

© Коллектив авторов, 2014

*А. М. Лихошерстов, С. А. Крыжановский, Г. В. Мокров, В. Н. Столярук,  
М. Б. Вититнова, И. Б. Цорин, Т. А. Гудашева*

## СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-[2-(1-АДАМАНТИЛАМИНО)-2-ОКСОЭТИЛ]-N-(АМИНОАЛКИЛ)АМИДОВ НИТРОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

ФГБУ "НИИ фармакологии им. В. В. Закусова" РАМН, Москва, Россия

Синтезирована новая химическая группа N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)амидов нитробензойных кислот, обладающих оригинальным спектром антиаритмической активности. Изучена связь между химическим строением полученных соединений и их действием. Наиболее активное соединение группы — гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид — отобрано в качестве потенциального препарата для подробных фармакологических и токсикологических исследований.

**Ключевые слова:** производные N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)амидов нитробензойных кислот; антиаритмическая активность; гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид; фармакологическое изучение.

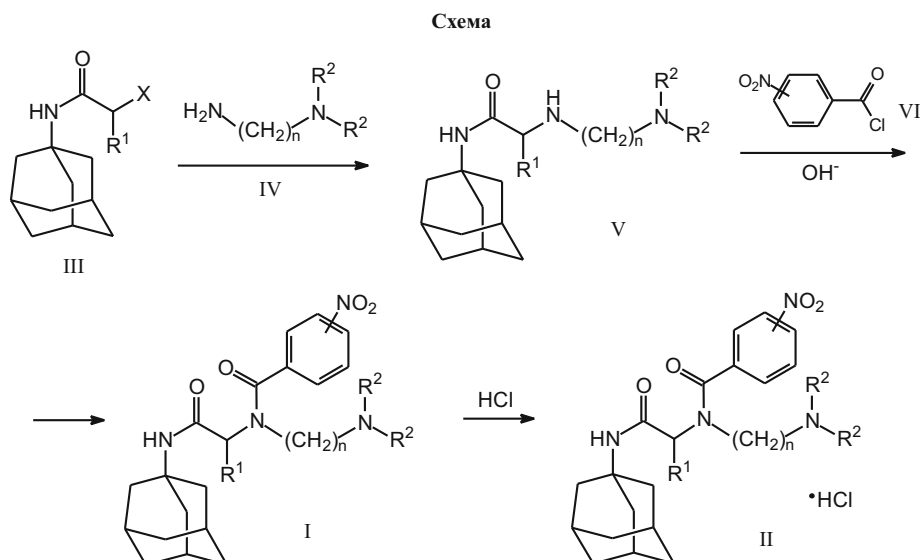
Проблема профилактики и лечения злокачественных нарушений сердечного ритма и, как следствие этого, снижения риска возникновения внезапной сердечной смерти, является одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед современной кардиофармакологией. Полагают, что для этой цели наиболее перспективным является использование лекарственных средств — антиаритмиков III класса по классификации Vaughan Williams, обладающих способностью увеличивать рефрактерный период кардиомиоцитов путем блокады трансмембранных потенциалзависимых K<sup>+</sup> каналов, встроенных в клеточную мембрану кардиомиоцитов предсердий и желудочков [1 – 3]. Однако классическим представителям антиаритмиков III класса — препаратам амиодарон и соталол — присущ широкий спектр побочных эффектов, в том числе и аритмогенность [4 – 6]. В настоящее время интенсивно проводятся исследования, посвященные поиску и внедрению в клиническую практику новых оригинальных антиаритмиков III класса — азимилида (1-((E)-[5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил]метилиден)амино)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутил]имидазолидин-2,4-диона) [7], дофетилида (N-[4-(2-{[2-(4-метансульфонамидофенокс)этил]метиламино}этил)фенил]метансульфонамида) [8, 9], дронедафона (N-[2-бутил-3-(n-{3-(дибутиламино)пропокси}бензоил)-5-бензофуранил]метансульфонамида) [10, 11], нибентана (гидрохлорида [N-(4-нитробензоил)-N',N'-диэтил-1-фенил-1,5-пентадиамина), ниферидила (1-(4-фторфенил)-1-(4-нитробензоиламино)-2-(N-этилпиперидил-4)-этана) [12, 13], тедисамила (3,7-бис-(циклопропилметил)-3,7-диазаспиро[бицикло[3,3,1]нонан-9,1']циклопентана) [14],

