

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**АНТИАРИТМИКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ КЛАССА  
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОВ**  
**NEW GENERATION ANTIARRHYTHMIC REMEDIES  
OF THE FUNCTIONALLY SUBSTITUTED AMINES CLASS**

**Е.Я. Борисова<sup>1</sup>, Д.М. Зверев<sup>1</sup>, Г.А. Фомичева<sup>2</sup>, Е.Ю. Афанасьева<sup>2</sup>,  
Н.Ю. Борисова<sup>1</sup>, Е.В. Арзамасцев<sup>2</sup>, М.И. Черкашин<sup>3</sup>**

**E.Ya. Borisova<sup>1</sup>, D.M. Zverev<sup>1</sup>, G.A. Fomicheva<sup>2</sup>, E.Yu. Afanas'eva<sup>2</sup>,  
N.Yu. Borisova<sup>1</sup>, E.V. Arzamastsev<sup>2</sup>, M.I. Cherkashin<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

<sup>2</sup> ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития, Москва

<sup>3</sup> Институт химической физики им. Н.Н. Семенова, Москва

<sup>1</sup> M.V.Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federation State Institution «Institute of Experimental Cardiology of Russia of the Research-and-Production Complex» at Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.N.Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** полифункциональные амины, антиаритмические препараты, синтез

**KEY WORDS:** polyfunctional amines, antiarrhythmic drugs, synthesis

**РЕЗЮМЕ:** Представлены результаты исследования по синтезу и выяснению взаимосвязи между строением, некоторыми физико-химическими характеристиками и биологическим действием замещенных аминов. Показано, что полученные при направленном синтезе гетеролифатические и алициклические аминокислоты, аминоэфиры и аминоамиды являются малотоксичными веществами и обладают выраженными антиаритмическими, местноанестезирующими и анальгетическими свойствами, не уступающими, а в ряде случаев и превосходящими по активности известные средства, применяющиеся в медицинской практике. При исследовании мутагенных свойств наиболее активных по антиаритмическому действию соединений установлено, что они в испытанных концентрациях и дозах не обладают мутагенными свойствами в тесте Эймса и ДНК-повреждающим действием в SOS-хромотесте и, следовательно, не являются потенциальными канцерогенами. Выявленные в результате проведенных исследований соединения, обладающие выраженными антиаритмическими свойствами и высокими антиаритмическими индексами ( $LD_{50}/ED_{50}$ ), с амиодароноподобным механизмом действия представляют большой практический интерес для разработки на их основе новых лекарственных средств

для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

**ABSTRACT:** Some results on synthesis and finding out the correlation between structure, some physical/chemical features and biological action of substituted amines are presented. The heteroaliphatic and acyclic aminoalcohols, aminoethers and aminoamides demonstrated to be low toxicity substances with antiarrhythmic, local anaesthetic, analgesic properties of highly competitive and many times more active than the antiarrhythmics currently used in medical practice. Mutagenic study of the compounds with the strongest antiarrhythmic action has shown that the studied concentrations and doses have no mutagenic effects in Ames test and no DNA-decomposing action in SOS-chromotest. Hence, these substances are not potential carcinogens. The study resulted in synthesis of substances with amiodarone-like mechanism of action, significant antiarrhythmic properties and high antiarrhythmic indexes ( $LD_{50}/ED_{50}$ ). These substances are of high practical interest in view of the development of new medications for prevention and treatment of cardiac rhythm disturbances.

