



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

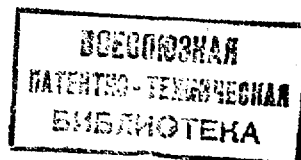
(19) **SU** (11) **1685934 A1**

(51)5 C 07 D 211/90, A 61 K 31/44

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



1

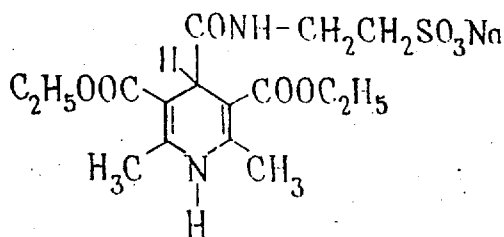
(21) 4307643/04
(22) 16.09.87
(46) 23.10.91. Бюл. № 39
(71) Институт органического синтеза
АН ЛатвССР и Институт кардиологии Мини-
стерства здравоохранения РСФСР
(72) Я.Я.Пойканс, Э.А.Бисениекс, В.С.Гуре-
вич, И.А.Михайлова, Г.Д.Тирзит, Я.Р.Улдри-
кис и Г.Я.Дубур
(53) 547.822.1.07 (088.8)
(56) Авторское свидетельство СССР
№ 1206275, кл. С 07 D 211/90, А 61 К 31/44,
1986.

(54) НАТРИЕВАЯ СОЛЬ 2-(2,6-ДИМЕТИЛ-
3,5-ДИЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,4-ДИГИДРО-
ПИРИДИН-4-КАРБОКСАМИДО)ЭТАН-
СУЛЬФОКИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩАЯ АН-
ТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ
(57) Изобретение касается замещенных
гетероциклических веществ, в частности
натриевой соли 2-(2,6-диметил-3,5-диэ-

2

токсикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-кар-
боксамидо) этансульфо кислоты, обладаю-
щей антиагрегационной активностью, что
может быть использовано в медицине.
Цель – создание новых активных и мало-
токсичных веществ указанного класса.
Синтез соединения ведут из пентафтор-
фенилового эфира 2,6-диметил-3,5-диэ-
токсикарбонил-1,4-дигидроизоникотино-
вой кислоты и таурина в присутствии три-
этиламина в среде диметилформамида
при 20°C с последующей обработкой рас-
твором NaOH. Выход 85%, т.пл. 189°C (с
разл.), брутто-ф-ла C₁₆H₂₃N₂NaO₈. Иссле-
дования соединения показывают, что в
концентрации 500 мкмоль/л оно ингибирует
первичную обратимую агрегацию тром-
боцитов более чем на 50%. При этом
действующие концентрации соединения в
30 раз меньше по сравнению с таурином.
Острая токсичность ЛД₅₀ = 1500 мг/кг.
1 табл.

Изобретение относится к новому хими-
ческому соединению, а именно к натриевой
соли 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-
1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) этан-
сульфо кислоты формулы



обладающей антиагрегационной актив-
ностью в отношении тромбоцитов человека.

Целью изобретения является поиск в
ряду замещенных 1,4-дигидропиридинов
соединений, обладающих антиагрегацион-
ной активностью и низкой токсичностью.

Пример 1. 2-(2,6-Диметил-3,5-диэток-
сикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбок-
самидо) этансульфо кислоты.

К раствору 9,2 г (0,020 моль) пентафтор-
фенилового эфира 2,6-диметил-3,5-диэток-
сикарбонил-1,4-дигидроизоникотиновой
кислоты в 60 мл ДМФА добавляют 6,3 мл
(0,045 моль) триэтиламина и 3,1 г (0,025
моль) таурина. Суспензию перемешивают
при комнатной температуре 48 ч. Реакцион-
ную смесь фильтруют и фильтрат упаривают

(19) SU (11)

1685934 A1

в вакууме. Остаток растворяют в 100 мл хлороформа и обрабатывают 70 мл 3%-ного раствора карбоната натрия (Na_2CO_3). Водный слой отделяют, промывают 50 мл хлороформа и разбавляют 400 мл дистиллированной воды. Водный раствор подкисляют 5%-ной соляной кислотой (HCl) до pH 1, выпавшее масло дважды экстрагируют 100 мл хлороформа, хлороформный слой отделяют и промывают 50 мл дистиллированной воды. Хлороформный раствор упаривают в вакууме и остаток кристаллизуют из смеси уксусной кислоты и воды. После высушивания в вакууме над гидроокисью натрия (NaOH) получают светло-желтый мелкокристаллический продукт.

