

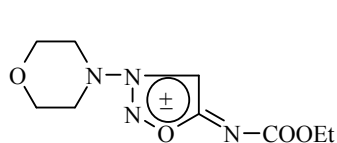
В. И. Левина, Н. Б. Григорьев, В. Г. Граник

ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СИДНОФЕН И СИДНОКАРБ
КАК ДОНОРЫ ОКСИДА АЗОТА

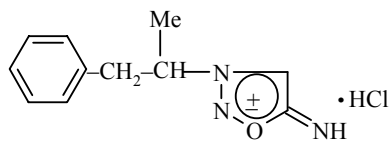
Для психотропных препаратов сиднофена и сиднокарба, являющихся производными сиднонимина, *in vitro* смоделирована метаболизационная цепочка антигипертензивного препарата молсидомина, также принадлежащего по структуре к производным сиднонимина. Показано, что, подобно молсидомину, сиднофен и сиднокарб гидролизуются до N-нитрозосоединений, которые при последующем окислении выделяют оксид азота NO, что может иметь отношение к фармакологическому действию исследованных препаратов.

Ключевые слова: нитропруссиданион, оксид азота NO, сиднокарб, сиднофен, гидролиз, детектирование полярографическое, окисление.

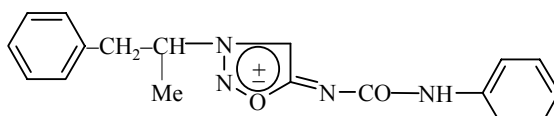
Среди производных сиднонимина найдено большое количество фармакологически активных веществ, из которых следует особо выделить лекарственные препараты – молсидомин, сиднофен и сиднокарб (мезокарб):



vj kcbj j vby

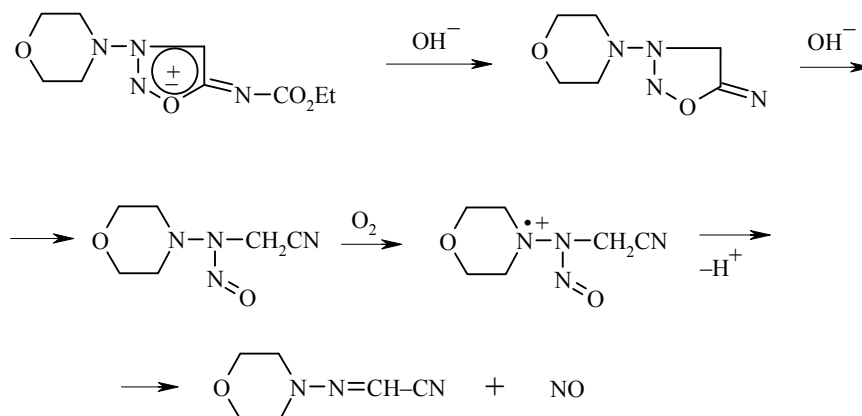


cbl yj a ty



cbl yj r fh,

Препарат молсидомин – эффективное антигипертензивное средство, фармакологическую активность которого в настоящее время непосредственно связывают [1] с его способностью высвобождать в условиях *in vivo* оксид азота. Такая способность NO выступать в качестве донора обусловлена гидролизом боковой цепи молсидомина, сопровождающегося декарбоксилированием, раскрытием в этих условиях сиднониминового цикла с образованием N-нитрозопроизводного. N-Нитрозосоединения, как известно [2], легко окисляются в организме, и конечным результатом этого процесса является высвобождение оксида азота. Указанная деградация молсидомина протекает по схеме:



Вазодилатирующая способность доноров NO хорошо известна [2], и не удивительно, что препарат, обладающий этим свойством, является антигипертензивным средством.

В этом плане нет прямых оснований предполагать такие свойства для сиднофена и сиднокарба, являющихся ярко выраженными психотропными препаратами [3]. С другой стороны, наличие сиднониминового фрагмента во всех трех соединениях и известные свойства сиднониминнов, связанные с их способностью в определенных условиях трансформироваться в N-нитрозосоединения, делают вполне разумным предположение о том, что и препараты сиднофен и сиднокарб могут выступать в качестве доноров NO. Несмотря на близкое структурное сходство, сиднофен и сиднокарб принадлежат к различным фармакологическим группам. Первый является достаточно сильным ингибитором моноаминоксидазы (MAO), что обуславливает его антидепрессивную активность. Сиднокарб – эффективный психостимулятор (значительно превосходящий в этом отношении сиднофен), оказывающий не прямое симпатомиметическое действие, в основном, вероятно, за счет ингибирования обратного захвата норадреналина. С другой стороны, известные нейромедиаторные свойства оксида азота отнюдь не исключают, что соединения, способные к его высвобождению в живом организме, могут обладать отчетливым психотропным действием. Способность указанных препаратов являться донорами NO изучали, применяя разработанную ранее методику, связанную с полярографическим определением нитропруссид-аниона, образующегося при взаимодействии высвобождающегося оксида азота с ферроцианид-анионом. Известно, что сиднонимины гладко гидролизуются в щелочной среде до N-нитрозосоединений [4, 5], причем кинетические характеристики процесса значительно различаются в зависимости от характера заместителя при эндоциклическом атоме азота сиднониминового ядра.