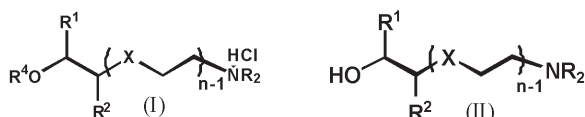
## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма — одно из наиболее частых и тяжелых осложнений различных сердечно-сосудистых заболеваний — ишемической болезни сердца, миокардита, ревматических пороков, кардиомиопатии, гипертонической болезни и др. Аритмия и фибрилляция желудочков наблюдаются в 94% случаев у больных с инфарктом миокарда, и, как правило, являются непосредственной причиной смерти (Сметнев и др., 1995). Многообразие форм аритмий, их большая распространенность, опасность для жизни — основные причины, заставляющие создавать новые, более эффективные и безопасные лекарственные средства для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Несмотря на то что в последние годы для лечения больных с аритмиями стали широко использоваться хирургические методы и имплантация различных технических устройств для электроимпульсной терапии, по-прежнему основным методом предупреждения и лечения нарушений ритма сердца остается фармакотерапия (Абдалла и др., 1990). Однако ее возможности ограничиваются рядом нежелательных побочных эффектов, характерных для большинства антиаритмиков. Отрицательное инотропное и дромотропное действие, характерное для антиаритмических препаратов, может быть причиной развития явлений сердечной недостаточности, а в 10% случаев и аритмогенного действия.

В этой связи разработка эффективной терапии нарушений сердечного ритма и поиск новых лекарственных препаратов с высокой антиаритмической активностью, лишенных нежелательных побочных эффектов, являются одной из самых актуальных проблем, стоящих перед химиками-синтетиками и фармакологами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осуществлен с хорошими выходами направленный препаративный синтез функционально замещенных аминов (I) и (II) с различными заместителями в фармакофорных группах и основной цепи.



В основу способа получения объектов исследования положены реакции аминирования галогенсодержащих соединений вторичными ациклическими и циклическими аминами, а также стереоселективного раскрытия окиси циклогексена аминспиртами, аминами и этилендиаминами (Зверев и др., 2008) с последующим ацилированием

образующихся продуктов хлорангидридами кислот (Зверев и др., 2007).

Структура полученных соединений подтверждена методами ИК-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопии, а чистота — данными элементного анализа.

Эксперименты по изучению биологического действия проведены на мышах линии BALB/c (самцы и самки, масса тела 18—20 г), крысах Wistar (самцы и самки, масса тела 180—240 г) и кроликах Шиншилла (самцы и самки, масса тела 2,5—3,5 кг). Все манипуляции, причиняющие боль животным, за исключением исследования показателей острой токсичности, проводили под наркозом (уретан, внутривенно (в/в) в дозе 850 мг/кг).

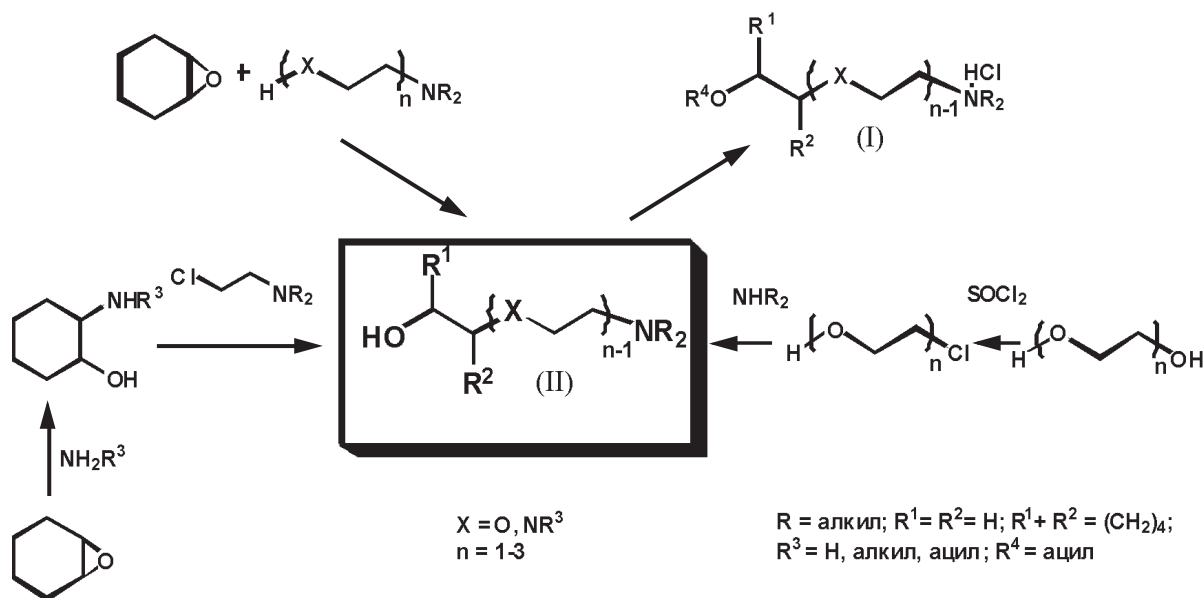
Исследованию антиаритмических свойств впервые синтезированных N-замещенных аминоэфиров предшествовало изучение их острой токсичности на мышах (самцы и самки, масса тела 18—20 г) при в/б введении.

