

© Коллектив авторов, 2003

А. М. Лихошерстов¹, О. В. Филиппова², В. П. Пересада¹,
С. А. Крыжановский¹, М. Б. Вититнова¹, Н. В. Каверина¹, К. М. Резников²

АЗАЦИКЛОАЛКАНЫ XXXIV*. СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(2'-R-2'-ГИДРОКСИЭТИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО-[1,2-а]ПИРАЗИНОВ

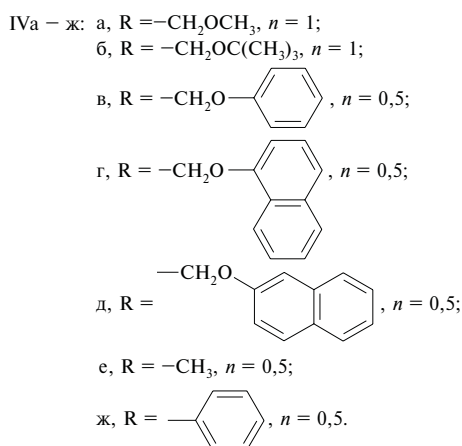
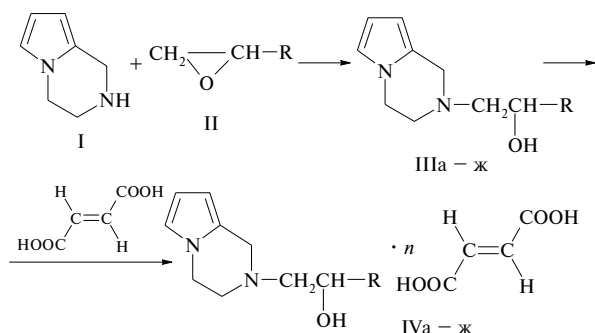
¹ НИИ фармакологии РАМН, Москва

² Воронежская государственная медицинская академия

Ранее было показано, что многие производные пиперазина обладают антиаритмическими свойствами [1, 2].

В настоящей работе приводятся данные по синтезу и антиаритмической активности 2-[(2'-гидрокси-2'-замещенных)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиперазинов (IVa – ж).

Синтез указанных 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиперазинов IVa – ж мы осуществили по следующей схеме:



При кипячении 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиперазина (I) [3] с соответствующими эпоксисоединениями (II) в изопропиловом спирте или бензоле образуются аминоспирты (III), которые представляют собой вязкие высококипящие масла, не растворимые в воде и растворимые в органических растворителях. При взаимодействии аминоспиртов (III) с фумаровой

кислотой в спиртовых растворах были получены фумараты (IV), которые представляют собой кристаллические вещества, растворимые в воде, водном спирте и не растворимые в эфире, бензоле.

Строение полученных соединений подтверждено результатами элементного анализа и спектральными данными. Так в ПМР-спектре IVж имеются следующие сигналы: три мультиплета протонов пиррольного кольца 6-Н (δ 6,51 м.д.), 7-Н (δ 6,3 м.д.), 8-Н (δ 5,84 м.д.); два мультиплета δ 3,60 – 4,0 м.д. протонов при С-3,4 пиперазинового цикла; два мультиплета δ 2,6 – 3,05 м.д. протонов при С-1 пиперазинового цикла; мультиплет δ 2,55 – 2,65 м.д. протонов при С'-1, мультиплет δ 4,73 м.д. протона при С'-2 и мультиплет δ 7,20 – 7,40 м.д. протонов фенильного кольца.

Экспериментальная химическая часть

ПМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker AC-250 (Германия) в растворах ДМСО- d_6 , используя в качестве внутреннего стандарта ТМС. Данные элементных анализов по С, Н, N соответствуют расчетным.

2-[(2'-Гидрокси-2'-метилоксиметил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиперазин (IIIа).

Раствор 2,44 г (0,020 моль) 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиперазина (I) и 2,1 г (0,024 моль) 2,3-эпоксипропилметилового эфира в 30 мл пропанола-2 кипятят 4 ч. Реакционную массу упаривают, остаток обрабатывают 20 мл воды, продукт экстрагируют бензолом (2×30 мл), бензол упаривают, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т.кип. 185 – 187 °С при 10 мм рт.ст. Выход 3,2 г (76,2 %). n_D^{20} 1,5250. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$.

Гидрофумарат (IVа). К раствору 2,1 г (0,01 моль) 2-[(2'-гидрокси-2'-метилоксиметил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиперазина в 5 мл пропанола-2 прибавляют раствор 1,2 г (0,011 моль) фумаровой кислоты в 10 мл пропанола-2. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из пропанола-2. Выход 2,1 г (64,2 %). Т.пл. 110 – 111 °С. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$.

* Сообщение “Азациклоалканы XXXIII” — см. [1]

Т а б л и ц а 1

Влияние 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные)этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазинов на течение хлоридкальциевой аритмии

Соединение	Доза, мкМоль/кг	% развития аритмий	% развития фибрилляции	% гибели	Длительность аритмий, мин	Длительность жизни, мин
Контроль		100	100	100	1,21 ± 0,18	1,26 ± 0,18
IVa	4	100	33,33	83,33	7,70 ± 3,15	7,75 ± 3,15
IVб	2	83,33	16,67	33,33	4,92 ± 2,36	6,36 ± 5,63
	4	83,33	0	16,67	2,19 ± 0,90	2,5 ± 0,0
	6	66,67	0	0	0,49 ± 0,17	–
IVв	1	66,67	16,67	16,67	1,71 ± 0,71	3,0 ± 0,0
	2	50	0	16,67	2,49 ± 1,21	5,0 ± 0,0
	3	16,67	0	0	1,87 ± 0,0	–
IVг	4	83,33	16,67	33,33	0,70 ± 0,25	0,75 ± 0,25
IVд	4	100	33,33	66,67	1,91 ± 0,12	1,95 ± 0,15
	6	100	33,33	33,33	2,55 ± 0,14	2,67 ± 0,22
IVе	2	100	33,33	66,67	7,13 ± 6,17	10,38 ± 9,21
	4	100	33,33	50	1,07 ± 0,22	1,25 ± 0,14
	6	100	16,67	16,67	2,54 ± 0,64	1,48 ± 0,48
IVж	1	83,33	0	33,33	1,51 ± 0,96	1,25 ± 0,25
	2	66,67	0	33,33	3,46 ± 1,76	17,25 ± 15,75
	3	66,67	0	16,67	4,12 ± 2,63	12,5 ± 0,0
Пропранолол	2	100	100	100	0,70 ± 0,06	0,75 ± 0,06
Верапамил	2	50	0	16,67	4,88 ± 1,55	8,0 ± 0,0
Амиодарон	2	100	0	16,67	6,48 ± 1,91	6,0 ± 0,0

Гидрофумарат 2-[(2'-гидрокси-2'-*трет*-бутилоксиметил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина (IVб).

Раствор 2,44 г (0,02 моль) 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина (I) и 3,15 г (0,024 моль) 2,3-эпоксипропил-*трет*-бутилового эфира в 30 мл пропанола-2 кипятят 6 ч. Реакционную массу упаривают, остаток обрабатывают 20 мл воды, продукт экстрагируют бензолом (2 × 30 мл), бензол упаривают. К остатку, растворенному в 10 мл эфира, прибавляют раствор 2,34 г

(0,02 моль) фумаровой кислоты в 20 мл пропанола-2. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из пропанола-2. Выход 3,1 г (42,1 %). Т.пл. 131 – 132 °С. C₁₄H₂₄N₂O₂ · C₄H₄O₄.

Фумарат 2-[(2'-гидрокси-2'-фенилоксиметил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина (IVв).

