

Синтез и антиаритмическая активность новых гибридных молекул 1,4-дигидропиридина-кумарина

© Абышев^{1*} Азад Зиядович, Нгуен¹⁺ Конг Банг,
Ивкин² Дмитрий Юрьевич и Нгуен¹ Тхи Хай Иен

¹ Кафедра фармацевтической химии; ² Центр экспериментальной фармакологии.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия. ул. Проф. Попова, д.14, Лит. А.
г. Санкт-Петербург, 197376. Россия. Тел.: ¹ (911) 917-41-90; ² (921) 401-89-26.
E-mail: ¹ azabyshhev@mail.ru; ² dmitry.ivkin@pharminnotech.com

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: кумарины, 1,4-дигидропиридины, гибридные, *N,N'*-дициклогексилкарбодимида, антиаритмическая активность.

Аннотация

Одной из актуальных задач современной фармацевтической науки является поиск новых высокоэффективных лекарственных средств, имеющих как природное так и синтетическое происхождение. Среди биологически активных веществ весьма важными в практическом отношении являются производные кумарина (2*H*-хромен-2-она). В процессе многолетних исследований физико-химических и фармакологических свойств многочисленных природных и синтетических производных кумарина нами показано, что данная группа веществ обладает достаточно широким спектром биологического действия, в том числе анти-ВИЧ, гипотензивной, антикоагулянтной, антиаритмической, противоопухолевой, иммуномодулирующей и противовирусной активностью. С другой стороны, амлодипин, представляющий собой важный блокатор кальциевых каналов из группы 1,4-дигидропиридина, широко используют для лечения гипертонии, стенокардии и других сердечно-сосудистых заболеваний.

За последние несколько лет с развитием фармацевтической химии, гибридный подход при создании новых высокоактивных гибридных лекарственных средств, получил значительное внимание, поскольку он позволил синтезировать целый ряд гибридных субстанций с улучшенной биологической активностью по отношению к исходным соединениям. Таким образом, разработка методов синтеза гибридных молекул, охватывающих два фармакофора в одном молекулярном каркасе, является хорошо известным подходом к синтезу более эффективных лекарств.

Используя этот подход, нами был синтезирован ряд новых гибридных молекул 1,4-дигидропиридина-кумарина реакцией ацилирования с помощью водоотнимающего реагента *N,N'*-дициклогексилкарбодимида и катализатора 4-диметиламинопиридина. Строение синтезированных соединений полностью установлено по данным современных спектральных методов (ИК-, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии). При изучении антиаритмической активности синтезированных соединений на модели аритмий, вызванных внутривенным введением хлорида кальция (300 мг/кг) крысам нами показано, что наиболее выраженной антиаритмической активностью обладают 4-(2-хлор-фенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-2-[[2-[*N*-((7-метокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-ацетил)-амино]этокси]метил]-1,4-дигидропиридина; 4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метокси-карбонил)-6-метил-2-[[2-[*N*-(2-оксо-2*H*-хромен-7-ил)-окси]-1-оксоэтил]амино]этокси]метил]-1,4-дигидропиридина и 4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-2-[[2-[*N*-(4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-7-ил)-окси]-1-оксоэтил]амино]этокси]метил]-1,4-дигидропиридина ($ЭД_{50} = 0.70-1.26$).

Установлено, что они по классификации Hodge и Sterner являются практически нетоксичными соединениями и их антиаритмический индекс ($АИ = ЛД_{50}/ЭД_{50}$) значительно превосходят АИ известного препарата верапамила. Выявленные свойства позволяют рекомендовать их для проведения клинических испытаний как новый относительно безопасный блокатор кальциевых каналов с выраженным антиаритмическим действием с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику.