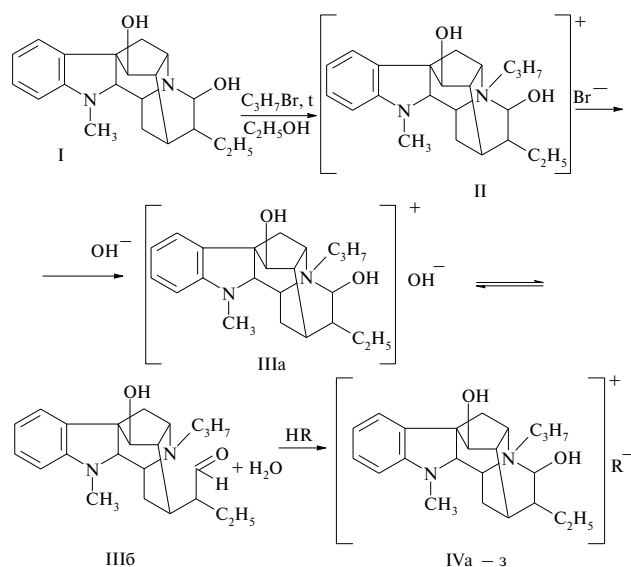


СИНТЕЗ И ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ N(4)-ПРОПИЛАЙМАЛИНИЯ

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

Алкалоид растений рода *Rauwolfia* аймалин используется в качестве антиаритмического средства [1]. Установлено, что четвертичные соли аймалина, в частности, соли N(4)-пропилаймалиния (N-ПА), значительно превосходят по противоаритмической активности исходный алкалоид [2, 3]. В конце 80-х годов на основе N-ПА гидротартрата создан антиаритмический препарат Нео-Гилуритмал [4, 5]. В Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии на основе N-ПА бромида разработан препарат промалин [6], разрешенный к медицинскому применению только в виде таблеток. В связи с этим актуальной представляется задача создания инъекционного аналога N-ПА.

В настоящей работе представлена оригинальная схема получения солей N-ПА, результаты изучения их физико-химических свойств и противоаритмической активности. В качестве анионных составляющих были выбраны карбоновые кислоты, по литературным данным обеспечивающие высокую водорастворимость и низкую токсичность образующихся солей [7, 8].



R⁻ = ацетат (а), гидрооксалат (б), гидросукцинат (в), гидротартрат (г), дигидроцитрат (д), салицилат (ж), *n*-аминобензоат (з).

На стадии алкилирования исходного аймалина использовалась модифицированная нами методика [9], позволяющая достичь высокого выхода и чистоты конечного продукта II. На последующих стадиях, после оптимизации условий проведения реакций, с почти количественным выходом удалось выделить целевые продукты, не требующие дополнительной очистки. Необходимо отметить, что непосредственное превращение II в IVa–з, минуя стадию получения IIIa(б), затруднительно, вследствие того, что II практически не-

растворим в воде и большинстве органических растворителей.

Получены следующие соли N-ПА: ацетат (IVа), гидрооксалат (IVб), гидросукцинат (IVв), гидротартрат (IVг), дигидроцитрат (IVд), салицилат (IVж), *n*-аминобензоат (IVз).

Строение выделенных соединений подтверждали данными УФ- и ИК-спектров. В УФ-спектре IVа–з, так же как и в спектрах I и II наблюдаются два максимума поглощения в диапазоне 244–246 и 289–292 нм, что свидетельствует о сохранении в их структуре индолинового фрагмента молекулы аймалина. В ИК-спектрах всех синтезированных соединений сохраняются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям ароматического фрагмента индола (720–730, 1610 см⁻¹), связей С–О (1200–1230 см⁻¹), N–CH₃ (2775–2785 см⁻¹), и OH-групп (3300–3350 см⁻¹). Кроме того, в спектрах IVа–з появляются интенсивные полосы поглощения в области 1610–1580 (ν_S) и 1410–1420 (ν_{AS}) см⁻¹, соответствующие колебаниям карбоксилат-аниона, а в спектрах IVб–д также полосы при 1720–1750 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям свободной карбоксильной группы. Расчет отношения площадей полос, соответствующих поглощению карбоксилат-аниона и свободной карбоксильной группы позволяет судить о полноте протекания процесса нейтрализации и о составе образующихся солей при использовании многоосновных карбоновых кислот.

Экспериментальная химическая часть

В качестве исходного продукта для получения солей N-ПА использовали аймалин, выделенный из биомассы культуры ткани раувольфии змеиной и соответствующий требованиям ВФС 42–1876–82.

УФ-спектры изучаемых соединений снимали в воде (II, III — в метаноле) на спектрофотометре СФ-56 (Россия), ИК-спектры — в пленке, образующейся после испарения растворителя (абсолютный этанол), на спектрофотометре “Specord IR-75” (Германия).

Контроль за химическими превращениями осуществляли методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе хлороформ-ацетон-диэтиламин, 5:4:1, детекция в УФ-свете.

Растворимость изучаемых соединений в воде определяли в соответствии с требованиями ГФХI.

N(4)-Пропилаймалиния бромид (II). При нагревании растворяют 1 г I в 8 мл спирта этилового 96 % и смешивают раствор с 0,7 г *n*-пропилбромида. Реакцию проводят при температуре 70–75 °С при перемешивании в течение 6 ч. Выпавший осадок отфильтровыва-

Характеристики солей N(4)-пропилаймалиния

Соединение	Брутто-формула	Внешний вид	Т разл., °С	Растворимость в воде, мг/мл
II	C ₂₃ H ₃₂ BrN ₂ O ₂	Белый кристаллический порошок	283 – 185	< 1
IVa	C ₂₅ H ₃₅ N ₂ O ₄	Белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок	102 – 104	32 ± 1
IVб	C ₂₅ H ₃₃ N ₂ O ₆	Белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок	118 – 120	62 ± 1
IVв	C ₂₇ H ₃₇ N ₂ O ₆	Белый мелкокристаллический порошок	124 – 126	61 ± 1
IVг	C ₂₇ H ₃₇ N ₂ O ₈	Белый мелкокристаллический порошок	120 – 122	101 ± 1
IVд	C ₂₉ H ₃₉ N ₂ O ₉	Белый мелкокристаллический порошок	103 – 105	128 ± 1
IVж	C ₃₀ H ₃₇ N ₂ O ₅	Белый мелкокристаллический порошок	132 – 134	5 ± 1
IVз	C ₃₀ H ₃₈ N ₃ O ₄	Белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок	115 – 117	20 ± 1

ют, промывают на фильтре последовательно 10 мл горячего спирта и 10 мл диэтилового эфира и высушивают в течение суток над безводным гидроксидом калия. Выход 1,13 г (81,9 %). Т. разл. 283 – 285 °С. УФ-спектр (CH₃OH), λ_{max}, нм (lg ε): 245 (3,82), 290 (3,29). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 730 – 750, 1610 (индолиновый фрагмент), 1190 – 1200 (C–O), 2780 (N–CH₃), 3300 (ОН).

N(4)-Пропилаймалиния гидроксид (III). Суспендируют 1 г II в 40 мл насыщенного водного раствора натрия гидрокарбоната, затем добавляют 40 мл свежеперегнанного хлороформа. Образовавшуюся двухфазную систему перемешивают в течение 3 ч, хлороформную фазу отделяют, промывают 40 мл воды и высушивают в течение 3 ч над безводным Na₂SO₄. К водной фазе добавляют 10 мл хлороформа и перемешивают в течение 1,5 ч. Хлороформную фазу отделяют, промывают 10 мл воды и обрабатывают как указано выше. Аналогичным образом проводят третью стадию экстракции. Органические фазы объединяют и упаривают досуха, выделенный продукт в течение суток высушивают в вакууме над оксидом фосфора (V). Выход 0,79 г (96,5 %). Т. разл. 76 – 78 °С. УФ-спектр (CH₃OH), λ_{max}, нм (lg ε): 246 (3,16), 290 (2,72). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 730 – 750, 1610 (индолиновый фрагмент), 1190 – 1200 (C–O), 1720 (альдегидный карбонил структуры IIIб), 2785 (N–CH₃), 3300 (ОН).

Соли N(4)-пропилаймалиния (IVa – з). Растворяют 1 г (2,71 ммоль) III в 20 мл спирта этилового 96 % (рабочий раствор А). Растворяют 0,5 г соответствующей

кислоты в 20 мл спирта этилового 96 % (рабочий раствор В). К рабочему раствору А в герметичной системе при перемешивании прибавляют эквивалентное количество (2,71 ммоль) рабочего раствора В. Полученный спиртовой раствор в течение 5 ч выдерживают с активированным углем, фильтруют, растворитель упаривают в вакууме при 40 °С досуха и удаляют остатки влаги отгонкой с абсолютным этанолом. Твердый продукт в течение суток высушивают в вакууме над оксидом фосфора. Выход 99,1 – 99,8 %. Некоторые характеристики полученных солей представлены в табл. 1.

Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность соединений I, IVa – з при однократном внутрибрюшинном введении определяли на 336 белых беспородных мышках-самцах массой тела 18 – 22 г.

Противоаритмическую активность определяли на 322 наркотизированных калипсолом (80 мг/кг, внутрибрюшинно) белых крысах-самцах массой тела 180 – 220 г на хлоридкальциевой [10] и аконитиновой [11] моделях аритмий.

