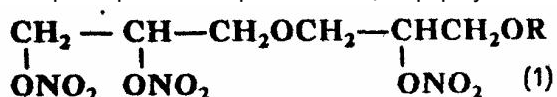


Изобретение относится к органической химии, конкретно к производным нитроглицерина, а именно алкокситринитратгептантриолам общей формулы:



обладающим кардиотонической активностью, что предполагает применение их в медицинской практике. Заявляемые соединения в литературе не описаны.

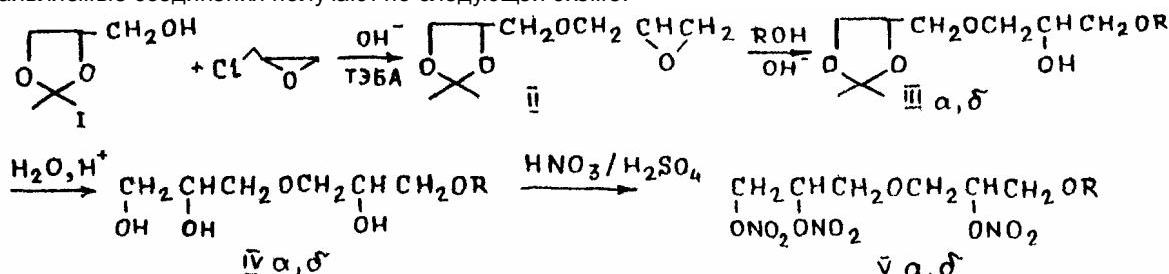
В настоящее время наиболее применяемыми препаратами для этой цели являются сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин) и адреномиметики. Эти препараты, проявляя высокую активность (10^{-6} м/л) являются высокотоксичными, обладают кумулятивным действием и другими побочными эффектами. Поиск новых кардиотоников негликозидного происхождения ведется, как правило, среди синтетических веществ различных классов [1, 2].

Наиболее близким аналогом по химической структуре является нитроглицерин, вызывающий выраженную разгрузку сердца и улучшение коронарного кровообращения, а также обладающий кардиостимулирующим действием (увеличение сократимости миокарда на 22 % в концентрации 10^{-4} м/л [3]. Вместе с тем, кратковременность действия нитроглицерина (до 15 мин), выраженная гипотензивная реакция и слабый кардиотропный эффект, не позволяет использовать его в клинике в качестве кардиотонического средства [4].

Задачей изобретения является синтез нового производного нитроглицерина, обладающего более высокой кардиотонической активностью и низкой токсичностью по отношению к теплокровным животным путем введения липофильной алкоксифторсодержащей группы и кислородного мостика между атомами углерода.

Поставленная задача решается синтезом 7-алкокси-4-окса-1,2,6-тринитратгептантриола общей формулы (1), обладающего кардиотонической активностью. Образование кислородного мостика между атомами углерода дало возможность в молекуле заявляемых соединений удалить друг от друга нитрогруппы. В результате были синтезированы заявляемые соединения (V а, б), проявляющие выраженные кардиотонические свойства.

Заявляемые соединения получают по следующей схеме:



где: R-CH₂CF₃ (а), R-CH₂CF₂CHF₂ (б)

По приведенной выше схеме α-этиленглицериновый эфир (1) в присутствии едкого натра и триэтилбензиламмония хлорида (ТЭБА) реагирует с эпихлоргидрином, превращаясь в эпексид (II), который при действии спиртов раскрывается с образованием соединений (III). Изопропилиденовая защита вицинальных диольных групп снимается при нагревании спирта (III) с разбавленной муравьиной кислотой. При этом образуются триолы (IV), которые при нитровании нитрующей смесью дают целевые продукты (V а, б).

Пример 1. Синтез 1,2-изопропилиден-4-окса-6,7-эпокси-гептандиола (II).

К смеси 40 г (1 моль) NaOH, 92,5 г (1 моль) эпихлоргидрина, 2 г ТЭБА и 10 мл воды прибавляют при перемешивании при 40-45°C в течение 30 мин. 26,4 г (0,2 моля) α-глицеринового эфира (I), после чего перемешивают при 35°C 2 часа. Реакционную смесь охлаждают, соли растворяют добавлением к смеси 100 мл воды. Отделившийся слой экстрагируют эфиром, упаривают и перегоняют. Выход 27,5 г (73 %) эпексид (II),

т. кип. 113-115°C, η_D^{20} 1,4405.

Найдено. %: С 57,42; Н 8,53

C₉H₁₆O₄

Вычислено, %: С 57,43; Н 8,57.

Пример 2. Синтез 1-(1,1,1-трифторэтилокси)-2-гидрокси-4-окса-6,7-изопропилиденгептан (IIIа).

