

*Н. И. Авдюнина, А. И. Турилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян,
Л. Н. Грушевская, Н. М. Зайцева, Б. М. Пятин*

СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-[2-(АДАМАНТАН-2-ИЛ)АМИНОКАРБОНИЛ-МЕТИЛ]-N'- (ДИАЛКИЛАМИНО)АЛКИЛНИТРОБЕНЗАМИДОВ

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В. В. Закусова", Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8;
e-mail: cerebropharm@mail.ru

Синтезированы новые производные 2-аминоадамантина, а именно N-[2-(адамант-2-ил)-аминокарбонилметил]-N'-(диалкиламино)алкилнитробензамиды и их физиологически приемлемые соли, предпочтительно гидрохлориды, и проведено их фармакологическое изучение. Установлено, что новые производные обладают выраженной антиаритмической (антифибрилляторной) активностью на моделях хлоридкальциевой и аконитиновой аритмии. Изучена связь между химическим строением синтезированных веществ и их фармакологическим действием. Наиболее выраженной антиаритмической активностью и малой токсичностью обладает соединение N-[2-(адамант-2-ил)аминокарбонилметил]-N'-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензамид, которое также имеет преимущества по широте терапевтического действия перед известными антиаритмическими препаратами I, IV и III класса (кардиоциклид).

Ключевые слова: синтез; производные 2-аминоадамантина; N-[2-(адамант-2-ил)-аминокарбонилметил]-N'-(диалкиламино)алкилнитробензамиды; антиаритмическая (антифибрилляторная) активность; острая токсичность; хлоридкальциевая и аконитиновая аритмии; антиаритмические средства.

Аритмии сердца продолжают занимать значительное место в ряду сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение аритмий является сложной задачей, часто не имеющей однозначного решения. Существующие антиаритмические препараты нередко обладают ограниченной эффективностью и серьезными побочными действиями, включая проаритмогенное, представляющее особую опасность для пациентов с сердечной патологией. Нормализующее влияние на нарушенный ритм сердечных сокращений оказывают вещества, относящиеся к различным классам химических соединений и различным фармакологическим группам. В клинической практике при терапии нарушений ритма сердца чаще всего используют комбинированную терапию, включающую антиаритмические средства различных классов [1, 2].

Многочисленные исследования последних лет показали, что в ряде случаев эффективными препаратами при определенных типах аритмии, например фибрилляции предсердий, являются препараты III класса по классификации E. Vaughan-Williams. Однако существующие препараты этого класса — соталол, амиодарон, нибентан, орнид — имеют ряд отрицательных эффектов, в том числе и проаритмогенный [3 – 8].

Ранее в нашем институте синтезирован N,N-(2-дициклогексил)аминокарбонилметил-N'-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензамид гидрохлорид и изучена его антиаритмическая активность. Соединение проявляло свойства антиаритмического вещества I, IV и III классов, получившее название кардиоциклид [9 – 12]. Это соединение также обладало рядом побочных эффектов и по этой причине не получило практического

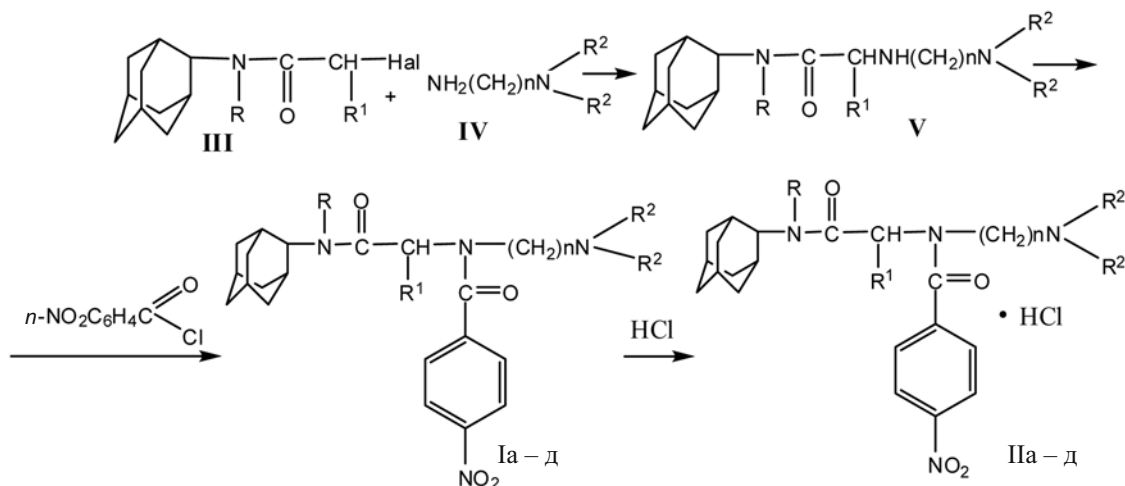
применения. Поэтому поиск новых химических структур, обладающих антиаритмическими свойствами, чрезвычайно актуален. Известно, что введение в молекулу биологически активного соединения адамантильного заместителя модифицирует его фармакологические свойства и снижает токсичность [13, 14].

