

СИНТЕЗ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЛИДОКАИНА С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е. С. Долгова, Л. А. Михеева

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Поступила в редакцию 19.02.2019 г.

Аннотация. Аритмия (нарушение ритма сердца) - распространенная патология (15-25%) в практике кардиолога. В медицине лидокаин используют в качестве антиаритмического препарата в сердечно-сосудистой практике. Он является препаратом выбора для лечения желудочковых аритмий при инфаркте миокарда.

Инфаркт миокарда – очаг ишемического некроза сердечной мышцы, развивающийся в результате острого нарушения коронарного кровообращения. После него может развиваться желудочковая аритмия, которая может привести к внезапной смерти больного.

В последние годы наблюдается отсутствие эффекта от лидокаина, а увеличении дозы препарата может привести к передозировке, которая проявляется снижением артериального давления, урежением пульса, нарушением сердечного ритма и в тяжелом случае - остановкой сердца. При внутривенном введении действует сразу, но кратковременно. В связи с этими причинами прибегают к замене лидокаина другими антиаритмическими препаратами, например β -адреноблокаторами [1]. Это явилось предпосылкой для синтеза новых эффективных производных 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида с аминокислотами.

Аминокислоты и их производные относительно давно, широко и достаточно эффективно применяются в медицинской практике в виде самостоятельных лекарственных средств или в качестве компонентов комплексных лекарственных препаратов [2].

Синтез новых лекарственных средств на основе лидокаина был проведен ранее [2, 3, 4]. Нами сделана попытка модифицировать молекулу лидокаина фрагментами аминокислот, с целью получения более эффективных, длительно действующих и менее токсичных антиаритмических препаратов. Выбор использованных аминокислот был определен, исходя из их фармакологических свойств. Метионин оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на миокард. Таурин, проявляя антиоксидантное действие, нормализует функции автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости ишемизированного миокарда, оказывает противоаритмическую и антиангинальную активность у больных ишемической болезнью сердца [5]. Глутаминовая кислота служит предшественником при синтезе биологически активных соединений, регулирует углеводный и холестеринный обмен, повышает устойчивость организма к гипоксии. Способна поддерживать функцию миокарда при операции на нем в послеоперационный период.

Цель работы заключается в синтезе новых производных 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида с аминокислотами.

Ключевые слова: лидокаин, метионин, таурин, глутаминовая кислота, синтез, ИК-спектр.

Аритмия (нарушение ритма сердца) - распространенная патология (15-25%) в практике кардиолога. Она угрожает не только здоровью, но, в некоторых случаях, и жизни пациента. Известно, что 10% больных, выживших после острого инфаркта миокарда, умирают в течение года. Основными факторами высокого риска внезап-

ной смерти после инфаркта миокарда являются желудочковые аритмии и сердечная недостаточность [6].

Препаратом выбора для лечения желудочковых аритмий при инфаркте миокарда по-прежнему остается лидокаин, который вводят внутривенно. Однако в последние годы чаще происходит отсутствие эффекта при его введении и прибегают к замене препарата [7].

Синтез новых лекарственных средств на основе лидокаина был проведен ранее [2, 3, 4, 8, 9]. Нами сделана попытка модифицировать молекулу лидокаина с помощью аминокислот с целью получения новых, более эффективных лекарственных препаратов.

Аминокислоты широко применяются в медицинской практике [10, 11]. В первую очередь это относится к таким аминокислотам как метионин, гистидин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты. В последние годы список аминокислот – лекарственных препаратов – существенно расширился. В него входят аргинин, ароматические аминокислоты, цистеин и некоторые другие [12].

Метионин защищает организм при отравлении бактериальными эндотоксинами и некоторыми другими ядами, в связи с этим используется для защиты организма от токсикантов окружающей среды. Обладает радиопротекторным свойством. [12]

Эта аминокислота влияет на миокард подопытных животных. При перфузии метионином на фоне угнетения сердечной деятельности, вызванного предварительным введением смеси адренолитиков, наблюдаются выраженные и стабильные положительные инотропные и хронотропные реакции сердца: восстанавливается амплитуда сокращений, их частота, устраняются аритмии.