Выход 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) этансульфо кислоты 5,5 г (68%), т.пл. $> 150^\circ\text{C}$ (разл.).

Найдено, %: С 47,3; Н 6,3; N 7,2.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$.

Вычислено, %: С 47,5; Н 6,0; N 6,9.

ПМР-спектр (DMCO-d_6), δ : 1,18 (6H, т., $I = 7,0$ Гц, CH_3 -3,5-сложноэфирных заместителей); 2,18 (6H, с., 2,6/ CH_3); 2,42 (2H, искаж. т. частично перекрывающийся с сигналом DMCO , $I = 6,8$ Гц, $-\text{CH}_2\text{SO}_2$); 3,21 (2H, искаж. кв., частично перекрывающийся с сигналом H_2O , $I = 6,8$ Гц, $> \text{NCH}_2-$); 4,05 (4H, кв., $I = 7,0$ Гц, CH_2 -3,5-сложноэфирных заместителей); 4,29 (1H, с., 4-н); 7,28 (1H, т., $I = 5,8$ Гц, $-\text{CONH}-$); 8,72 (1H, с., 1-NH); 11,25–12,13 (м.д., 1H, шир. полоса, $-\text{SO}_3\text{H}$).

Пример 2. Натриевая соль 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо)этансульфо кислоты.

К раствору 4,0 г (0,010 моль) 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) этансульфо кислоты в 30 мл этанола при перемешивании добавляют 1н. раствор NaOH до pH 7. Реакционную смесь упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси этанола и хлороформа (1:3).

Выход натриевой соли 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) этансульфо кислоты 3,6 г (85%), т.пл. 189°C (разл.).

Найдено, %: С 44,3; Н 5,2; N 6,3.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}$

Вычислено, %: С 45,1; Н 5,4; N 6,6.

ПМР-спектр (DMCO-d_6), δ : 1,20 (6H, т., $I = 7,0$ Гц, CH_3 - 3,5-сложноэфирных заместителей); 2,19 (6H, с., 2,6- CH_3); 2,46 (2H, искаж. т., частично перекрывающийся с сигналом DMCO , $I = 6,8$ Гц, $-\text{CH}_2\text{SO}_2$); 3,16

(2H, искаж. кв., частично перекрывающийся с сигналом H_2O , $I = 6,8$ Гц, $> \text{NCH}_2-$); 4,04 (4H, кв., $I = 7,0$ Гц, CH_2 -3,5-сложноэфирных заместителей); 4,29 (1H, с., 4-н); 7,28 (1H, т., $I = 5,5$ Гц, $-\text{CONH}-$); 8,22 (м.д., 1H, с., 1-NH).

Пример 3. Исследование действия натриевой соли 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) этансульфо кислоты на агрегацию тромбоцитов человека и на активность Ca^{2+} и Mg^{2+} АТФазы проведено в сравнении с природным метаболитом-таурином (2-аминоэтансульфо кислота) и ближайшим структурным аналогом - динатриевой солью 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) глутаровой кислоты (соединение II).

В опытах используют кровь здоровых доноров в возрасте 25–40 лет, не получавших фармакологических препаратов. Кровь смешивают с 1/10 объема 3,8%-ного раствора цитрата натрия и центрифугируют 10 мин при 140 g Xmin для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Последнюю центрифугируют при 1100 g/min в течение 15 мин, получая обедненную тромбоцитами плазму. Все операции проводят в силиконированной посуде. Количество тромбоцитов подсчитывают в фазово-контрастном микроскопе. Агрегацию изучают нефелометрическим методом, используя агрегометр ФРМ-1 с термостатированной кюветой и магнитной мешалкой. Контролем служит обедненная тромбоцитами плазма. Объем исследовавшейся плазмы 1,3 мл. Индукцию агрегации производят введением в плазму 50–150 мкл раствора АДФ в концентрации 2,0–3,5 мкмоль/л. Изменение светопропускания плазмы под действием индуктора в отсутствие исследовавшихся соединений принимают за 100%.