Цель настоящего исследования заключалась в синтезе новых производных адамантана, а именно, 2-адамантиламинов диалкиламино-(или морфолино)алкиламинокарбонновых кислот и их нитробензамидов и изучении их антиаритмических свойств в сравнении с кардиоциклидом (прототипом).

Синтез целевых соединений осуществлен по схеме.

Действием диалкиламино(или морфолино)алкиламинами на 2-адамантилхлорацетамиды в среде ароматических углеводородов или в избытке исходного диамина при 145 – 150 °С были получены 2-адамантиламины диалкиламиноалкилуксусной кислоты V, которые без дополнительной очистки ацилировали *n*-нитробензоилхлоридом. Реакцию проводили в бензоле или толуоле в присутствии водных растворов карбонатов калия или натрия при 50 – 60 °С. Полученные диамины I действием хлористого водорода в органических растворителях превращали в гидрохлориды II. Строение и индивидуальность синтезированных Па – д соединений подтверждено методом ТСХ, спектрами ИК и ЯМР ¹H и данными элементного анализа.

В ИК-спектрах полученных веществ, снятых в таблетках бромида калия, присутствуют полосы поглощения валентных колебаний протонов C-H групп адамантана и циклогексана в области 2955 – 2860 см⁻¹, полосы при 2700 – 2100 см⁻¹ принадлежат аммониевой



Hal = Cl; R = H или циклогексил; R¹ = H, CH₃; R² = CH₃, C₂H₅; N(R²)₂ = морфолин; n = 2 или 3.

группе, колебания в области 1645 – 1630 см⁻¹ соответствуют C=O амидных групп, валентные колебания C=C бензольного кольца при 1600 – 1450 см⁻¹. Интенсивные полосы при 1510 и 1350 см⁻¹ принадлежат ароматической нитрогруппе, полоса поглощения в области 840 см⁻¹, присуща *n*-замещению в бензольном кольце.

В спектре ЯМР ¹H полученных соединений II в ДМСО-d₆ наблюдается двойной набор полос, как следствие вращения вокруг третичной амидной связи (N-*n*-нитробензоил), а также характерный сигнал протона в положении 2 адамантанового цикла в области 3,36 – 3,90 м.д.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AC-250 в растворах DMSO-d₆ с внутренним стандартом ТМС. ИК-спектры записаны на спектрометре Perkin-Elmer 580 (Швеция) в таблетках бромид калия.

Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия) в системе растворителей гексан — этилацетат — этанол — концентрированный раствор аммиака (5:3:1:1), проявление в УФ-свете или парами йода. Температуры плавления определяли на приборе Меттлер Толодо МР-50. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным. Исходные соединения III синтезировали по методу [15, 16].

Гидрохлорид N-[2-(адамант-2-ил)аминокарбонилметил]-N'-[2-(диэтиламино)этил]-*n*-нитробензамида (Па). Смесь 4,1 г (0,018 моль) N-(адамант-2-ил)хлорацетамида, 5 г (6,1 мл; 0,043 моль) 2-диэтиламиноэтиламина в 25 мл толуола нагревают с обратным холодильником до кипения и выдерживают в этих условиях 4 – 5 ч. По окончании реакции к охлажденной реакционной массе прибавляют 15 мл толуола и полученный раствор промывают 2 × 20 мл водой. Толуол упаривают и получают 4,25 г (81 %) не-

очищенного N-(адамант-2-ил)амида-N'-[2-(диэтиламино)этиламиноуксусной кислоты.