Метионин является основным поставщиком сульфур, предотвращающего расстройство в формировании ногтей, кожи и волос, способствует понижению уровня холестерина; участвует в выводе тяжелых металлов из организма [12, 13].

Таурин нормализует функции автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости ишемизированного миокарда. Предупреждает и купирует желудочковые аритмии вызванные фармакологическими аритмогенами, ишемией, реперфузией. Он улучшает инотропную функцию сердца у больных ИБС и проявляет антиангинальную и противоаритмическую активность [5, 14].

Глутаминовая кислота служит предшественником при синтезе биологически активных соединений, непосредственно или обеспечивая синтез незаменимых аминокислот. Входит в состав витамина фолиевой кислоты, глутатиона. При декарбоксилировании глутаминой кислоты образуется γ -аминомасляная кислота, играющая важную роль в метаболизме усиливающая, в частности, процессы торможения [14, 15, 16]. Она регулирует липидный и холестеринный обмены. Участвует в синтезе других аминокислот, АТФ, мочевины,

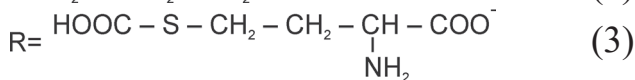
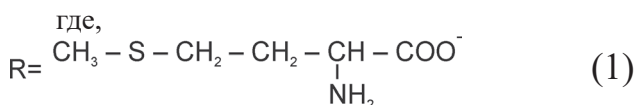
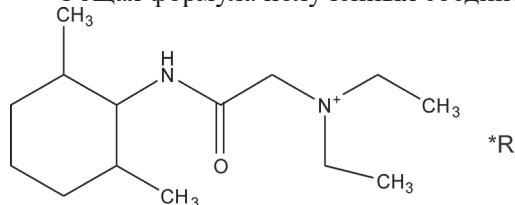
способствует переносу и поддержанию необходимой концентрации K^+ в мозге, повышает устойчивость организма к гипоксии, служит связующим звеном между обменом углеводов и нуклеиновых кислот, нормализует содержание показателей гликолиза в крови и тканях [16, 17, 18].

Выбор использованных аминокислот был определен, исходя из их фармакологических свойств.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА И ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Синтез новых соединений осуществляли путем взаимодействия 2,6-диметилфенил-2-диэтиламиноацетамида с точно рассчитанным количеством аминокислот: метионин (1), таурин (2) и глутаминовая кислота (3) в соотношении 1:1 и 1:1,5.

Общая формула полученных соединений:



Состав и чистота полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и хроматографии в тонком слое сорбента. Данные элементного анализа всех соединений подтверждены наличием в ИК-спектрах полос поглощения соответствующих функциональных групп [19, 20]. ИК-спектры соединений получены на спектрометре Perkin-Elmer в таблетках бромида калия.

Все синтезированные соединения являются кристаллическими веществами от белого до серовато-белого цвета с выходом от 26.5% до 90.7% , хорошо растворимые в воде и этиловом спирте, плохо растворимые в неполярных растворителях: эфире, гексане, гептане.

2-амино-4-метилтио-бутаноат-2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамид (1).

В трехгорлую колбу снабженную мешалкой, термометром и холодильником помещают 0.2 г 2,6-диметилфенил-2-диэтиламиноацетамида гидрохлорид, 0.4 мл гидроксида натрия и вносят

0.11 г 2-амино-4-метилтио-бутановой кислоты. Реакционную массу перемешивают при 70°C в течение 40 минут. За 10 мин до окончания процесса добавляют 3 мл этилового спирта. Из полученного раствора отгоняют растворитель и досушивают полученное вещество на воздухе. В соотношении 1: 1 получают 0.075 г (26.5%). Вещество белого цвета.