целиварона (изопропил-2-бутил-3-{[4-(3-дибутиламино)пропил]бензоил}бензофуран-5-карбоксилата) [15, 16], ПМ-101 ((2-бутил-1-бензофуран-3-ил){4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-дийодфенил}метанона) [17, 18] и других, обладающих, в том числе, способностью блокировать быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления, протекающий через соответствующие потенциалзависимые калиевые каналы, встроенные в мембрану кардиомиоцитов.

Ранее в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова синтезирована и фармакологически изучена новая химическая группа N-(2-амино-2-оксоэтил)-N-(ω-аминоалкил)амидов нитробензойных кислот, среди которых выявлено лидирующее вещество — гидрохлорид N-[2-(дициклогексиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид, получившее название кардиоциклд [19, 20]. Подробное фармакологическое исследование этого соединения показало, что оно блокирует как быстрый, так и медленный компоненты задержанного выпрямления калиевого тока, и имеет слабое аритмогенное действие.

В развитие этих исследований в данной работе нами описывается синтез и изучение антиаритмической, в частности антифибрилляторной активности новой химической группы — производных амидов нитробензойных кислот, содержащих в амидной части молекулы аминоалкильные и адамантилацильные заместители.

Синтез амидов N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)нитробензойных кислот (I) и их гидрохлоридов (II) осуществлён по следующей схеме.



где X = Cl или Br, R<sup>1</sup> = H или CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> = морфолин, n = 2 или 3, нитрогруппа в *para*- или *meta*-положениях бензольного кольца.

При взаимодействии 2-галоген-N-(1-адамантил)-ацетамидов (III) с избытком ω-(диалкиламино)алкиламинами (IV: R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) или 3-морфолинопропиламином (IV: N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> = морфолин) при температуре 140–150 °C получены ω-диалкиламиноалкил-N-(1-адамантил)ацетамиды или 3-морфолинопропил-N-(1-адамантил)ацетамид (V). Эти соединения представляют собой густые масла, которые при взаимодействии с соляной кислотой дают кристаллические дигидрохлоридаты, либо без выделения могут быть использованы для дальнейшего синтеза. При ацилировании амидов (V) *para*- или *meta*-нитробензоилхлоридами в бензоле или толуоле в присутствии водного раствора поташа при температуре 50 °C получены амиды замещенных нитробензойных кислот (I). Полученные амиды (I) представляют собой либо кристаллические вещества, либо светло-жёлтые густые масла, которые при взаимодействии с соляной кислотой дают кристаллические гидрохлориды (II). Строение гидрохлоридов (II) доказано с помощью ЯМР-спектроскопии, а их чистота — данными элементного анализа.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Bruker AC-250 в растворах ДМСО-d<sub>6</sub>, используя в качестве внутреннего стандарта сигналы остаточных протонов растворителей (δ 2,50 м.д.). Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ в системе толуол — ацетон — гептан — триэтиламин (14:9:3:1) на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> с обнаружением в УФ-свете. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

**Гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид (IIa).** Смесь 3,4 г (15 ммоль) 2-хлор-N-

(1-адамантил)ацетамид (хлорамида III) и 7,93 г (90 ммоль) 2-диметиламиноэтиламина нагревают с обратным холодильником при температуре 140–150 °C в течение 1 ч. Избыток амина отгоняют в вакууме. К остатку приливают 20 мл воды и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, продукт экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 3,6 г (86 % от теории) неочищенного 2-диметиламиноэтил-N-(1-адамантил)ацетамид.

К смеси 3,6 г (12,9 ммоль) 2-диметиламиноэтил-N-(1-адамантил)ацетамид в 30 мл бензола, 4,14 г (30 ммоль) карбоната калия и 15 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прибавляют порциями 3,4 г (18 ммоль) *p*-нитробензоилхлорида и реакционную смесь перемешивают 1 ч. Прибавляют 15 мл воды и перемешивают 1 ч при температуре 50 °C. Слои разделяют, бензольный раствор промывают водой и продукт экстрагируют разбавленной (1:10) соляной кислотой. Солянокислый экстракт подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака, экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 4,8 г (87 %) неочищенного N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид.