Синтезированные соли N-ПА и препарат сравнения аймалин для инъекций (Гилуритмал, Германия) вводили внутривенно в дозах 1/150, 1/100, 1/75, 1/50, 1/25 и 1/10 от ЛД₅₀ за 2 мин до аритмогена. Каждую дозу испытывали на 5 – 6 животных. Выраженность антиаритмического действия оценивали по способности

Острая токсичность и антиаритмическая активность солей N(4)-пропилаймалиния

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Хлоридкальциевая аритмия		Аконитиновая аритмия	
		ЭД ₅₀ , мг/кг	АИ(ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀)	ЭД ₅₀ , мг/кг	АИ(ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀)
Аймалин (I)	138,0 (131,5 – 144,9)	5,30 (3,72 – 7,55)	26,0	3,40 (3,00 – 3,80)	40,6
IVa	30,5 (29,3 – 31,7)	0,75 (0,55 – 1,03)	40,7	0,52 (0,49 – 0,62)	58,7
IVб	32,5 (30,8 – 34,2)	0,85 (0,60 – 1,20)	38,2	0,54 (0,50 – 0,58)	60,2
IVв	37,5 (35,6 – 39,4)	0,90 (0,64 – 1,29)	41,7	0,55 (0,52 – 0,58)	68,2
IVг	42,4 (40,0 – 44,8)	0,95 (0,70 – 1,28)	44,6	0,64 (0,60 – 0,68)	66,3
IVд	45,2 (42,6 – 47,8)	1,00 (0,72 – 1,40)	45,2	0,74 (0,70 – 0,78)	61,1
IVж	32,2 (29,9 – 34,5)	1,10 (0,82 – 1,49)	29,3	0,63 (0,59 – 0,67)	51,2
IVз	34,3 (32,3 – 36,3)	1,05 (0,78 – 1,42)	32,7	0,61 (0,56 – 0,66)	56,2

изучаемых соединений полностью предупреждать наступление аритмии, удлинять латентный период возникновения аритмии, укорачивать длительность аритмии и снижать частоту эктопических сокращений. Величины LD_{50} и ED_{50} (доза, предотвращающая развитие летальной хлоридкальциевой фибрилляции желудочков или возникновение аконитиновой аритмии у 50 % животных) рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона в модификации Рота [12] при $P = 0,05$. О терапевтической широте судили по величине антиаритмического индекса (АИ), рассчитанного как LD_{50}/ED_{50} .

При внутривенном введении кальция хлорида в дозе 250 мг/кг все животные контрольной группы ($n = 10$) погибают в среднем через 37 ± 8 с на фоне трепетания и фибрилляции желудочков с последующей асистолией. Аймалин при профилактическом введении обеспечивает предупреждение фибрилляции желудочков у всех животных в дозе 10 мг/кг ($1/14$ от LD_{50}). Синтезированные соединения оказывают аналогичный эффект в дозах, составляющих в среднем $1/25$ от LD_{50} , и в целом по активности превосходят аймалин (табл. 2).

При внутривенном введении аконитина нитрата в дозе 20 мкг/кг животным контрольной группы ($n = 10$) развитие политопной желудочковой экстрасистолии наблюдают через 1 – 3 мин. При этом у 60 % животных нормализацию ритма отмечают к 53 ± 6 -й мин после введения аритмогена, остальные животные погибают в различное время на фоне прогрессирующей аритмии. Профилактическое введение синтезированных соединений и препарата сравнения в низких дозах ($1/150 - 1/100$ от LD_{50}) приводит к достоверному удлинению латентного периода наступления аритмии и сокращению ее продолжительности по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Введение более

высоких доз ($1/75 - 1/35$ от LD_{50}) полностью предупреждает развитие аритмии. При этом изученные соли N-ПА превосходят аймалин по активности и терапевтической широте (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что все синтезированные соли N-ПА обладают высокой противоритмической активностью, превышающей таковую у препарата сравнения аймалина, причем наибольшей терапевтической широтой обладают соли с анионами, образованными алифатическими поликарбонowymi кислотами. Эти же соединения (IVв, IVг, IVд) имеют наиболее высокую водорастворимость и могут быть рассмотрены как перспективные субстанции для создания инъекционного лекарственного препарата для экстренной терапии угрожающих жизни аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Метелица, *Справочник кардиолога по клинической фармакологии*, Е. И. Чазов (ред.), 2-е изд., Медицина, Москва (1987).
2. J. Keck, *Z. Naturforsch.*, **18**(3), 177 – 179 (1963).
3. С. А. Минина, Я. В. Костин, Е. М. Сергеева и др., *Хим.-фарм.журн.*, **18**(3), 16 – 19 (1994).
4. А. Т. Trompler, В. G. Woodcock, W. D. Bussmann, *Arzneim.-Forsch.*, **33**(1), 436 – 439 (1983).
5. А. В. Шпектор, В. А. Горшков, В. И. Мамаев, *Кардиол.*, № 9, 103 – 105 (1986).
6. С. А. Минина, Я. В. Костин, Э. И. Генденштейн и др., *Хим.-фарм.журн.*, **21**(5), 559 – 561 (1987).
7. Патент ФРГ 1196207; *Chem. Abstr.*, **63**, 10009d (1965).
8. Н. Iven, *Arzneim.-Forsch.*, **27**(10), 1875 – 1879 (1977).
9. С. А. Минина, Е. И. Молохова, М. Д. Павловская, *Хим.-фарм.журн.*, **20**(9), 1120 – 1123 (1986).
10. М. R. Malinov, F. F. Batli, В. Malamud, *Am. J. Physiol.*, **175**(1), 8 – 10 (1953).
11. З. Н. Веденева, *Фармакол. и токсикол.*, **18**(5), 3 – 8 (1955).
12. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).

Поступила 25.01.2001