В соотношении 1: 1.5 получают 0.2398 г (63.44%) аналогично 1 из 0.2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0.22 г 2-амино-4-метилтио-бутановой кислоты. Общая формула полученного соединения $C_{19}H_{32}N_3O_3S$, вещество белого цвета. Валентные колебания C-C кольцо 1610, 1500 cm^{-1} , валентные колебания ароматических C-H групп 3060, 3030 cm^{-1} . ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3200 (NH), 2480 (N^+), 1702 (C=O), 720 (C-S). Т пл. 86-90°C.

2-аминоэтансульфонат - 2-диэтиламино-2,6- диметилфенилацетамид (2).

В соотношении 1: 1 получают 0.2420 г (90.67%) аналогично 1 из 0.2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0.093 г 2-аминоэтансульфоновой кислоты. Вещество молочно-белого цвета.

В соотношении 1: 1.5 получают 0.3562 г (61.39%) аналогично 1 из 0.2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0.185 г 2-аминоэтансульфоновой кислоты. Вещество белого цвета. Общая формула полученного соединения $C_{16}H_{28}N_3O_4S$. Валентные колебания C-C ароматического кольца 1501, 1455 cm^{-1} , валентные колебания C-H групп ароматического кольца 3100 - 3000 cm^{-1} . ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3290 (NH), 2490 (N^+), 1715 (C=O), 1320 ν_s (COO^-), 1150 (SO_3). Т пл. 138-140°C.

Глутамат - 2-диэтиламино-2,6- диметилфенилацетамид (3).

В соотношении 1: 1 получают 0.1269 г (45%) аналогично 1 из 0.2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0.1088 г 2-аминопентандиовой кислоты. Вещество белого цвета.

В соотношении 1: 1.5 получают 0.3 г (28.1%) аналогично 1 из 0.2 г 2-диэтиламино-2,6-диметилфенилацетамида и 0.1632 г 2-аминопентандиовой кислоты. Вещество серовато - белого цвета. Общая формула полученного соединения $C_{19}H_{30}N_3O_5$. Валентные колебания C-C ароматического кольца 1527 cm^{-1} , валентные колебания ароматических C-H групп 3020, 3060 cm^{-1} . ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1680 (C=O), 3300 (NH), 2490 (N^+), 1344 ν_s (COO^-). Т пл. 82-85°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные соединения можно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве антиаритмиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляутдин Р.Н. Фармакология. Москва, ГЭОТАР Мед, 2008, 273 с.
2. Долгова Е.С., Михеева Л.А., Шроль О.Ю. // Научный журнал «Austria-science» 2018. Т.1 . № 20. С. 69-73
3. Долгова Е.С., Михеева Л.А. // Евразийский союз ученых 2018. Т.1. №9 (54). С.68-71.
4. Долгова Е.С., Михеева Л.А. // "Получение новых лекарственных препаратов на основе лидокаина", современные наукоёмкие инновационные технологии: сборник статей Международной научно-практической конференции, 11 сентября 2018 г., Казань, 2018, с. 4-6.
5. Цезарь А. Е. Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1995. 21 с.
6. Романова Л. Н. // Лечащий Врач. 2003. №06. С. 39-41.
7. Шевченко Н.М. // В мире лекарств. 1999. Т.3. №1. С. 12-15.
8. Л.Н. Сернов, С.Я. Скачилова, Д.С. Блинов, В.В. Дружинина, Я.В. Костин, Е.В. Шилова. // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39, №7. С. 13-16.
9. Pharand C., Kluger J., O'Rangers E., et al. Lidocaine prophylaxis for fatal ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction. Hartford, 1995, vol.57, pp. 471 – 478.
10. Комов В.П., Шведова В.Н.. Биохимия : учеб. для вузов. Москва, Дрофа, 2004. 26 с.
11. Сыровая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А. и др. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. Харьков. Щедра Садиба плюс, 2014. Т.1, 5-7 с.
12. Джусупова К.А. // Приволжский научный вестник. 2016. №8. С.109-111.
13. Eds. C. Lubec, J.A. Rosental. Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine). New.York., Escom; 1992, pp. 85-96 .
14. Нефёдов Л.И., Климович И.И., Смирнов В. Ю. // "Механизмы реализации кардиопротекторного действия таурина: влияние на формирование фонда свободных аминокислот и их производных в миокарде", тезисы II республиканской конференции сердечно-сосудистых хирургов, 21-22 ноября 1996 г., Минск, 1996, с. 78-79.

