

## АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ АЦИЛГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Н.В. Колотова**, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, kolotova.nina49@mail.ru

**И.П. Рудакова**, доктор мед. наук, профессор кафедры физиологии ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, rudakova.i@list.ru

Исследована антиаритмическая активность и острая токсичность 11 соединений – гетериламида янтарной кислоты и ацилгидразидов 1,4-дикарбонных кислот. Антиаритмическое действие изучалось на половозрелых нелинейных белых мышах обоего пола массой от 18 до 24 г на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция. Эталонном сравнения был выбран препарат новокаинамид. Два соединения – 3-аминобензоилгидразид янтарной кислоты и 3-нитробензоилгидразид фталевой кислоты – проявили антиаритмический эффект, превосходящий активность эталона. Острую токсичность соединений определяли при внутривенном введении половозрелым нелинейным белым мышам обоего пола массой 18–25 г. Все соединения являются умеренно токсичными.

**Ключевые слова:** амид и гидразиды 1,4-дикарбонных кислот, антиаритмическая активность, острая токсичность

Антиаритмические препараты, широко применяемые при различных патологиях сердечно-сосудистой системы, имеют целый ряд противопоказаний из-за многочисленных побочных эффектов [1–4]. Это приводит к необходимости поиска новых соединений с высокой антиаритмической активностью и низкой токсичностью. Исследования антиаритмиче-


ского действия замещенных производных 1,4-дикарбонных кислот показали, что среди них выявлены соединения с антиаритмическим эффектом и менее токсичные [5–9].


**Целью** данной работы является поиск антиаритмической активности и определение острой токсичности для монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбонных кислот.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования антиаритмической активности и острой токсичности были взяты амид янтарной кислоты и гидразиды янтарной, малеиновой, цитраконовой, фталевой кислот, полученные на кафедре аналитической химии ПГФА по известным методикам [6], общей формулы:



где **X-Y:**  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ , 

**R:** ,  $\text{CH}_3\text{CONHNH}$ ,  $\text{CF}_3\text{CONHNH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CONHNH}$ ,  $2-\text{OHC}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $2-\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $3-\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $3-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$

Антиаритмическую активность соединений исследовали на кафедре физиологии ПГФА на половозрелых нелинейных белых мышах

обою пола массой от 18 до 24 г на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция (ОАО «Дальхимфарм», Россия) в дозе 280 мг/кг [10]. В качестве эталона использовали антиаритмический препарат новокаинамид (ОАО «Биохимик», г. Саранск), с действующим сроком годности, приобретенный в аптечной сети.

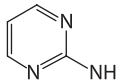



Исследуемые вещества вводили за 2 мин. до воспроизведения аритмии. Активность соединений оценивали по способности предупреждать смертельные расстройства ритма, вычисляя ЭД<sub>50</sub> [11]. Эффект сравнивали с за-

щитным действием новокаинамида, активность которого принимали за единицу.

Острую токсичность соединений определяли на кафедре физиологии ПГФА при внутривенном введении водных растворов половозрелым нелинейным белым мышам обою пола массой 18–25 г. Исследуемые вещества вводили внутривенно в 0,9% растворе хлорида натрия (ОАО «Дальхимфарм», Россия) из расчета 0,1 мл на 10 г массы в возрастающих дозах. В каждой группе учитывали количество погибших животных. Результаты обрабатывали методом определения средней летальной

Таблица

**АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ**

n/n	X-Y	R	ЛД50, мг/кг	ЭД50, мг/кг	Антиаритмический индекс	Относительная активность
1.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		355,0 (310,0÷400,0)	Не активно	–	–
2.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> CONHNH	293,0 (220,0÷300,0)	Не активно	–	–
3.	CH=CH	CH <sub>3</sub> CONHNH	564,0 (470,0÷670,0)	Не активно	–	–
4.		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	410,0 (350,0÷470,0)	Не активно	–	–
5.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	239,0 (190,0÷300,0)	<b>141,0</b> <b>(120,0÷170,0)</b>	<b>1,7</b>	<b>0,8</b>
6.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	258,0 (210,0÷320,0)	<b>73,0</b> <b>(53,0÷100,0)</b>	<b>3,5</b>	<b>1,7</b>
7.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	282,0 (240,0÷320,0)	Не активно	–	–
8.		3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	146,0 (110,0÷200,0)	<b>35,5</b> <b>(29,0÷42,0)</b>	<b>4,1</b>	<b>1,9</b>
9.	CH=C(CH <sub>3</sub> )	2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	129,0 (100,0÷160,0)	Не активно	–	–
10.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	355,0 (290,0÷420,0)	Не активно	–	–
11.		4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	293,0 (220,0÷300,0)	Не активно	–	–
Эталон		Новокаинамид	110,0 (100,0÷121,0)	52,0 (40,0÷67,5)	2,1	1,0

дозы и ее стандартной ошибки [11]. Оценку токсичности соединения проводили по величине средней смертельной дозы – ЛД<sub>50</sub> [12].

