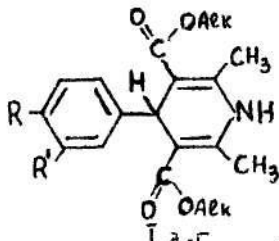


Изобретение относится к органической химии, конкретно, к синтезу фторированных производных 4-арил-1,4-дигидропиридина, проявляющих свойства антагонистов кальция, общей формулы (I):

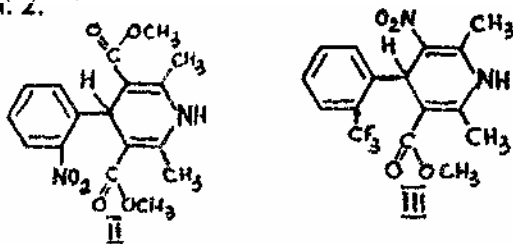


где Ia-R=CF<sub>3</sub>-CHF-CF<sub>2</sub>O-, R'=CH<sub>3</sub>O-,  
Alk=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(K-2)  
Ib-R=CHF<sub>2</sub>O-, R'=CH<sub>3</sub>O-, Alk=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(K-3)  
Iв-R=CH<sub>3</sub>O-, R'=CF<sub>3</sub>-CHF-CF<sub>2</sub>O-,  
Alk=CH<sub>3</sub>(K-5)  
Iг-R=CH<sub>3</sub>O-, R'=CHF<sub>2</sub>O-, Alk=CH<sub>3</sub>(K-7)

В настоящее время известно, что большинство соединений 1,4-дигидропиридино-вого ряда обладают свойствами антагонистов кальция и применяются в клинике как гипотензивные, антиаритмические и противоишемические средства - нифедипин (II), нитрендипин, форидон и др. [1] В то же время среди соединений аналогичной структуры обнаружены вещества, проявляющие свойства антагонистов кальция - СУР 28392, УС 170, Bay K 8644 (III), которым присуща также кардиотоническая активность. Наиболее эффективный из них - Bay K 8644 (III), содержащий фторированный радикал - трифторметильную группу, является ближайшим аналогом заявляемых соединений как по структуре, так и по типу действия [2].

Следует отметить, что круг препаратов, обладающих подобной фармакологической активностью, ограничен, а известные имеют существенный недостаток - высокую токсичность, как, например, Bay K8644(III)-см, табл. 2.

Ул. 2.

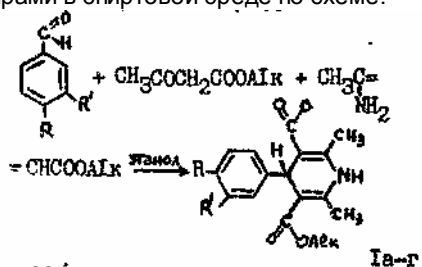


кроме того, антагонисты кальция вызывают сужение сосудов, что неблагоприятно сказывается при лечении сердечной недостаточности.

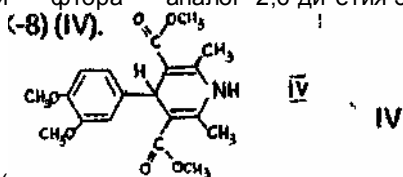
Задачей изобретения являются новые производные 1,4-дигидропиридина, проявляющие кардиотоническую активность при умеренном гипертензивном действии, а также обладающие низкой токсичностью по отношению к теплокровным животным и человеку.

Поставленная задача решается новыми фторированными производными 4-арил-1,4-дигидропиридина-2,6-диметил-3,5-бис(алкоксикарбонил)-4-{полифторалкокси(метокс-ксм)фенил}-1,4-дигидропиридинами-соединениями (Ia-г).

Заявляемые соединения получают простыми одностадийным способом - конденсацией соответствующих фторированных производных бензальдегида с ацетоуксусным и Д-аминокротоновым эфирами в спиртовой среде по схеме:

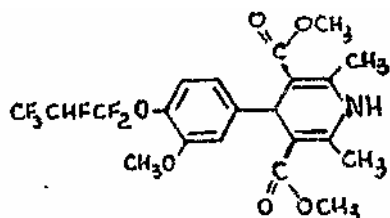


Ниже приводятся конкретные примеры синтеза заявляемых соединений. Для сравнения и установления влияния замены атомов водорода на фтор а алкоксильных радикалах на биологические свойства описанных в заявке веществ синтезирован также на основе 3,4-диметоксибензальдегида (вератрового альдегида) не содержащий фтора аналог-2,6-диметил-3,5-бис(метоксикарбонил)-4-{3,4-диметоксифенил}-1,4-дигидропиридин (IaXK-2).