15. Новокшанова А.Л. Биохимия для технологов. Москва, Юрайт, 2018, ч. 2, 335-336 с.

16. И.В. Стручкова, А.А. Брилкина. Аминокислоты. Нижний Новгород, Нижегородский госуниверситет, 2016, 25 с.

17. Справочник Видаль Лекарственные препараты в России. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/glutamic_acid__41063 (дата обращения 01.02.2019)

18. Лысыков Ю.А. Аминокислоты в питании человека. Москва, ГУ Институт питания РАМН, 2012, №2, 88-105 с.

19. . Васильев А. В, Гриненко Е. В., Щукин А. О. и др. Инфракрасная спектроскопия органических природных соединений. Санкт-Петербург, СПбГЛТА, 2007. 14-19 с.

20. Тарасевич Б.Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. Москва, МГУ; 2012, 28-29 с.

Ульяновский государственный университет

**Долгова Е. С., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии*

Ulyanovsk State University

**Dolgova E. S., Assistant Professor, Department of General and clinical pharmacology with the course of Microbiology*

Михеева Л. А., кандидат химических наук, доцент кафедры общей и биологической химии,

Mikheeva L. A., PhD., Associate Professor, Department of General and biological chemistry

SYNTHESIS OF ANTIARRHYTHMIC DRUG BASED ON LIDOCAINE IN ORDER TO OBTAIN A MORE EFFECTIVE DRUGS

E. S. Dolgova, L. A. Mikheeva

Ulyanovsk state University

Abstract. Arrhythmia (cardiac arrhythmia) is a common pathology (15-25%) in the practice of a cardiologist. In medicine, lidocaine is used as an antiarrhythmic drug in cardiovascular practice. It is the drug of choice for treating ventricular arrhythmias in myocardial infarction.

Myocardial infarction is a center of ischemic necrosis of the heart muscle, developing as a result of an acute violation of the coronary circulation. After it, ventricular arrhythmia may develop, which can lead to the sudden death of the patient.

In recent years, there has been a lack of effect on lidocaine, and an increase in the dose of the drug can lead to an overdose, which is manifested by a decrease in blood pressure, a decrease in pulse rate, a heart rhythm disorder, and in a severe case, cardiac arrest. When administered intravenously, it acts immediately, but briefly. For these reasons, lidocaine is replaced by other antiarrhythmic drugs, such as β -blockers [1]. This was a prerequisite for the synthesis of new effective derivatives of 2-diethylamino-2,6-dimethylphenylacetamide with amino acids.

Amino acids and their derivatives have been used for a long time, widely and effectively enough, in medical practice as independent drugs or as components of complex drugs [2]. Synthesis of new drugs based on lidocaine was carried out earlier [2, 3, 4].

We have attempted to modify the lidocaine molecule with amino acid fragments in order to produce more effective, long-lasting and less toxic antiarrhythmic drugs. The choice of amino acids used was determined on the basis of their pharmacological properties. Methionine has a positive inotropic and chronotropic effect on the myocardium. Taurine, showing an antioxidant effect, normalizes the functions of automatism, excitability, conductivity and contractility of ischemic myocardium, has antiarrhythmic and antianginal activity in patients with ischemic heart disease [5]. Glutamic acid serves as a precursor in the synthesis of biologically active compounds, regulates carbohydrate and cholesterol exchanges, increases the body's resistance to hypoxia. Able to maintain myocardial function during surgery on it in the postoperative period.