К раствору 4,2 г (0,013 моль) N-(адамант-2-ил)амида-N'-[2-(диэтиламино)этиламиноуксусной кислоты в 50 мл бензола прибавляют 3,2 г (0,03 моль) карбоната натрия в 20 мл воды. К полученной смеси порциями прибавляют 3,2 г (0,0167 моль) хлорангидрида *n*-нитробензойной кислоты. Смесь перемешивают при 20 – 25 °С 2 ч, а затем прибавляют 40 мл воды и температуру в реакционной массе поднимают до 50 – 55 °С. Перемешивают еще 2 ч. Охлаждают, бензольный слой отделяют, водный дополнительно экстрагируют бензолом. Объединенный бензольный раствор промывают водой, затем растворитель упаривают, а остаток кристаллизуют из водного этанола. Белый с кремовым оттенком кристаллический порошок с *T*_{пл} 155 – 157 °С. Выход N-[2-(адамант-2-ил)аминокарбонилметил]-N'-[2-(диэтиламино)этил]-*n*-нитробензамида (Ia) 3,9 г (71 %).

К раствору 3,65 г (0,008 моль) Ia в 50 мл сухого толуола при перемешивании прибавляют спиртовой раствор хлористого водорода до pH 2. Смесь оставляют для полной кристаллизации на 5 – 6 ч. Осадок Па отфильтровывают, промывают сухим ацетоном, сушат. Получают белый кристаллический порошок с *T*_{пл} 222 – 224 °С (*изо*-пропанол). Выход 3,4 г (81 %).

Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,25 (т, 6H, N(CH₂CH₃)₂); 1,31 – 1,88 (м, 14H, AdH); 3,21 (кв, 4H, N(CH₂CH₃)₂); 3,20 (т, 2H, CH₂CH₂N); 3,78 (д, 1H, AdH-2); 3,84 (т, 2H,

Таблица 1
Острая токсичность исследуемых соединений

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг в/в
Прототип	40,0 (35,5 – 44,5)
Па	45,0 (42,5 – 47,5)
Пб	81,0 (76,9 – 85,5)
Пв	47,0 (32,7 – 61,3)
Пг	16,0 (13,3 – 18,7)
Пд	75,0 (70,8 – 79,2)

CONCH₂CH₂); 4,07 (с, 2H, -CH₂-CO-); 7,64 и 8,25 (м, 4H, ArH); 7,94 (д, 1H, -NH). C₂₅H₃₇ClN₄O₄.

N-[2-(адамант-2-ил)аминокарбонилметил]-N'-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензамид (Iб). К смеси 5,7 г (0,025 моль) N-(2-адамантил)хлорацетамида и 15 мл толуола прибавляют 15 мл (12,3 г; 0,094 моль) 3-диэтил-аминопропиламина. Реакционную массу кипятят 2 ч. Охлаждают, добавляют 30 мл воды и 15 мл толуола. Органический слой отделяют, водный дополнительно экстрагируют 20 мл толуола. Толуольный раствор промывают водой, растворитель упаривают досуха. Получают 6,82 г (85 %) неочищенного N-(адамант-2-ил)амида-N'-(3-(диэтиламино)пропил)аминоуксусной кислоты.

К перемешиваемой смеси 6,0 г (0,0187 моль) N-(2-адамантил)амида-N'-(3-(диэтиламино)пропил)аминоуксусной кислоты и 4,2 г углекислого калия в 50 мл толуола и 20 мл воды прибавляют 3,5 г (0,0245 моль) 4-нитробензоилхлорида при 25 °С. По окончании прибавления смесь перемешивают 1,5 ч, а затем прибавляют 50 мл воды и температуру в реакционной массе поднимают до 50 – 60 °С и выдерживают 2 час. Охлаждают, органический слой отделяют, а водный дополнительно экстрагируют толуолом. Объединенный толуольный экстракт промывают 25 мл 10 % раствора аммиака, а затем водой. Растворитель отгоняют в вакууме. Получают 7,5 г продукта, который кристаллизуют из водного этанола. Светло-кремовые кристаллы с $T_{пл}$ 119 – 121 °С. Выход Iб 5,9 г (78 %). C₂₆H₃₈N₄O₄.