В дальнейшем антиаритмические свойства отобранных наиболее активных соединений изучали при их введении в нескольких дозах. При этом оценку антиаритмического действия изучаемых соединений и препаратов сравнения проводили по антиаритмическому индексу ( $\text{ЛД}_{50}/\text{ЕД}_{50}$ ) и индексу Шнейдера—Брокка ( $\text{ЛД}_{10}/\text{ЕД}_{90}$ ). Эффективные дозы ( $\text{ЕД}_{50}$ ,  $\text{ЕД}_{90}$ ) устанавливали методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу.

При проведении углубленного исследования эффективности антиаритмического действия наиболее активных из изучаемых веществ использовали различные дозы, способы введения (внутреннее (в/в) и внутривенное (в/ж)) и режимы их введения (профилактически и с лечебной целью) как на уже применявшейся при скрининге аконитиновой модели аритмии у крыс, так и на моделях нарушения сердечного ритма, вызванных хлористым барием (6 мг/кг в/в, кролики и 25 мг/кг, крысы), хлористым кальцием в дозах 200—250 мг/кг (в/в, крысы). При этом, так же как и при скрининге, использовали препараты сравнения — известные антиаритмики, хорошо зарекомендовавшие себя в клинике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К началу настоящих исследований соединения (I) и (II) были мало изучены. Проведена серия работ по синтезу и выяснению взаимосвязи между строением, некоторыми физико-химическими характеристиками и биологическим действием функционально замещенных аминов (I) и (II) с различными заместителями, а также исследованы функционально замещенные амины с переменной длиной гетеролифатической цепи ( $n = 1-3$ ) между функциональными группами.



Варьирование длины, введение гетероатома и заместителей в алифатическую цепь приводило к изменениям физико-химических характеристик и биологического действия объектов исследования. Очевидно, что всякое изменение конформации молекулы влияет на ее способность всасываться, проходить через мембрану, взаимодействовать с ферментами и рецепторами клетки. Для каждого метода синтеза определены границы применимости и оптимальные условия проведения, что позволяет получать практически любые соединения указанной структуры (I) и (II) в виде гидрохлоридов из промышленного сырья и делает новый класс функционально замещенных аминов доступным для исследований.

Анализ полученных данных показал, что отличия в антиаритмической активности изучаемых веществ и препаратов сравнения на модели аконитиновой аритмии являются не только количественными, но и качественными. Так, при использовании средней эффективной или значительно ее превышающих доз лидокаина отмечалась кратковременность его антиаритмического действия и было характерным возобновление аритмии, в связи с чем необходимо было повторное введение лидокаина для устранения развившейся вновь аритмии. В то же время при назначении исследуемых функционально замещенных аминов подобных эффектов не отмечалось.

Среднюю эффективную дозу ( $ED_{50}$ ), снимающую аритмию у 50% животных, вычисляли методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона на основании испытанных доз при изучении антиаритмических свойств соединений.

В результате проведенного скрининга выделено несколько соединений, показавших выраженный антиаритмический эффект.