The aim of the work is to synthesize new derivatives of 2-diethylamino-2,6-dimethylphenyl acetamide with amino acids.

Keywords: lidokain, methionine, taurine, glutamic acid, synthesis, IR spectrum.

REFERENCES

1. Alyautdin R.N. *Farmakologiya*. Moskva, GEOTAR Med, 2008, 273 p.
2. Dolgova E.S., Mikheeva L.A., Shrol' O.Yu., *Nauchnyi zhurnal «Austria-science»*, 2018, Vol. 1 . № 20, pp. 69-73.
3. Dolgova E.S., Mikheeva L.A., *Evraziiskii soyuz uchenykh*, 2018, Vol. 1, №9 (54), pp.68-71.
4. Dolgova E.S., Mikheeva L.A. "Poluchenie novykh lekarstvennykh preparatov na osnove lidokaina", *Sovremennye naukoemkie innovatsionnye tekhnologii: sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi Conference*, Sentyabry 11, 2018, Kazan', 2018, pp. 4-6.
5. Tsezar' A. E. Diss. cand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 1995, 21 p.
6. Romanova L. N., *Lechashchii Vrach*, 2003, №06, pp. 39-41.
7. Shevchenko N.M., *V mire lekarstv*, 1999, Vol. 3, №1, pp. 12-15.
8. L.N. Sernov, S.Ya. Skachilova, D.S. Blinov, V.V. Druzhinina, Ya.V. Kostin, E.V. Shilova., *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2005, Vol. 39, №7, pp. 13-16.
9. Pharand C., Kluger J., O'Rangers E., et al. Lidocaine prophylaxis for fatal ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction. *Hartford*, 1995, vol.57, pp. 471 – 478.
10. Komov V.P., Shvedova V.N. *Biokhimiya : ucheb. dlya vuzov*. Moscow, Drofa, 2004, p. 26 .
11. Syrovaya A.O., Shapoval L.G., Makarov V.A. i dr. *Aminokisloty glazami khimikov, farmatsevtov, biologov*. Khar'kov, Shchedra Sadiba plyus, 2014, vol.1, pp. 5-7 .
12. Dzhusupova K.A., *Privolzhskii nauchnyi vestnik*, 2016, №8, pp. 109-111.
13. Eds. C. Lubec, J.A. Rosental. *Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine)*. New.York., Escom; 1992, pp. 85-96 .
14. Nefedov L.I., Klimovich I.I., Smirnov V. Yu. "Mekhanizmy realizatsii kardioprotekornogo deistviya taurina: vliyanie na formirovanie fonda svobodnykh aminokislot i ikh proizvodnykh v miokarde", *tezisy II respublikanskoii Conference serdechno-sosudistykh khirurgov*, Noyabrya 21-22 1996, Minsk, 1996, pp.78-79.
15. Novokshanova A.L. *Biokhimiya dlya tekhnologov*. Moscow, Yurait, 2018, pt. 2, 335-336 pp.
16. I.V. Struchkova, A.A. Brilkina. *Aminokisloty*. Nizhnii Novgorod, Nizhegorodskii gosuniversitet, 2016, 25 p.
17. *Spravochnik Vidal' Lekarstvennye preparaty v Rossii*. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/glutamic_acid_41063 (accessed 01 fevral' 2019).
18. Lysikov Yu.A. *Aminokisloty v pitanii cheloveka*, Moscow, GU Institut pitaniya RAMN, 2012, №2, 88-105 pp.
19. Vasil'ev A. V, Grinenko E. V., Shchukin A. O. i dr. *Infrakrasnaya spektroskopiya organicheskikh prirodnykh soedinenii*. Sankt-Peterburg, SPbGLTA, 2007. 14-19 pp.
20. Tarasevich B.N. *IK-spektry osnovnykh klassov organicheskikh soedinenii*. *Spravochnye materialy*. Moscow, MGU; 2012, 28-29 pp.