Для оценки широты фармакологического действия соединений в зависимости от величины показателей ЛД<sub>50</sub> и ЭД<sub>50</sub> определялись их антиаритмические индексы (АИ). Кроме того, было проведено их сравнение с новокаинамидом, для чего рассчитан показатель относительной активности. Результаты исследования приведены в таблице.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была исследована острая токсичность одного амида (соед. 1) и десяти гидразидов (соед. 2–11) 1,4-дикарбоновых кислот. Исследованные соединения проявили низкую токсичность. Их показатели ЛД<sub>50</sub> находятся в пределах от 129,0 мг/кг до 564,0 мг/кг. Наименее токсичное из них соединение 9 – 2-гидроксибензоилгидразид цитраконовой кислоты – оказалось в 5,1 раза безопаснее препарата сравнения – новокаинамида. Все эти соединения могут быть отнесены к веществам 3-го класса – умеренно токсичным.

Из 11 соединений, исследованных на наличие антиаритмического действия, три гидразида (соед. 5, 6 и 8) проявили активность. Их эффективные противоаритмические дозы находятся в пределах от 35,5 мг/кг до 141,0 мг/кг. Соединение 5 – 2-аминобензоилгидразид янтарной кислоты – по своему антиаритмическому действию несколько уступает эффекту новокаинамида, но менее токсично. Два соединения – 3-аминобензоилгидразид янтарной кислоты (соед. 6) и 3-нитритобензоилгидразид фталевой кислоты (соед. 8) – показали относительно высокий антиаритмический индекс – 3,5 и 4,1 соответственно. Таким образом, условная широта фармакологического действия этих веществ в 1,7–1,9 раза превосходит данный показатель препарата сравнения. Острая

токсичность соединений 6 и 8 ниже таковой новокаинамида. Перенос аминогруппы из положения 2 в бензольном кольце в положение 3 для гидразидов янтарной кислоты (соед. 5 и 6) приводит к усилению антиаритмического действия, а перенос аминогруппы в положение 4 приводит к потере активности [8].

Соединение 1–2-пиримидиламид янтарной кислоты – не проявляет антиаритмической активности. Нами было замечено, что пятичленные азотсодержащие гетериламиды 1,4-дикарбоновых кислот проявляют антиаритмический эффект [9], а шестичленные азотсодержащие амиды этих кислот не активны [8,9].

## ВЫВОДЫ

1. Из 10 ацилгидразидов 1,4-дикарбоновых кислот, подвергнутых фармакологическому скринингу, 2 соединения проявили антиаритмическую активность, превышающую действие препарата новокаинамид, и менее токсичны.
2. Все исследованные соединения являются умеренно токсичными.
3. Показана перспективность поиска веществ с антиаритмическим действием и умеренной токсичностью среди гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. – М.: Оверлей, 1995. – 224 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства, в 2 т. – М.: Новая волна, издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
3. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-2008, 2007. – 1456 с.
4. Руководство по кардиологии / Под ред. Коваленко В.Н. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.

5. Козьминых В.О., Сыропятов Б.Я. Замещенные амиды и гидразиды малеиновой кислоты. 3. Исследование антиагрегантной по отношению к тромбоцитам, антитромбиновой и антиаритмической активности солей бензилиден-, диарилметиленгидразидов и фениламида малеиновой кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 1993. – Т. 27. – №2. – С. 43–47.
6. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Замещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. 7. Синтез и биологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33. – №5. – С. 22–28.
7. Колотова Н.В., Старкова А.В., Чащина С.В. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2016. – №3(13). – С. 15–23.
8. Колотова Н.В., Рудакова И.П. Антиаритмическая активность монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №2(23). – С. 140–143.
9. Колотова Н.В., Рудакова И.П. Исследование антиаритмической активности некоторых производных 1,4-дикарбоновых кислот на модели хлоридкальциевой аритмии // Дневник науки. 2021. №10 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2021/10/chemistry/Kolotova\\_Rudakova.pdf](http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2021/10/chemistry/Kolotova_Rudakova.pdf).
10. Горбунова В.В., Горбунов Н.П. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоридкальциевой аритмии у мышей // Фармакология и токсикология. – 1983. – №3. – С. 48–50.
11. Прозоровский В.Б. и др. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. – 1978. – №4. – С. 497–502.
12. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – №3. – С. 32–34.

## ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY OF ACYLHYDRAZIDES OF 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

**N.V. Kolotova, I.P. Rudakova**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Ministry of Health, Perm, Russia*

*The antiarrhythmic activity and acute toxicity of 11 compounds – succinic acid heterylamide and acylhydrazides of 1,4-dicarboxylic acids were studied. The antiarrhythmic effect was studied on nonlinear white mice of both sexes, sexually mature, weighing from 18 to 24 g on a model of arrhythmia caused by intravenous administration of 3% calcium chloride solution. The drug novocainamide was chosen as the reference for comparison. Two compounds – 3-aminobenzoylhydrazide of succinic acid and 3-nitrobenzoylhydrazide of phthalic acid – showed an antiarrhythmic effect exceeding the activity of the standard. Acute toxicity of the compounds was determined by intravenous administration to non-linear white mice of both sexes, sexually mature, 18–25 g. All compounds are moderately toxic.*

**Keywords:** amides and hydrazides of 1,4-dicarboxylic acids, antiarrhythmic activity, acute toxicity