Гидрохлорид N-[2-(2-адамантил)аминокарбонилметил]-N'-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензамида (IIб). К раствору 5,75 г Iб в 50 мл сухого ацетона при перемешивании прибавляют спиртовой раствор хлористого водорода до pH 1 – 2. Выдерживают при 5 – 10 °С 2 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают сухим ацетоном, сушат. Получают белый кристаллический порошок с $T_{пл}$ 199 – 200 °С (*изо*-пропанол). Выход (IIб) 5,72 г (81 %). C₂₆H₃₉ClN₄O₄.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,14 и 1,23 (т, 6H, N-(CH₂CH₃)₂); 1,30 – 1,86 (м, 14H, AdH); 2,00 (м, 2H, -CH₂CH₂N); 3,00 – 3,11 (м, 6H, N(CH₂CH₃)₂ и -(CH₂CH₂N)); 3,52 (т, 2H, -CONCH₂CH₂); 3,77 и 3,89 (д, 1H, AdH-2); 3,98 и 4,19 (с, 2H, -CH₂-CO); 7,62 и 8,24; 7,67 и 8,31 (м, 4H, ArH); 7,87 и 8,04 (д, 1H, -NH). C₂₆H₃₉ClN₄O₄.

N,N-[2-(адамантил-2-ил)-2-циклогексилкарбонилметил]-N'-[2-(диэтиламино)этил]-4-нитробензамид (Iв). Раствор 6,2 г (0,02 моль) N-(2-адамантил)-N-циклогексилхлорацетамида и 7,79 г (9,5 мл; 0,067 моль) диэтиламиноэтиламина в 15 мл толуола нагревают до 145 °С и выдерживают в этих условиях 4 ч. Избыток амина и толуол по окончании реакции отгоняют на роторном испарителе. К остатку прибавляют 25 мл толуола и 20 мл воды. Слои разделяют. Толуольный раствор промывают водой. Толуол отгоняют и получают 7,25 г (92 %) неочищенного N-(адамант-2-ил)-N-циклогексиламида-N'-(2-диэтиламино)этиламиноуксусной кислоты.

К перемешиваемой смеси 7,22 г (0,018 моль) N-(адамант-2-ил)-N-циклогексиламида-N'-(2-диэтиламино)этиламиноуксусной кислоты, 4,0 г (0,029 моль) карбоната калия в 30 мл воды и 65 мл толуола порциями прибавляют 4,12 г (0,022 моль) 4-нитробензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при 20 – 25 °С 1,5 ч, а затем прибавляют 40 мл воды и температуру в реакционной массе повышают до 60 °С. Выдерживают 1 ч. Охлаждают, слои разделяют, водный дополнительно экстрагируют 20 мл толуола. Промывают водой толуольный раствор и отгоняют растворитель досуха, а остаток 8,1 г кристаллизуют из пропанола-2. Получают 5,3 г (65,6 %) (Iв). Светло-кремовые кристаллы с $T_{пл}$ 198 – 199 °С. C₃₁H₄₆N₄O₄.

Гидрохлорид N,N-[2-(адамант-2-ил)-2-циклогексиламинокарбонилметил]-N'-[2-(диэтиламино)этил]-4-нитробензамида (IIв). К раствору 5,1 г (0,01 моль) основания Iв в 50 мл сухого ацетона при

Таблица 2

Влияние прототипа и заявляемых соединений в дозе 0,25 мг/кг при внутривенном введении на выживаемость животных в условиях модели нарушений ритма сердца, вызванных хлоридом кальция

Контроль		Прототип		IIа		IIб		IIв		IIг		IIд	
В	П	В	П	В	П	В	П	В	П	В	П	В	П
0	10	3	3	4	4	4	4	4	2	4	2	4	2
		$p \leq 0,036$		$p \leq 0,023$		$p \leq 0,023$		$p \leq 0,008$		$p \leq 0,008$		$p \leq 0,008$	

В — выжило, П — погибло.