Смесь 27,5 г (0,146 моль) эпексид (II), 30 г (0,3 моль) трифторэтанола, 50 мл 10 % NaOH перемешивают при температуре 80°C 4 часа. Реакционную смесь охлаждают, экстрагируют эфиром, сушат K₂CO₃, эфир и избыток трифторэтанола отгоняют, остаток перегоняют. Выход 30 г (71 %) спирта (IIIа). Температура кипения 147-150°C (при 10 мм рт.ст.).

Найдено. %: С 45,78; Н 6,65; F 19,68.

C₁₁H₁₉F₃O₅

Вычислено, %: С 45,89; Н 6,59; F 19,79.

Аналогично получают спирт (III б), Выход 73 %, т. кип. 108-110°C (при 0,1 мм рт. ст.).

Найдено, %: С 44,68; Н 6,18; F 24,13.

C₁₂H₂₀O₅F₄

Вычислено, %: С 45,00; Н 6,29; F 23,73.

Пример 3. 1-(1,1,1-Трифторэтилокси)-4-окса-2,6,7-тригидрокси-гептан (IVа).

Смесь 30 г (0,4 моль) спирта (IIIа), 20 мл воды и 3 мл 85 %-ой муравьиной кислоты перемешивают при 90°C 4 часа до полной гомогенизации реакционной смеси, после чего упаривают в вакууме, а остаток перегоняют. Выход 18,6 г (72 %). Т. кип. 148-150°C (при 0,07 мм рт. ст.), η_D^{20} 1,4203.

Найдено, %: С 38,67; Н 6,02; F 22,89.

C₈H₁₅F₃O₅

Вычислено, %: С 38,70; Н 6,09; F 22,98.

Спектр ПМР (ГМДС; d₆-ацетон): 4,2 м (1 Н, СН); 4,0 м (2Н, СН₂); 3,85 м (1Н, СН); 3,67 м (3Н, СН); 3,62 м (2Н, ОСН₂CF₃); 3,46 м (6Н, 3ОСН₂).

ИК спектр (пленка, см⁻¹): 3300 (ОН).

Аналогично получают тригидроксипептан (IV б). Выход 78 %, т. кип. 150-152°C (при 0,07 мм рт. ст.).

Найдено, %: С 38,24; Н 5,70; F 27,57.

C₉H₁₆F₄O₅

Вычислено, %: С 38,29; Н 5,67; F 27,65. η_D^{20} 1,4198 ПМР спектр (ГМДС, d₆-ацетон): 6,05; 6,26; 6,53 триплет (1H, CF₂CF₂H); 4,3 м (1H, CH); 4,08 (1H, CH); 3,9 ИК спектр; (пленка, см⁻¹). 3300 (ОН).

Пример 4. Синтез (1-(1,1,1-трифторэтилокси)-4-окса-2,6,7-тринитратгептантриола (Va).

К 40 мл охлажденной до 5°C H₂SO₄ при перемешивании прибавляют 13,26 мл 95 % HNO₃ (уд. вес 1,5), так чтобы температура была не выше 10°C. После прибавления всей HNO₃, смесь перемешивают при 10°C 5 минут, затем прибавляют 12,4 г (0,05 моль) соединения (IV а) в течение 10 минут при температуре 10-15°C. Затем смесь перемешивают при этой температуре 40 минут. Органический слой отделяют, промывают 3 раза по 50 мл воды, затем 2 раза по 50 мл 3 % раствором NaHCO₃, водой, 3 раза по 30 мл нагретым до 40°C 5 % - раствором этанола. Органический слой отделяют, растворяют в эфире, сушат MgSO₄, эфир упаривают. Выход 13,4 г (70 %)

целевого тринитрата (Va) η_D^{20} - 1,4328.

Найдено, %: С 25,06; Н 3,10; N 10,90; F 14,75.

C₈H₁₂F₃N₃O₁₁

Вычислено, %: С 25,07; Н 3,15; N 10,96; F 14,87.

ПМР спектр (ГМДС, d₆ - ацетон): 5,61 (1H, CH); 5,45 м (1H, CH); 4,71-4,81 квартет, 4,92-5,00 дублет дублетов (2H; CH₂ONO₂);

4,05 т (2H, OCH₂CF₃); 3,84-3,96 (4H; CH₂OCH₂ 2H CH₂OCH₂CF₃).

ИК спектр: (пленка, см⁻¹) 1630 (ONO₂), 1000-1100 (C-F). Аналогично при нитровании триола (IV б) получают с выходом 75 % тринитрат (V б). η_D^{20} 1,4318.

Найдено, %: С 25,94; Н 3,13; N 10,05; F 18,20.

C₉H₁₃N₃F₄O₁₁

Вычислено, %: С 26,03; Н 3,15; N 10,11; F 18,30.