Раствор 2,44 г (0,022 моль) 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина (I) и 3,6 г (0,024 моль) 2,3-эпоксипропилфенилового эфира в 30 мл бензола кипятят 3 ч. Реакционную массу упаривают, остаток обрабаты-

Т а б л и ц а 2

Влияние 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные)этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазинов на течение аконитиновой аритмии

Соединение	Доза, мкМоль/кг	% развития аритмии	% гибели животных	Длительность аритмии, мин	Длительность жизни, мин
Контроль		100	100	30,85 ± 3,94	32,80 ± 4,32
IVa	4	100	83,33	20,70 ± 4,42	21,40 ± 4,44
IVб	4	100	66,66	41,42 ± 6,01	33,38 ± 1,84
IVв	1	66,66	50	37,75 ± 20,63	58,68 ± 33,82
	2	66,66	33,33	28,88 ± 2,47	45,50 ± 8,50
	3	0	0	–	–
IVг	4	100	100	20,17 ± 3,62	20,83 ± 3,61
IVд	4	100	100	19,85 ± 4,31	20,59 ± 4,42
	2	100	100	18,54 ± 3,14	19,33 ± 3,14
IVе	4	100	100	20,29 ± 2,67	21,17 ± 2,68
	6	100	100	20,33 ± 4,55	21,17 ± 4,56
IVж	1	83,33	66,66	39,54 ± 17,32	48,23 ± 9,74
	2	66,66	33,33	35,86 ± 15,57	58,50 ± 28,50
	3	50	0	40,67 ± 15,34	–
Лидокаин	2	66,66	50	10,08 ± 1,25	11,33 ± 1,31
Амиодарон	2	83,33	66,66	18,74 ± 4,40	19,44 ± 2,25

вают 20 мл воды, продукт экстрагируют бензолом (2 × 30 мл), бензол упаривают. К остатку, растворенному в 10 мл пропанола-2, прибавляют раствор 1,2 г (0,011 моль) фумаровой кислоты в 10 мл пропанола-2. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из пропанола-2. Выход 5,1 г (77,3 %). Т.пл. 132 – 133 °С. $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_2$.

Аналогично получают фумараты IVг, т.пл. 117 – 118 °С. $C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_2$ и IVд, т.пл. 111 – 112 °С. $C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_2$.

2-[(2'-Гидрокси-2'-метил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин (Ше).

Раствор 3,66 г (0,03 моль) 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина (I) и 2,1 г (0,036 моль) 1,2-эпоксипропана в 30 мл пропанола-2 кипятят 6 ч. Реакционную массу упаривают, остаток обрабатывают 20 мл воды, продукт экстрагируют бензолом (2 × 30 мл). Бензол упаривают, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т.кип. 141 – 142 °С при 1 мм рт.ст. Выход 3,8 г (70 %). n_{22}^D 1,5352. $C_{10}H_{16}N_2O$.

Фумарат (IVе). К раствору 3,6 г (0,02 моль) 2-[(2'-гидрокси-2'-метил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина в 10 мл эфира прибавляют 1,2 г (0,011 моль) фумаровой кислоты в 10 мл этанола. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 3,2 г (67,2 %). Т.пл. 129 – 130 °С. $C_{10}H_{16}N_2O \cdot C_2H_2O_2$.

2-[(2'-Гидрокси-2'-фенил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин (Шж).

Раствор 3,66 г (0,03 моль) 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина (I) и 4,3 г (0,036 моль) эпоксистирола в 30 мл пропанола-2 кипятят 2 ч. Реакционную массу упаривают, остаток обрабатывают 20 мл воды, продукт экстрагируют бензолом (2 × 30 мл). Бензол упаривают, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т.кип. 206 – 208 °С при 1 мм рт.ст. Выход 6 г (82,6 %). $C_{15}H_{18}N_2O$.

Фумарат (IVж). К раствору 4,8 г (0,02 моль) 2-[(2'-гидрокси-2'-фенил)этил]-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазина в 10 мл пропанола-2 прибавляют

раствор 1,2 г (0,011 моль) фумаровой кислоты в 20 мл пропанола-2. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из пропанола-2. Выход 4,3 г (71,1 %). Т.пл. 159 – 160 °С. $C_{15}H_{18}N_2O \cdot C_2H_2O_2$.