Активность $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ АТФазы тромбоцитов определяют по приросту неорганического фосфора, отщепившегося от АДФ в оптимальных условиях. Инкубационная среда определенная $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ АТФазой активности содержит, ммоль/л: АДФ 2,5; MgCl_2 5,0; уабаин 0,15; ЭГТА 1,0; трис- HCl 23,0, pH 7,5. Инкубацию проводят 20 мин при 37°C .

Соединение (I) в концентрации 500 мкмоль/л существенно тормозит способность тромбоцитов к формированию агрегатов, причем действие соединения (I) в основном затрагивает фазу первичной обратимой агрегации, которая ингибируется более чем на 50% (таблица). Следствием этого является замедление в 1,5 раза реакции высвобождения. В присутствии соеди-

нения (I) по данным микроскопического исследования уменьшается количество тромбоцитов в агрегатах. Об этом же свидетельствует снижение осцилляций на кривых агрегации. При использовании пороговых концентраций АДФ соединение (I) вызывает снижение максимальной агрегации на 52%. Действующие концентрации соединения (I) в 30 раз ниже по сравнению с таурином.

Соединение (I) обладает так же, как и таурин активирующим эффектом в соотношении $Ca^{2+}Mg^{2+}$ АТФазы. Это свидетельствует о сходстве молекулярного механизма действия этих веществ на активацию тромбоцитов. Стимуляция $Ca^{2+}Mg^{2+}$ АТФазы тромбоцитов соединением (I) до 70% от базальной активности имеет место при его концентрации на порядок ниже концентрации таурина.

Соединение (I) не влияет на свертываемость крови при травмах, что свидетельствует об отсутствии действия на вторичную фазу агрегации.

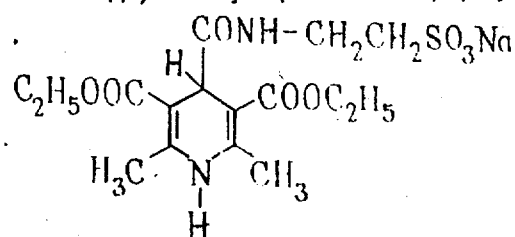
Соединение (I) является малотоксичным, ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении мышам составляет 1500 мг/кг.

Динатриевая соль 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) глутаровой кислоты (соединение II) практически не влияет на агрегацию и $Ca^{2+}Mg^{2+}$ АТФазную активность тромбоцитов в концентрации 0,5–2 ммоль/л.

Таким образом, особенностью антиагрегационного эффекта соединения (I) является его селективное действие на фазу первичной обратимой агрегации тромбоцитов в отличие от известных соединений с антиагрегантными свойствами (ацетилсалициловая кислота, антагонисты кальция), снижающих в основном скорость вторичной необратимой фазы агрегации. Это указывает на перспективность использования соединения (I) в практической медицине для профилактики заболеваний и синдромов, сопровождающихся гиперреактивностью тромбоцитов. Отсутствие влияния на вторичную фазу агрегации позволит избежать ряд осложнений, возникающих при использовании других антиагрегантов, например геморрагии, при применении ацетилсалициловой кислоты.

Формула изобретения

Натриевая соль 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) этансульфокислоты формулы



обладающая антиагрегационной активностью.

Соединение	Концентрация, ммоль/л	Первичная агрегация, % от контроля	Скорость первичной агрегации, % от контроля	Реакция высвобождения, % от контроля	Стимуляция $Ca^{2+}Mg^{2+}$ АТФазы, % от базальной активности
I	0,5	48,8 ± 11,9	51,7 ± 7,9	155,0 ± 23,6	23–70
II	1,0	100	100	100	0
Таурин	15,0	60,1 ± 6,3	72,6 ± 8,1	129,4 ± 9,7	20–45

Редактор И.Дербак

Составитель Н.Банникова
Техред М.Моргентал

Корректор О.Кравцова

Заказ 3573

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5