дигидропиридин

Пример 1. 2,6-Диметил-3,5-бис (этоксикарбонил)-4-[3-метокси-3-(2-гидроперфтор пропокси)фенил]-1,4-дигидропиридин (IaXK-2).



В двугорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 18,12 г (0,06 г-моль) 3-метокси-4-(2-гидроперфторпропокси)бензальдегида, 7,8 г (0,06 г-моль) этилацетоуксусного эфира, 7,74 г (0,06 г-моль) этил-β-аминокротонового эфира и 60 мл этанола. Кипятят с перемешиванием 4 часа. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 28 г (89%), т.пл. 151-153°C (бензолгексан, 1:1).

ИК спектр: 1720 см<sup>-1</sup> (CO), 3330 см<sup>-1</sup> (NH).

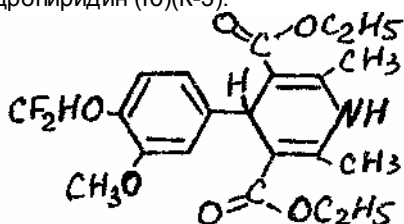
ЯМР F спектр, δ, (м.д.): мультиплет -74,69 (CF3); дублет квартетов -76,51; -79,95 (CF2); мультиплет -212,46 (CFH), J<sub>FH</sub> 50 Гц.

Найдено, %: C 52,65; H 4,90; F 21,90, N 2,85;

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FeNO<sub>6</sub>.

Вычислено, %: C 52,57; H 4,76; F 21,71. N 2,67.

Пример 2. 2,6-Диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)-4-(3-метокси-4-диформетокси-фенил)-1,4-дигидропиридин (Iб)(К-3).



В двугорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 12,12 г (0,06 г-моль) 3-метокси-4-диформетоксибензальдегида, 7,8 г (0,06 г-моль) этилацетоуксусного эфира, 7,74 г (0,06 г-моль) этил-β-аминокротонового эфира и 60 мл этанола. Кипятят с перемешиванием 4 часа. Охлаждают, выпавший продукт отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 22 г (86%), т.пл. 143-145°C (бензол-гексан, 1:1).

ИК спектр: 1720 см<sup>-1</sup> (CO), 3370 см<sup>-1</sup> (NH).

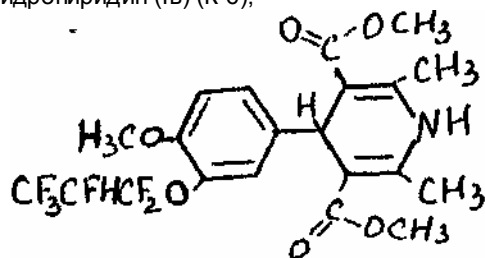
RMP<sup>19</sup>F спектр: дублет -81,11 м.д., J<sub>FH</sub> 73,2 Гц.

Найдено, %: C 59,26; H 6,13; F 9,42; N 3,40,

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>.

Вычислено. %: C 59,29; H 5,88; F 8,94; N 3,29.

Пример 3. 2,6-Диметил-3,5-бис(метоксикарбонил)-4-[3-{2-гидроперфторпропокси} ~4-метоксифенил]-1,4-дигидропиридин (Iв) (К-6),



В двугорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 18,12 г (0,06 г-моль) 3-(2-гидроперфторпропокси)-4-метоксифенил, альдегида, 6,96 г (0,06 г-моль) метилацетоуксусного эфира, 6,9 г (0,06 г-моль) метил-/3-аминокротонового эфира и 60 мл этанола. Кипятят с перемешиванием 4 часа. Реакционную смесь охлаждают, выпавший продукт отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 23 г (77%), т.пл. 143-145°C (бензолгексан, 1:1).

НК-спектр: 1700 см<sup>-1</sup> (CO), 3340 см<sup>-1</sup> (NH).

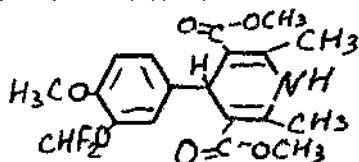
ЯМР<sup>19</sup>F спектр, δ, (м.д.): мультиплет -74,69 (CF3), дублет квартетов -76,87, -79,67 (CF2), мультиплет -212,51 (CFH), J<sub>FH</sub> 50 Гц.

Найдено, %: C 50,57; H 4,26; F 22,91; N 2,66;

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>6</sub>.

Вычислено, %: C 50,70, H 4,23; F 22,92; N 2,82.

Пример 4. 2,6-Диметил-3,5-бис(метоксикарбонил)-4-(3-диформетокси)-метоксифенил)-1,4-дигидропиридин (Iг)(К-7).



В двугорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 12,12 г (0,06 г-моль) 3-дифторметокси-4-метоксибензальдегида, 6,96 г (0,06 г-моль) метилацетоуксусного эфира, 6,9 г (0,06 г-моль) метил-β-аминокротонового эфира и 60 мл этанола. Кипятят с перемешиванием 4 часа. Реакционную смесь охлаждают, выпавший продукт отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 20,5 г (86%), т.пл. 163-165°C (бензол-гексан, 1:1).

ИК спектр: 1720 см<sup>-1</sup> (CO), 3360, см<sup>-1</sup> (NH).

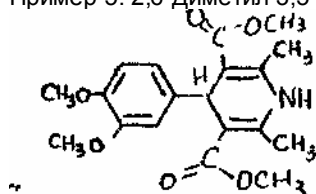
ЯМР<sup>19</sup> F спектр: дублет-80,89 м.д. J<sub>FH</sub> 73 Гц.

Найдено. %: C 57,17; H 5,38; F 9,38; N 3,38.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>

Вычислено. %: C 57,43; H 5,29; F 9,57; N 3,53.

Пример 5. 2,6-Диметил-3,5-бис(метоксикарбонил)-4-(3,4-диметоксифенил)-1,4-ди-гидропиридин (IV) (К-8).



В двугорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 9,96 г (0,06 г-моль) 3,4-диметоксibenзальдегида (вератрового альдегида), 6,96 г (0,06 г-моль) метилацетоуксусного эфира, 6,9 г (0,06 г-моль) метил-β-аминокротонового эфира и 60 мл этанола. Кипятят с перемешиванием 4 часа. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 19,28 г (89%), т.пл. 152-154°C (бензол-гексан, 1:1).

ИК-спектр: 1710 см<sup>-1</sup> (CO), 3370 см<sup>-1</sup> (NH).

Найдено, %: C 62,98; H 6,63; N 3,45.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>.

Вычислено, %: C 63,16; H 6,37; N 3,88.

Пример 6. Экспериментальное исследование влияния заявляемых соединений на сердечно-сосудистую систему проводили на наркотизированных тиопенталом натрия (0,2 мг/кг) крысах линии Wistar обоего пола, массой 150-250 г. Производилась синхронная регистрация пульсового артериального давления при его прямом, электроманометрическом измерении в сонной артерии, электрокардиограммы во II стандартном отведении и дифференцированной тетраполярной реограммы на Polygraph system 6000 со скоростью 1 мм/с и 50 мм/с.

Для оценки системной гемодинамики на насосной функции сердца использовались следующие показатели:

1. Систолическое артериальное давление.
2. Диастолическое артериальное давление.
3. Среднее артериальное давление.
4. Общее периферическое сопротивление (ОПС) по формуле:

$$\text{ОПС} = \text{AD}_{\text{ср}} / \text{МОК} \times 1333,$$

где AD<sub>ср</sub> - среднее артериальное давление;

МОК (минутный объем крови) = УОК × ЧСС,

где УОК - ударный объем крови,

ЧСС - частота сердечных сокращений,

5. Ударный объем крови (методом тетра-полярной реографии) по формуле Кубичека:

$$\text{УОК} = K \cdot \rho \cdot \frac{l^2}{Z} \cdot A_g \cdot T_{\text{изг}}.$$

где K - поправочный коэффициент (0,8).

ρ - электропроводность крови,

l - расстояние между грудными электродами,

Z - базовый импеданс,

A<sub>g</sub> - амплитуда дифференцированной реограммы,

T<sub>изг</sub> - время изгнания. Влияние заявляемых соединений на сократимость миокарда оценивали в экспериментах на изолированной миокарде. Папиллярную мышцу сердца крысы помещали в проточную камеру и перфузировали оксигенированным раствором (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>) раствором Ти роде при температуре 29°C. Электрическую стимуляцию осуществляли с помощью платиновых электродов, расположенных параллельно мышце. Использовали прямоугольные импульсы от электростимулятора КЗ МО длительностью 5 мс, напряжением, превышающим пороговое на 10-25% с частотой 1 Гц. Для оценки сократительной способности миокарда принимали сокращения близким к изометрическим и использовали показатели развиваемого напряжения Т (мг) и скорость развития и спада напряжения (dT/dt).

Перфузию мышц раствором Тироде осуществляли с содержанием исследуемых соединений в концентрациях 10<sup>-8</sup>-10<sup>-3</sup> М в 1 л. Внутривенное введение исследуемых соединений (в яремную вену) производили в дозе 0,01, 0,1, 0,5 мг/кг. Полученные результаты обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

Сравнение проводили с аналогами по структуре и действию - антагонистом кальция - нифедипином (II) и агонистом кальция Bay K 8644 (III). Для оценки фармакологической активности и анализа механизма действия исследуемых соединений производили сравнение направленности и количественных изменений показателей сократительной способности миокарда и системной гемодинамики (табл.1).