ИК спектр (пленка, см⁻¹): 1630 (ONO₂), 1000-1100 (C-F).

Спектр ПМР (ГМДС, d₆-ацетон): 5,95; 6,22; 6,48 три триплета (1 H, CF₂CF₂H); 5,63 м (1H, CH); 5,46 м (1H. CH); 4,73-5,00 м 2H, CH₂ONO₂); 4,06 т (2H, OCH₂CF₂CF₂); 3,84-3,91 м (6H, CH₂OCH₂).

Пример 5. Исследование кардиотропных свойств заявляемых соединений.

Влияние заявляемых соединений и эталонных препаратов на сократимость миокарда оценивали в экспериментах на изолированном миокарде, сокращающемся в изометрическом режиме под действием электрической стимуляции. Капиллярную мышцу левого желудочка крыс помещали в проточную камеру и перфузировали оксигенированным раствором Тироде (95 % O₂ и 5 % CO₂) при температуре 29°C. Электрическую стимуляцию осуществляли с помощью платиновых электродов, расположенных параллельно мышце. Использовали импульсы прямоугольной формы от электростимулятора КЗМО длительностью 5 мс, напряжением, превышающем пороговое на 10-25 %, с частотой 1 Гц. Для оценки сократительной способности миокарда использовали показатели развиваемого напряжения (Т, мг) и скорость развития и спада напряжения (dT/dt мг/с). Регистрацию осуществляли на Polygraph System-6000 (Япония) при скорости записи 1 и 25 мм/с. Перфузию мышц проводили раствором Тироде с содержанием соединений V а,б или эталонного препарата в концентрациях от 10⁻⁸ до 10⁻⁴ м на 1л. Для растворения соединения использовали 1-2 мл полиэтиленгликоля-300 (Loba Feinchemia Australal) с последующей обработкой ультразвуком на аппарате УЗДМ-2Т. В перфузируемом растворе содержание растворителя составляло не более 1:100 и не оказывало влияния на сократимость миокарда. Сравнение проводили с аналогами по структуре - нитроглицерином и по действию строфантин. Результаты экспериментов приведены в таблице.

Представленные в таблице данные показывают, что заявляемые соединения Va и Vб проявляют выраженные кардиотонические свойства, увеличивая сократимость миокарда в концентрациях 10⁻⁷ мл на 20-60 %, причем соединение Va проявляет несколько большую активность по сравнению с Vб. Наиболее распространены в настоящее время, кардиотоником является гликозид природного происхождения строфантин. При сравнительном анализе кардиотонического действия строфантина и заявляемых соединений, установлено, что активность соединения Va превышает активность строфантина, а соединения Vб несколько ниже активности строфантина. Однако, следует признать, что оба заявляемых соединения обладают достаточно высокой кардиостимулирующей активностью при низкой токсичности. В результате проведенных фармакологических исследований установлено, что

EC ₅₀ соединения	Va состав-	1·10 ⁻⁶ м/л
	Vб ляет	1·10 ⁻⁵ м/л
	стро-	8·10 ⁻⁶ м/л
	фанти-	
	на	

Вышеизложенные данные позволяют заключить, что соединения Va и Vб являются высокоактивными кардиотоническими соединениями, синтетического происхождения.

Пример 6. Изучение токсичности.

Исследование токсичности соединений проводили на белых беспородных мышах массой 20-25 гр. Заявляемые соединения и эталонные препараты вводили внутрижелудочно в дозах от 10 до 3000 мг/кг массы тела. Учет проводили в течение 24 часов с последующим наблюдением в течение 10 суток после введения. Результаты опытов подвергались статистической обработке по методу Личфилда-Уилкинсона в модификации Рота.

Результаты испытаний выявили следующую токсичность:

LD ₅₀ строфантина	17 мг/кг
LD ₅₀ Va,б	2000 мг/кг

Смертельная доза нитроглицерина внутрь для кошек - 6 мг, для кролика - 2 мг*.

(*И.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария, Б.В.Западнюк, Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. - Киев, - "Выща школа". - 1983, с. 368).

Таким образом, заявляемые соединения обладают значительно меньшей токсичностью по сравнению с препаратом подобного типа действия - строфантином и могут быть отнесены к нетоксичным соединениям.

Влияние соединений V а,б и нитроглицерина и строфантина на сократимость миокарда

<u>соединен. концентр.</u>	Va	Vб	нитроглицерин	строфантин
10^{-7}	+ 24 %	+ 10 %	0	+ 17 %
10^{-6}	+ 53 %	+ 38 %	0	+ 43 %
10^{-5}	+ 60 %	+ 54 %	+ 11 %	+ 57 %
10^{-4}	+ 72 %	+ 60 %	+ 22 %	+ 70 %