Наиболее высокую антиаритмическую активность проявило соединение, вызывающее антиаритмический эффект в дозе 0,1 мг/кг. Его терапевтический индекс составил 9800, что превосходило таковой амиодарона в 148 раз, нибентана в 67 раз, пропраналола в 350 раз, лидокаина в 612 раз. Высокую антиаритмическую активность показали также соединения, антиаритмический индекс которых составил 6000 при  $ED_{50} = 0,1$  мг/кг и 5133 при  $ED_{50} = 0,5$  мг/кг соответственно. Среди синтезированных веществ следует отметить соединение, проявляющее антиаритмический эффект с наименьшим значением  $ED_{50} = 0,06$  мг/кг (менее 1/5000 ЛД<sub>50</sub> для мышей при в/б введении). Учитывая результаты первичной оценки антиаритмических свойств, указанные выше соединения были более детально изучены на других видах нарушения сердечного ритма у лабораторных животных.

Внутривенное введение хлорида бария в дозе 25 мг/кг наркотизированным уретаном (850 мг/кг) крысам линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180–240 г) вызывает политопную желудочковую аритмию, обусловленную нарушением автоматизма сердца за счет удлинения потенциала действия, снижения выхода ионов калия, активизации водителя ритма и характеризующуюся тахикардией и желудочковой экстрасистолой (Malinow, 1953; Львов, 1973).

При этом у большинства животных наблюдались трепетание и фибрилляция желудочков, заканчивающаяся гибелью животных в 85% случаев. Нарушения ритма сердечной деятельности возникали через 10–15 с после введения бария хлорида, и, по данным электрокардиографических наблюдений, если не появлялись трепетание и фибрилляция желудочков, аритмия продолжалась в течение  $42,7 \pm 5,2$  мин, после чего отмечалось восста-

новление синусового ритма. Исследуемые соединения и эталонные лекарственные препараты из группы антиаритмиков вводили в/в за 1—3 мин до введения хлорида бария.

В опытах на интактных кроликах после записи фоновой ЭКГ во II стандартном отведении животным в/в медленно (в течение 20 с) вводили раствор бария хлорида в дозе 6 мг/кг. Вызванное нарушение ритма сердечных сокращений было сходным с аритмиями у крыс после введения  $\text{BaCl}_2$  в дозах 20—25 мг/кг. Однако электрокардиографическая картина нарушений ритма сердечных сокращений у кроликов под влиянием бария хлорида в дозе 6 мг/кг характеризовалась более легким течением, и отмечалось снижение процента животных с фибрилляцией желудочков до 20. Через 2 мин после введения аритмогена на фоне развившейся аритмии вводили в/в исследуемые вещества и препараты сравнения. Эффективность антиаритмического действия веществ оценивали по длительности аритмии и проценту животных, у которых ритм полностью восстанавливался.

Проведенные исследования показали, что указанные соединения в дозе 1/10 от ЛД<sub>50</sub> (для мышей при в/в введении) при однократном внутривенном введении в 100% случаев предотвращали гибель наркотизированных крыс от развившихся под влиянием  $\text{BaCl}_2$  не совместимых с жизнью тяжелых нарушений сердечного ритма. При уменьшении дозы до 1 мг/кг выраженная антиаритмическая активность сохранялась.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности антиаритмического действия изучаемых соединений при профилактическом и лечебном назначении при нарушениях сердечного ритма у интактных кроликов, вызванных хлоридом бария.

Хлоридкальциевая аритмия является одним из наиболее тяжелых и трудно поддающихся лечению антиаритмическими средствами моделей нарушения сердечной деятельности.  $\text{CaCl}_2$  вызывает деполяризацию кардиомиоцитов, способствуя образованию множества эктопических очагов автоматии, и на фоне частичной деполяризации и гиперкальциемии возможен переход проведения с  $\text{Na}^+$  на  $\text{Ca}^{2+}$  электрогенез с существенным замедлением скорости проведения импульса и образования микро «re-entry», что, по-видимому, и обуславливает фибрилляцию желудочков (Гренадер, 1987).

Хлоридкальциевую аритмию у наркотизированных уретаном (850 мг/кг) крыс Wistar (самцы, масса тела 180—200 г) вызывали в/в введением  $\text{CaCl}_2$  в дозах 200—250 мг/кг.