К раствору 4,8 г (11,2 ммоль) N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид в 25 мл ацетона прибавляют эфирный раствор хлористого водорода и смесь оставляют кристаллизоваться. Осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из спирта. Выход гидрохлорида N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диметиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид — 3,4 г (65 %). Т. пл. 242–243 °C. C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1,53–2,02 (м, 15 H, адамтант); 2,86 (с, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

3,34 (м, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,79 (т, 2 H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3\text{J}$  6,5); 3,84 (с, 2 H,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ); 7,54 (с, 1 H, NH); 7,65 (д, 2 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(6)$ ,  $^3\text{J}$  8,6); 8,27 (д, 2 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $^3\text{J}$  8,6).

**Гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (IIб).** Смесь 3,4 г (15 ммоль) хлорамида III и 9,2 г (90 ммоль) 3-диметиламинопропиламина нагревают с обратным холодильником при температуре 140 – 150 °С в течение 1 ч. Избыток амина отгоняют в вакууме. К остатку приливают 20 мл воды и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, продукт экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 4,0 г (90 % от теории) неочищенного 3-диметиламинопропил-N-(1-адамантил)ацетамида.

К смеси 4,0 г (13,6 ммоль) 3-диметиламинопропил-N-(1-адамантил)ацетамида в 30 мл бензола, 4,14 г (30 ммоль) карбоната калия и 15 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прибавляют порциями 3,7 г (20 ммоль) *n*-нитробензоилхлорида и реакцию смесь перемешивают 1 ч. Прибавляют 15 мл воды и перемешивают 1 ч при температуре 50 °С. Слои разделяют, бензольный раствор промывают водой и продукт экстрагируют разбавленной (1:10) соляной кислотой. Солянокислый экстракт подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака, экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 5,6 г (93 % от теории) неочищенного N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид.

К раствору 5,6 г (12,6 ммоль) N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид в 25 мл ацетона прибавляют эфирный раствор хлористого водорода и смесь оставляют кристаллизоваться. Осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из спирта. Выход гидрохлорида N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диметиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид — 4,7 г (78 %). Т. пл. 195 – 196 °С.  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_4$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,52 – 2,05 (м, 17 H, адамантан,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,77 (с, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,13 (м, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,46 (т, 2 H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3\text{J}$  6,5); 3,76 (с, 2 H,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ); 7,48 (с, 1 H, NH); 7,63 (д, 2 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(6)$ ,  $^3\text{J}$  8,7); 8,26 (д, 2 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $^3\text{J}$  8,7).

**N-[2-(1-Адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диэтиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид (IIв).** Смесь 6,8 г (30 ммоль) хлорамида III и 20,9 г (180 ммоль) 2-диэтиламиноэтиламина нагревают с обратным холодильником при температуре 140 – 150 °С в течение 1 ч. Избыток амина отгоняют в вакууме. К остатку приливают 20 мл воды и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, продукт экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 8,2 г (89 %) неочищенного 2-диэтиламиноэтил-N-(1-адамантил)ацетамида.

К смеси 8,2 г (27 ммоль) 2-диэтиламиноэтил-N-(1-адамантил)ацетамида в 60 мл бензола, 7,5 г (54 ммоль) карбоната калия и 30 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прибавляют порциями 6,2 г (33 ммоль) *n*-нитробензоилхлорида и реакцию смесь перемешивают 1 ч. Прибавляют 30 мл воды и перемешивают 1 ч при температуре 50 °С. Слои разделяют, бензольный раствор промывают водой и продукт экстрагируют разбавленной (1:10) соляной кислотой. Солянокислый экстракт подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака, экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 10 г остатка, который перекристаллизовывают из ацетона. Выход N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диэтиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид — 8,5 г (74 %). Т. пл. 143 – 144 °С.  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ .

**Гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диэтиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид (IIв).** К раствору 4,3 г (10 ммоль) N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[2-(диэтиламино)этил]-4-нитробензолкарбоксамид в 60 мл ацетона прибавляют концентрированную соляную кислоту до кислой реакции и смесь оставляют кристаллизоваться. Осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанола с 2-пропанолом (1:1). Выход — 3,6 г (73 %). Т.пл. 234 – 235 °С.  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_4$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,25 (т, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $^3\text{J}$  7,2); 1,51 – 2,02 (м, 15 H, адамантан); 3,20 (м, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); 3,36 (м, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,79 (т, 2 H,  $\text{CONCH}_2\text{CH}_2$ ,  $^3\text{J}$  6,5); 3,88 (с, 2 H,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ); 7,61 (с, 1 H, NH); 7,63 (д, 2 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(6)$ ,  $^3\text{J}$  8,6); 8,27 (д, 2 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $^3\text{J}$  8,6).

**N-[2-(1-Адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (IIг).** Смесь 5,69 г (25 ммоль) хлорамида III и 19,5 г (150 ммоль) 3-диэтиламинопропиламина нагревают с обратным холодильником при температуре 140 – 150 °С в течение 1 ч. Избыток амина отгоняют в вакууме. К остатку приливают 20 мл воды и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, продукт экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 7,1 г (88 % от теории) неочищенного 3-диэтиламинопропил-N-(1-адамантил)ацетамида.

К смеси 7,1 г (22,1 ммоль) 3-диэтиламинопропил-N-(1-адамантил)ацетамида в 60 мл бензола, 6,9 г (50 ммоль) карбоната калия и 30 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прибавляют порциями 5,7 г (31 ммоль) *n*-нитробензоилхлорида и реакцию смесь перемешивают 1 ч. Прибавляют 30 мл воды и перемешивают 1 ч при температуре 50 °С. Слои разделяют, бензольный раствор промывают водой и продукт экстрагируют разбавленной (1:10) соляной кислотой. Солянокислый экстракт подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака, экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 9,5 г остатка, который перекристаллизовывают из аце-



тона. Выход N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид 8,3 г (80 %). Т. пл. 113 – 114 °С. C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

**Гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (Пг).** К раствору 4,7 г (10 ммоль) N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид в 60 мл ацетона прибавляют концентрированную соляную кислоту до кислой реакции и смесь оставляют кристаллизаться. Осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход — 4,4 г (87 %). Т.пл. 190 – 191 °С. C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1,24 (т, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7,2); 1,54 – 2,07 (м, 17 H, адамантан, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,11 (м, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,49 (т, 2 H, CONCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6,5); 3,79 (с, 2 H, COCH<sub>2</sub>N); 7,54 (с, 1 H, NH); 7,63 (д, 2 H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6), <sup>3</sup>J 8,6); 8,26 (д, 2 H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5), <sup>3</sup>J 8,6).

**Гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-3-нитробензолкарбоксамид (Пд).** Смесь 5,69 г (25 ммоль) хлорамида III и 19,5 г (150 ммоль) 3-диэтиламинопропиламина нагревают с обратным холодильником при температуре 140 – 150 °С в течение 1 ч. Избыток амина отгоняют в вакууме. К остатку приливают 20 мл воды и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, продукт экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 7,1 г (88 % от теории) неочищенного 3-диэтиламинопропил-N-(1-адамантил)ацетамида.

К смеси 7,1 г (22,1 ммоль) 3-диэтиламинопропил-N-(1-адамантил)ацетамида в 60 мл бензола, 6,9 г (50 ммоль) карбоната калия и 30 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прибавляют порциями 5,7 г (31 ммоль) *m*-нитробензоилхлорида и реакцию смесь перемешивают 1 ч. Прибавляют 30 мл воды и перемешивают 1 ч при температуре 50 °С. Слои разделяют, бензольный раствор промывают водой и продукт экстрагируют разбавленной (1:10) соляной кислотой. Солянокислый экстракт подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака, экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 9,1 г (93 %) неочищенного N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-3-нитробензолкарбоксамид.