Экспериментальная биологическая часть

Материалы и методы

Изучение производных тетрагидропирролопиазинов проводилось на аконитиновой (40 мкг/кг), хлоридкальциевой (200 мг/кг) и хлоридбариевой (35 мг/кг) моделях аритмий в опытах на беспородных белых крысах ($n = 264$, по 6 животных в каждой группе) массой 180 – 220 г, наркотизированных этиминалом-натрия (40 мг/кг внутривенно) и строфантинной (0,5 мг/кг) модели аритмий, на морских свинках ($n = 40$, по 5 животных в каждой группе), массой 450 – 550 г, наркотизированных этиминалом-натрия (30 мг/кг внутривенно) [4, 5].

Исследуемые соединения вводили внутривенно за 5 мин до аритмогенного агента. В качестве препаратов сравнения на каждой модели были использованы лидокаин, пропранолол, амиодарон и верапамил.

Острую токсичность соединений определяли при их внутривенном введении на 100 беспородных белых мышах массой 16 – 18 г. Эффективную ($ЭД_{50}$) и летальную ($ЛД_{50}$) дозы и их доверительные границы определяли по методу Литчфилда [6, 7]. О терапевтической ширине веществ судили по величине терапевтического индекса, представляющего собой отношение $ЛД_{50}$ к $ЭД_{50}$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что на модели хлоридкальциевой аритмии наибольшей антиаритмической активностью обладают соединения IVв, IVж и IVб (табл. 1).

На модели аконитиновой аритмии наибольшую антиаритмическую активность проявляют соединения IVв и IVж (табл. 2).

На модели нарушений сердечного ритма, вызванных строфантином, в наибольшей степени увеличивает продолжительность жизни морских свинок соединение IVж и IVв (табл. 3).

Таблица 3

Влияние 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные)этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазинов на течение нарушений сердечного ритма, вызванных хлоридом бария и строфантином

Соединение	Хлоридбариевая модель, % развития аритмий	Строфантинная модель, длительность жизни, мин
Контроль	100	6,67 ± 0,88
IVа	100	10,44 ± 2,65
IVб	100	14,30 ± 1,42*
IVв	83,33	28,00 ± 10,40
IVг	100	13,23 ± 5,47
IVд	100	14,24 ± 2,28
IVе	100	16,00 ± 2,08
IVж	66,67	53,83 ± 15,15*

* Достоверность отличия от контроля $p < 0,01$

Таблица 4

Интегральные показатели эффективности и токсичности 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные)этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазинов

Соединение	$ЭД_{50}$, мкМоль/кг, крысы внутривенно		$ЛД_{50}$, мкМоль/кг	ТИ, усл.ед.	
	Аконитиновая аритмия	Хлоридкальциевая аритмия	(мышь, внутривенно)	Аконитиновая аритмия	Хлоридкальциевая аритмия
IVв	1,71 ± 0,49 ($p = 61,09$)	1,62 ± 0,26 ($p = 88,87$)	3160,0 ± 0,0	1950	1848
IVж	3,15 ± 0,12 ($p = 97,77$)	6,00 ± 0,29 ($p = 86,68$)	689,75 ± 0,04 ($p = 97,81$)	218	115

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать вывод о том, что наибольшей антиаритмической активностью обладают соединения IVв и IVж.

Следует отметить, что соединения IVв и IVж характеризуются также большой широтой терапевтического действия (табл. 4).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. М. Лихошерстов, С. А. Борисенко, А. Б. Кампов-Полевой и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(5), 14 – 18 (2001).
2. M. Negwer, *Organic-chemical drugs and their synonyms (7th revised and enlarged edition)*, volume I-V, Academic Verlag, Berlin (1994).
3. В. П. Пересада, О. С. Медведев, А. М. Лихошерстов, А. П. Сколдинов, *Хим.-фарм. журн.*, **21**(9), 1054 – 1059 (1987).
4. Н. В. Каверина, С. Ю. Бердяев, Е. П. Кищук, О. Е. Пасхина, *Ведомости Фармакол. комитета*, № 2, 1 – 19 (1998).
5. М. И. Миронова, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (1986).
6. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, изд.-во Акад. наук Латв. ССР, Рига (1959), с. 113.
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ЗАО “ИИА “Ремедиум”, Москва (2000), сс. 360 – 385.

Поступила 23.08.01