При этом отмечались нарушения сердечного ритма двух типов. У 80% подопытных животных в течение 0,5—1,0 мин возникала фибрилляция желудочков, приводящая к их гибели. У 20% животных возникала желудочковая экстрасистолия в сочета-

нии с синусовой брадикардией и блокадой атрио-вентрикулярного проведения с последующим появлением коротких периодов желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. У части этих животных примерно через 30 мин после введения аритмогена спонтанно восстанавливался нормальный синусовый ритм, и они выживали. Исследуемые соединения при профилактическом внутривенном введении вводили в дозировке 1/10 от ЛД<sub>50</sub>, и препарат сравнения вводили в/в за 2—3 мин до хлорида кальция. При использовании данной модели нарушения ритма антиаритмическую активность изучаемых соединений оценивали по частоте возникновения фибрилляции и выживаемости крыс в опытной и контрольной группах. При отсутствии эффекта дозы исследуемых соединений увеличивали. Начало аритмии, ее тяжесть и исход регистрировали электрокардиографически во II стандартном отведении. В качестве препарата сравнения был использован верапамил в дозах 1,0; 3,0 и 4,5 мг/кг.

Исследование эффективности верапамила в условиях хлоридкальциевой аритмии показало, что его внутривенное профилактическое введение в дозе 1,0 мг/кг (1/10 от ЛД<sub>50</sub> для мышей при в/в введении) не предотвращало гибель животных от фибрилляции желудочков. Увеличение дозы препарата до 4,5 мг/кг или снижение аритмогенной дозы хлорида кальция с 250 до 200 мг/кг повышало выживаемость животных. Однако в/в введение верапамила в высоких дозах сопровождалось выраженной брадикардией и атриоventрикулярной блокадой.

Анализ полученных данных показал, что верапамил (эталонный препарат) предотвращает гибель животных на хлоридкальциевой модели аритмии только при применении его в высоких дозах, которые могут оказывать проаритмогенное действие (т.е. сами вызывают аритмию). Исследованные соединения обладают антиаритмическим действием без побочного проаритмогенного эффекта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые полученные при направленном синтезе аминокислоты и аминокислоты являются малотоксичными веществами и обладают выраженными антиаритмическими свойствами, не уступающими, а в ряде случаев и превосходящими (на несколько порядков) по активности известные антиаритмические средства, применяющиеся в медицинской практике. Детально отработаны условия получения соединений такого типа из доступного сырья.

При этом наиболее активные аминокислоты (I) обладают преимущественно свойствами антиаритмиков I, III и IV классов. Соединения малотоксичны при различных способах введения лабораторным животным, обладают рядом фармакологических свойств и большой широтой антиаритмического действия, превосходят по терапевтическому

индексу ряд известных антиаритмиков и не обладают мутагенными свойствами, ДНК-повреждающим действием и перспективны для разработки на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Отобраны соединения наиболее перспективные для создания лекарственного средства неотложной терапии при желудочковых аритмиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

*Абдалла А., Мазур Н.А., Шестакова Н.В., Сумароков А.Б.* Аритмогенное действие антиаритмических средств: частота, возможные механизмы и врачебная тактика // Кардиология. 1990. Т. 30, № 1. С. 95—100.

*Зверев Д.М., Борисова Н.Ю., Ву Хон Шон, Борисова Е.Я., Колобова Т.П.* Разработка методов синтеза аминокислотогесанолов гетераолифатического ряда // Тез. докл. II Междунар. науч. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии». Астрахань, 2008.

*Зверев Д.М., Канишина Ю.Н., Борисова Е.Я., Арзамасцев Е.В.* Разработка методов синтеза и изучение антиаритмической активности аминоэфиров оксиэтиленового ряда // Тез. докл. II Научно-техническая конференция молодых ученых «Научно-технические технологии». М., 2007.

*Сметнев А.С., Жаринов О.И., Чубучный В.Н.* Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти // Кардиология. 1995. Т. 35, № 4. С. 49—52.