К раствору 9,1 г (19 ммоль) N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-3-нитробензолкарбоксамид в 100 мл ацетона прибавляют концентрированную соляную кислоту и смесь оставляют кристаллизаться. Осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Выход гидрохлорида N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-3-нитробензолкарбоксамид — 6,9 г (72 %). Т. пл. 211 – 212 °С. C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1,23 (т, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7,2); 1,52 – 2,05 (м, 17 H, адамантан, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,11 (м, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,50

(т, 2 H, CONCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6,4); 3,81 (с, 2 H, COCH<sub>2</sub>N); 7,48 (с, 1 H, NH); 7,72 (дд, 1 H, H<sub>Ar</sub>(5), <sup>3</sup>J<sub>1</sub> <sup>3</sup>J<sub>2</sub> 7,9); 7,83 (д, 1 H, H<sub>Ar</sub>(6), <sup>3</sup>J 7,9); 8,17 (с, 1 H, H<sub>Ar</sub>(2)); 8,29 (д, 1 H, H<sub>Ar</sub>(4), <sup>3</sup>J 7,9).

**Гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(морфолино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (Пе).** Смесь 5,69 г (25 ммоль) хлорамида III и 21,6 г (150 ммоль) 3-морфолинопропиламина нагревают с обратным холодильником при температуре 140 – 150 °С в течение 1 ч. Избыток амина отгоняют в вакууме. К остатку приливают 20 мл воды и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, продукт экстрагируют толуолом и толуольный раствор промывают водой. После отгонки толуола получают 8,0 г (96 % от теории) неочищенного 3-(морфолино)пропил-N-(1-адамантил)ацетамида.

К смеси 8,0 г (23,8 ммоль) 3-(морфолино)пропил-N-(1-адамантил)ацетамида в 60 мл толуола, 6,9 г (50 ммоль) карбоната калия и 30 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прибавляют порциями 6,2 г (33 ммоль) *n*-нитробензоилхлорида и реакцию смесь перемешивают 1 ч. Прибавляют 30 мл воды и перемешивают 1 ч при температуре 50 °С. Слои разделяют, толуольный раствор промывают водой и продукт экстрагируют разбавленной (1:10) соляной кислотой. Солянокислый экстракт подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака, экстрагируют толуолом и толуольный раствор промывают водой. После отгонки толуола получают 11,1 г (96 % от теории) неочищенного N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(морфолино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид.

К раствору 11,1 г (22,9 ммоль) N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(морфолино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид в 100 мл ацетона прибавляют концентрированную соляную кислоту и смесь оставляют кристаллизаться. Осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Выход гидрохлорида N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(морфолино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид — 7,5 г (63 %). Т. пл. 207 – 208 °С. C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1,48 – 2,10 (м, 17 H, адамантан, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 2,82 – 3,53 (м, 8 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, CONCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,76 (с, 2 H, COCH<sub>2</sub>N); 3,93 (м, 4 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 7,54 (с, 1 H, NH); 7,64 (д, 2 H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6), <sup>3</sup>J 8,7); 8,26 (д, 2 H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5), <sup>3</sup>J 8,7).

**N-[2-(1-Адамантиламино)-1-метил-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (Пж).**

Смесь 5,72 г (20 ммоль) 2-бром-N-(1-адамантил)пропионамида и 15,6 г (120 ммоль) 3-диэтиламинопропиламина нагревают с обратным холодильником при температуре 140 – 150 °С в течение 1 ч. Избыток амина отгоняют в вакууме. К остатку приливают 40 мл воды и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, продукт экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола

получают 5,0 г (81 % от теории) неочищенного 2-(3-диэтиламинопропил)-N-(1-адамантил)пропиоамида.

К смеси 5,0 г (16,7 ммоль) 2-(3-диэтиламинопропил)-N-(1-адамантил)пропиоамида в 60 мл бензола, 5,52 г (40 ммоль) карбоната калия и 30 мл воды при комнатной температуре и перемешивании прибавляют порциями 4,27 г (23 ммоль) *n*-нитробензоилхлорида и реакционную смесь перемешивают 1 ч. Прибавляют 30 мл воды и перемешивают 1 ч при температуре 50 °С. Слои разделяют, бензольный раствор промывают водой и продукт экстрагируют разбавленной (1:10) соляной кислотой. Солянокислый экстракт подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака, экстрагируют бензолом и бензольный раствор промывают водой. После отгонки бензола получают 6,3 г остатка, который перекристаллизовывают из ацетона. Выход N-[2-(1-адамантиламино)-1-метил-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид 5,2 г (64 %). Т. пл. 113 – 114 °С. C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

**Гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-1-метил-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (Шж).** К раствору 4,84 г (10 ммоль) N-[2-(1-адамантиламино)-1-метил-2-оксо-

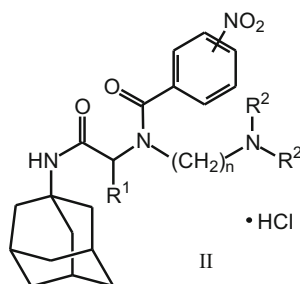
этил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид в 60 мл ацетона прибавляют концентрированную соляную кислоту до кислой реакции и смесь оставляют кристаллизоваться. Осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход — 4,2 г (81 %). Т. пл. 207 – 208 °С. C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO, δ, м.д., J/Гц): 1,22 (т, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6,9); 1,36 (д, 3 H, COCHCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6,8); 1,54 – 2,08 (м, 17 H, адамантил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,11 (м, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,58 (м, 2 H, CONCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,00 (кв, 1 H, CHCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6,8); 7,06 (с, 1 H, NH); 7,52 (д, 2 H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6), <sup>3</sup>J 8,3); 8,30 (д, 2 H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5), <sup>3</sup>J 8,3).

### Экспериментальная фармакологическая часть

Оценку антиаритмической активности синтезированных соединений проводили на скрининговых моделях, патогномоничных для поиска антиаритмических лекарственных средств III класса по классификации Vaughan Williams [21]. Такой дизайн исследования обусловлен тем, что есть все основания полагать, что синтезированные соединения, также как и прототип

**Структура, антиаритмическая активность у крыс и острая токсичность у мышей гидрохлоридов N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(аминоалкил)амидов нитробензойных кислот**



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	NO <sub>2</sub>	Порог электрической фибрилляции*		Хлоридбариевая модель+*	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, в/б
					I <sub>0</sub> , mA	I <sub>п</sub> , mA		
Пб	H	CH <sub>3</sub>	3	<i>para</i> -	—	—	—	132,2
Пв	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	<i>para</i> -	1,5; 1 – 2	10; 2 – 10 <i>p</i> ≈ 0,068	1/6 <i>p</i> ≈ 0,0007	142,1
Пг	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	<i>para</i> -	1,5; 1 – 2	10; 10 – 10 <i>p</i> ≈ 0,028	1/6 <i>p</i> ≈ 0,0007	119,4
Пд	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	<i>meta</i> -	—	—	—	—
Пе	H	**	3	<i>para</i> -	2; 1 – 3	10; 10 – 10 <i>p</i> ≈ 0,028	3/7 <i>p</i> ≈ 0,232	305
Шж	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	<i>para</i> -	2; 1 – 2	10; 5 – 10 <i>p</i> ≈ 0,018	1/6 <i>p</i> ≈ 0,0007	174,1
Кардиоциклид***	—	—	—	—	1; 1 – 2	10; 10 – 10 <i>p</i> ≈ 0,028	0/6 <i>p</i> ≈ 0,0007	91,7

#### Примечание:

I<sub>0</sub> — исходный уровень пороговой силы тока; I<sub>п</sub> — пороговая сила тока после введения препарата. Указаны медианы и 25 % и 75 % процентиля.

*p* — указано к исходному уровню.

+ В числителе указано число животных, у которых возникали фатальные аритмии; в знаменателе общее число крыс в группе. В контроле аритмии возникали у 10 из 10 крыс. *p* — указано по отношению к контролю.

\* Вещества изучались в эквимолекулярной дозе 4 мкмоль/кг в.в.

\*\* N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> = морфолин.

\*\*\* Гидрохлорид-N-[2-(дициклогексиламино)-2-оксоэтил]-N-3-(диэтиламино)пропил-4-нитробензолкарбоксамид.

кардиоциклические, обладают электрофизиологическими свойствами, характерными для антиаритмиков III класса.

Хлоридбариевую модель нарушений сердечного ритма воспроизводили по стандартной методике [22] на анестезированных (уретан, 1300 мг/кг, внутривенно (в/б)) белых нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г. Исследуемые соединения вводили внутривенно (в/в) за 2 мин до в/в введения минимальной летальной дозы хлорида бария.