Представленные в табл. 1 данные показывают, что соединения К-2, К-3, К-6, К-7 обладают выраженными

кардиотоническими и гипертензивными свойствами. Наибольшую активность из них проявляют соединения К-2 и К-6. В концентрации  $10^{-6}$  моль/л они усиливают сократимость миокарда на 20-22%, одновременно повышая артериальное давление на 15-16%. Несколько уступают по активности соединения К-3 и К-7 (увеличение сократимости миокарда на 15-17%). Фармакодинамические свойства (увеличение сократимости, повышение артериального давления, общего периферического сопротивления, насосной функции сердца) и уровень активности сопоставимы с ближайшим структурным аналогом Вай К 8644 (III) (см. табл. 1), известным активатором входа ионов кальция. Учитывая вышеизложенное можно предположить, что заявляемые соединения и Вай К 8644 обладают однотипным механизмом действия. Вместе с тем, заявляемые соединения обладают значительно меньшей токсичностью, по сравнению с эталонным. Так, для Вай К 8644  $LD_{50}$  составляет 50 мг/кг, а для соединений К-2, К-3, К-6, К-7-свыше 500 мг/кг (см. табл. 2). Это может иметь существенное значение при рассмотрении этой группы химических веществ в качестве потенциальных кардиотоников.

Характерно, что соединение К-8, у которого в бензольном кольце находятся в положениях 3 и 4 две метоксильные группы и в отличие от заявляемых соединений (Ia-г) не содержатся атомы фтора в алкоксильных радикалах, проявляет противоположные фармакологические свойства и вызывает снижение артериального давления, а также обладает слабым кардиодепрессивным действием. Такой же фармакодинамический профиль имеет известный антагонист кальция нифедипин (II).

Из сказанного следует, что специфичность фармакологической активности заявляемых фторированных производных 4-арил-1,4-дигидропиридина (Ia) - К-2; (Iб) - К-3; (Iв) - К-6; (Iг) - К-7 - их положительное инотропное действие - обусловлены наличием атомов фтора в алкоксильных радикалах бензольного кольца, что является неожиданным и заранее не предсказуемым эффектом.

Пример 7. Определение токсичности заявляемых соединений проводили на белых беспородных мышах массой тела 20-25 г. Исследуемые соединения и эталонные препараты вводили внутривенно в дозах от 30 до 500 мг/кг массы тела. Наблюдения проводили в течение 24 часов после введения. Результаты опытов подвергались статистической обработке по методике Личфилда-Уилкоксона в модификации Рота и приведены в таблице 2.

Таким образом, заявляемые соединения обладают значительно меньшей токсичностью по сравнению с эталонными препаратами.

Таблица 1

Влияние препаратов К-2, К-3, К-6, К-7, К-8, нифедипина и Вай К 8644 на основные показатели системной гемодинамики (0,1 мг/кг) и сократимость миокарда ( $10^{-6}$  М/л)

Наименование соединения	АД <sub>ср</sub> , %	ОРС, %	ЧСС, %	УОК, %	Т, %
К-2 (Ia)	↑ 15*	↑ 3	↑ 3	↑ 22	↑ 20
К-3 (Iб)	↑ 18	↑ 11	↑ 12	↑ 17	↑ 17
К-6 (Iв)	↑ 30	↑ 11	↑ 14	↑ 16	↑ 15
К-7 (Iг)	↑ 16	↑ 9	↑ 18	↑ 30	↑ 22
К-8 (IV)	↓ 8	↓ 12	↓ 7	↑ 9	↓ 6
Нифедипин (II)	↓ 30	↓ 20	↓ 8	↓ 20	↓ 40
Вай К (III)	↑ 50	↑ 14	↑ 16	↑ 36	↑ 60

\* Направление стрелок указывает на увеличение (↑) или уменьшение (↓) показателя под влиянием исследуемого соединения

Таблица 2

Результаты определения токсичности (величина  $LD_{50}$ ) заявляемых соединений (Ia-г) - К-2, К-3, К-6, К-7, а также сравниваемых препаратов - нифедипина (II) и Вай К 8644 (III)

Наименование соединения	$LD_{50}$ (мг/кг)
(Ia)К-2	500
(Iб)К-3	500
(Iв)К-6	500
(Iг)К-7	500
Нифедипин (II)	85
Вай К 8644 (III)	50