Гидролиз сиднофена (3-фенилизопропилсиднонимина) изучался нами в деаэрированных растворах полярографическим методом. Полученные результаты частично совпадают с данными [5] для 3-изопропилсиднонимина, однако гидролиз сиднофена по сравнению с 3-изопропилсиднониминном облегчен. Так, 3-изопропилсиднонимин абсолютно стабилен при pH 1–7, при pH 7.15–8.60 наблюдается равновесие 3-изопропилсиднонимина с N-нитрозо-3-изопропиламиноацетонитрилом. Гидролиз сиднофена в концентрированных растворах электролитов наблюдался нами при более низких pH (до pH 5); но уже при pH 8.2 сиднофен, в отличие от 3-изопро-

пилсидномина, гидролизуется нацело. В этих условиях потенциал полуволны $E_{1/2}$ для сиднофена составляет -0.87 В (нас. к. э.), а для N-нитрозо-N-фенилизопропиламиноацетонитрила -1.32 В (нас. к. э.).

В 0.1 М фосфатном буферном растворе с рН 8.2 для сиднофена и продукта его гидролиза значения $E_{1/2}$ составляют, соответственно, -0.87 и -1.32 В (нас. к. э.). Разность потенциалов полуволны для сиднофена и продукта гидролиза составляет 0.45 В, что близко к обычно наблюдаемой разности для N-замещенных сидномина и соответствующих N-нитрозоаминоацетонитрилов [4, 5], и, таким образом, продукт гидролиза сиднофена в условиях деаэрации при физиологических рН идентифицируется как N-нитрозо-N-фенилизопропиламиноацетонитрил, что соответствует схеме метаболизации молсидомина. Далее, проведение прогревания N-нитрозо-N-фенилизопропиламиноацетонитрила в анаэробных условиях с ферроцианидом калия при 80 °С как в щелочной, так и в кислой среде, показало, что отщепления NO от этого вещества в отсутствие окислителя не происходит. Дополнительное прогревание в присутствии феррицианида калия и дальнейшая обработка в соответствии с методикой, подробно описанной в [6, 7], обнаруживают практически количественное образование нитропруссид-аниона, что также соответствует схеме метаболизации молсидомина.

Установлено, что химическая деградация сиднокарба может быть сведена к той же схеме, если провести начальную стадию гидролиза в 0.1 н. серной кислоте. При этом отщепляется фенилкарбамоильный радикал, поскольку полярограмма, наряду с исходным сиднокарбом, фиксирует наличие в растворе сиднофена. В растворе 0.1 н. серной кислоты с 20% этанола для сиднокарба $E_{1/2} = -0.58$ В (нас. к. э.), для сиднофена $E_{1/2} = -0.90$ В (нас. к. э.). Даже в указанных жестких условиях реакция гидролиза сиднокарба протекает медленно: через 1.65 ч отношение концентраций сиднокарба и сиднофена в растворе составляет 1.85 , а через 6 ч – 0.35 .

Таким образом, для сиднофена и сиднокарба нами *in vitro* смоделирована метаболизационная цепочка молсидомина, хотя условия проведения отдельных стадий, в особенности первой, для этих препаратов различаются. Жесткость условий, необходимых для проведения указанных превращений *in vitro* для сиднофена и сиднокарба, не перечеркивает возможность их протекания *in vivo*, что следует из сопоставления соответствующих данных для молсидомина, и можно предполагать, что сиднофен и сиднокарб в условиях организма способны выделять NO, который может вносить вклад в фармакологическое действие данных препаратов. При этом нет оснований утверждать, что фармакологическая активность указанных препаратов связана в большей степени с высвобождением NO, чем с обычной схемой действия непрямым симпатомиметиков [3]. Для оценки вклада того или иного механизма психотропной активности сиднофена и сиднокарба требуются специальные фармакологические и биохимические исследования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полярнографические измерения на ртутном капельном электроде проводили согласно общепринятым методикам [8]. Определение выхода NO при окислении исследуемых веществ осуществляли по методике [6, 7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Bohn, K. Schonafinger, *J. Cardiovasc. Pharm.*, **14** (Suppl. II), 1 (1989).
2. В. Г. Граник, С. Ю. Рябова, Н. Б. Григорьев, *Успехи химии*, **65**, 792 (1997).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1993, **1**.
4. Л. Е. Холодов, Е. В. Борисов, В. Г. Яшунский, *ХГС*, 702 (1968).
5. В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов, Е. М. Переслени, *ЖОХ*, **33**, 3699 (1963).
6. В. И. Левина, Д. А. Григорьев, Н. Б. Григорьев, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 55 (1995).
7. В. И. Левина, А. В. Данилов, Н. Б. Григорьев, *Хим.-фарм. журн.*, № 4, 53 (1998).
8. С. Г. Майрановский, Я. П. Страдынь, В. Д. Безуглый, *Полярнография в органической химии*, Химия, Ленинград, 1975, 352.

Государственный научный центр РФ
"НИОПИК", Москва 103787
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 21.03.2000