profens)", *Med. Res. J.* **2017**, 2, 1-5, 2451-4101.
31. Liu, G.; Li, S.; Shi, Q.; Li, H.; Guo, J.; Ouyang, J.; Jia, X.; Zhang, L.; You, S.; Qin, B. "Engineering of *Saccharomyces pastorianus* old yellow enzyme 1 for the synthesis of pharmacologically active (S)-profen derivatives", *Mol. Catal.* **2021**, 507.

- 32.Cao, S.; Zhou, Y.; Ma, Q.; Zhang, J.; Wang, Z. “Experimental and computational studies of enantioseparation of three profen enantiomers with a focus on quantification of the enantiomeric impurities present in the corresponding enantiopure S-profen drugs”, *J. Chromatogr. A.* **2022**, 1673, 463095.
- 33.Panchal, N.; Sabina, E. “Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities”, *Food Chem. Toxicol.* **2023**, 172, 113598.