Оценку антифибрилляторной активности изучаемых соединений проводили путем определения их влияния на порог электрической фибрилляции желудочков сердца у крыс. Опыты проводили на наркотизированных (уретан, 1300 мг/кг, в/б) нелинейных крысах-самцах массой 350–400 г. В миокард левого желудочка на расстоянии 0,5 см друг от друга имплантировали 2 позолоченных электрода. Порог электрической фибрилляции сердца определяли повторяющимся сканированием уязвимого периода сердечного цикла серией из 20 прямоугольных импульсов постоянного тока увеличивающейся интенсивности (длительность стимула — 4 мс, частота — 50 имп/с), наносимых с помощью электростимулятора HSE Stimulator II (Hugo Sach Elektronik, Германия). За порог фибрилляции желудочков принимали минимальную силу тока, вызывающую при двукратном повторении фибрилляцию желудочков. В опыт отбирали только тех животных, у которых фибрилляция желудочков наступала при силе тока не более 6 мА.

Для регистрации ЭКГ использовали Mingograph-82 (Elema-Siemens) и электрокардиограф ЭК4Т-02 (Россия).

Все изучаемые соединения вводили внутривенно в эквивалентной дозе (4 мкм/кг) с постоянной скоростью и в постоянном объеме (1 мл) 0,9 % раствора хлорида натрия.

Острую токсичность синтезированных соединений определяли на белых нелинейных мышах-самцах массой 20–22 г по общепринятой методике. Изучаемые соединения вводили в/б в 5 дозах. Токсичность каждой дозы определяли на 6 животных. По методу Литчфилда-Вилкоксона рассчитывали ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>84</sub>.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с использованием непараметрического знаково-рангового критерия Вилкоксона (порог электрической фибрилляции желудочков сердца) и с помощью метода точной вероятности Фишера с учетом множественности сравнений (хлоридбариевая аритмия).

### Результаты и их обсуждение

Результаты скрининговых исследований в ряду производных гидрохлоридов N-[2-(1-адмантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)амидов нитробензойных кислот (II) обобщены в таблице.

Как следует из полученных нами данных, большинство изученных соединений обладает антиаритмиче-

ской, в том числе антифибрилляторной активностью. Анализ взаимосвязи между химическим строением и антиаритмическим действием синтезированных соединений показал, что наиболее существенный вклад в их биологическую активность оказывает положение нитрогруппы в бензольном кольце. Так, производные амидов п-нитробензойных кислот проявляют высокую антиаритмическую активность, в то время как аналогичные производные м-нитробензойной кислоты в эквивалентной дозе таковой не обладают.

Значительное влияние на интенсивность антиаритмического действия оказывает и структура N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> группы. Так, например, соединение с R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> группой (см. таблицу, соединение Пб), согласно полученным данным, не проявляет выраженного антиаритмического действия, в то время как аналогичное вещество с R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> группой обладает высокой антиаритмической активностью (см. таблицу, соединения Пб и Пг). Соединение Пе ((R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> = морфолин) проявляет меньшую антиаритмическую активность, но при этом обладает и меньшей токсичностью. Удлинение цепи (n) приводит к увеличению антиаритмической активности (см. таблицу, соединения Пв и Пг). Разветвление цепи в аминокислотном фрагменте молекулы не оказывает существенного влияния на антиаритмическую активность (см. таблицу, соединения Пг и Пж).

В результате этих исследований нами выявлено наиболее перспективное для дальнейшего систематического изучения соединение: гидрохлорид N-[2-(1-адмантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-бензолкарбоксамид (Пг). Это соединение не уступает по интенсивности антиаритмического действия кардиоциклиду и при этом обладает относительно меньшей токсичностью.

Таким образом, в результате проведенных исследований осуществлен синтез и проведен антиаритмический скрининг новой химической группы N-[2-(1-адмантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)амидов нитробензойных кислот. Установлены закономерности взаимосвязи между химической структурой и их активностью. Из этой группы отобрано наиболее активное соединение — гидрохлорид N-[2-(1-адмантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-бензолкарбоксамид для дальнейшего его изучения в качестве потенциального антиаритмика.

### ЛИТЕРАТУРА

1. I. Savelieva, J. Camm, *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, **23**(1), 7–14 (2008).
2. S. Malhotra, M. K. Das, *Future Cardiol.*, **7**(2), 203–217 (2011).
3. E. N. Prystowsky, B. J. Padanilam, S. Joshi, R. I. Fogel, *J. Am. Col. Cardiol.*, **59**(20), 1733–1744 (2012).
4. C. E. Pollard, N. Abi Gerges, M. H. Brindgland-Taylor, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **159**(1), 12–21 (2010).
5. S. Kääb, D. C. Crawford, M. F. Sinner, et al., *Circ. Cardiovasc. Genet.*, **5**(1), 91–99 (2012).
6. D. M. Johnson, M. M. de Jong, H. J. Crijns, et al., *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, **5**(1), 201–219 (2012).
7. Y. Watanabe, J. Kimura, *J. Pharmacol. Sci.*, **114**(1), 111–114 (2010).

8. G. A. Baquero, J. E. Banchs, S. Depalma, et al., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **23**(3), 296 – 301 (2012).
9. P. Manocha, V. Bavikati, J. Langberg, M. S. Lloyd, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, **35**(2), 170 – 173 (2012).
10. P. Kirchhof, S. Nitschmann, *Internist (Berl)*, **53**(10), 1248 – 1250 (2012).
11. L. Lin, R. Bai, *Expert Opin. Drug*, **12**(1), 5 – 8 (2013).
12. П. Г. Глушков, С. Д. Южаков, А. И. Львов, и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(2), 3 – 12 (2011); *Pharm. Chem. J.*, **45**(2), 65 – 74 (2011).
13. Ю. А. Юричева, Е. Б. Майков, С. Ф. Соколов и др., *Кардиология*, **51**(1), 54 – 64 (2011).
14. S. Krishnamoorthy, G. Y. Lip, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **18**(8), 1191 – 1196 (2009).
15. A. R. Khirti, E. M. Aliot, A. Capucci, et al., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **23**(5), 462 – 472 (2012).
16. P. R. Kowey, H. J. Crijns, E. M. Aliot, et al., *Circulation*, **124**(24), 2649 – 2660 (2011).
17. P. F. Souney, W. D. Cooper, D. J. Cushing, *Expert Opin. Drug Saf.*, **9**(2), 319 – 333 (2010).
18. D. J. Cushing, M. P. Adams, W. D. Cooper, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **52**(2), 214 – 221 (2011).
19. H. Poppe, R. Schindler, W. Sauer, et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **332**, 233 – 242 (1999).
20. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов и др., *Вестник РАМН*, № 11, 42 – 46 (1998).
21. E. M. Vaughan Williams, *Pharmacology of Antiarrhythmic Agents*, L. Szekeres (ed.), Oxford (1981), pp. 120 – 150.
22. L. Szekeres, J. G. Papp, *Handbook of experimental pharmacology*, Springer Verlag, New York (1975), pp. 154 – 155.

Поступила 20.03.13

## SYNTHESIS AND ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF N-[2-(1-ADAMANTYLAMINO)-2-OXOETHYL]-N-(AMINOALKYL)NITROBENZOIC CARBOXAMIDES

A. M. Likhosherstov, S. A. Kryzhanovskii, G. V. Mokrov, V. N. Stolyaruk, M. B. Vititnova, I. B. Tsorin, and T. A. Gudasheva

Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

A series of new substituted N-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-N-(aminoalkyl)nitrobenzoic carboxamides with an original spectrum of antiarrhythmic activity have been synthesized. The most active compound, N-[2-(adamantylamino)-2-oxoethyl]-N-[3-(diethylamino)propyl]-4-nitrobenzoic carboxamide hydrochloride, was selected as a potential lead drug for further detailed pharmacological and toxicological studies.

**Keywords:** N-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-N-( $\omega$ -aminoalkyl)nitrobenzoic carboxamides and their derivatives, antiarrhythmic activity; N-[2-(adamantylamino)-2-oxoethyl]-N-[3-(diethylamino)propyl]-4-nitrobenzoic carboxamide hydrochloride, pharmacological characterization