Таблица 3

Влияние прототипа и заявляемых соединений в дозе 0,5 мг/кг при внутривенном введении на выживаемость животных в условиях модели нарушений ритма сердца, вызванных хлоридом кальция

Контроль		Прототип		IIа		IIб		IIв		IIг		IIд	
В	П	В	П	В	П	В	П	В	П	В	П	В	П
0	10	6	0	5	3	6	4	6	0	5	1	3	3
		$p \leq 0,000$		$p \leq 0,01$		$p \leq 0,026$		$p \leq 0,000$		$p \leq 0,001$		$p \leq 0,036$	

В — выжило, П — погибло.

перемешивании прибавляют раствор хлористого водорода в этаноле до pH 2. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 4,35 г (81,6 %) (Пв). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 222 – 224 °С. (разл., абсолютный этанол).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,25 (т, 6H, -N-(CH₂CH₂)₂); 1,10 – 2,30 (м, 24H, 14H-AdH и 10H-циклогексила); 3,24 (м, 5H, 4H-N(CH₂CH₂)₂ и 1H циклогексила); 3,39 (м, 3H, 2H-CH₂CH₂N и 1H AdH-2); 3,83 (т, 2H, CONCH₂CH₂); 4,08 (с, 2H, COCH₂N); 7,56 и 8,24 (м, 4H, ArH); 7,89; 8,05 (д, 1H, -NH). C₃₁H₄₇ClN₄O₄.

Гидрохлорид N,N-[2-(адамантил)-2-циклогексиламинокарбонилметил]-N'-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензамида (Пг). Смесь 6,2 г (0,02 моль) N-(адамантил)-N-циклогексилхлорацетамида, 7,8 г (9,6 мл; 0,06 моль) 3-диэтиламинопропиламина в 20 мл *o*-ксилола нагревают до кипения и выдерживают 2 ч. Избыток диамина и ксилол отгоняют в вакууме. К остатку прибавляют 40 мл толуола, промывают полученный раствор водой, а затем растворитель отгоняют. Получают с количественным выходом (8,1 г) хроматографически чистого N-(адамантил)-N-циклогексил-амид-N'-[3-(диэтиламино)пропиламиноуксусной кислоты, который используют на следующей стадии.

К перемешиваемой смеси 8,0 г (0,02 моль) N-(адамантил)-N-циклогексиламида-N'-[3-(диэтиламино)пропиламиноуксусной кислоты, 3,65 г (0,035 моль) углекислого натрия в 75 мл толуола и 30 мл воды порциями прибавляют 5,15 г (0,028 моль) *n*-нитробензоилхлорида. Перемешивают реакционную массу при 20 – 25 °С 2 ч, затем прибавляют 45 мл воды и температуру повышают до 50 – 60 °С, выдерживают 2 ч. Охлаждают, толуольный слой отделяют, промывают водой, затем растворитель отгоняют. Получают 9,75 г (89 %) N,N-[2-(адамантил)-2-циклогексиламинокарбонилметил]-N'-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензамида (Пг) в виде масла.

К раствору 9,5 г основания Пг в 75 мл сухого ацетона при перемешивании и охлаждении прибавляют эфирный раствор хлористого водорода до pH 1 – 2. Смесь оставляют для кристаллизации при 0 + 5 °С на 2 – 3 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. Получают 8,8 г (79,6 %) Пг. Белый кристаллический порошок с $T_{пл}$ 177 – 178 °С (абсолютный этанол).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,24 (т, 6H, N(CH₂CH₂)₂); 1,10 – 2,30 (м, 26H, 14H-AdH, 10H-циклогексила и 2H -CH₂CH₂N-); 3,11 (м, 5H, 4H -N(CH₂CH₂)₂ и 1H-цикло-

гексила); 3,14 (т, 2H, CH₂CH₂N), 3,36 (м, 1H, AdH-2); 3,53 (т, 2H, CONCH₂CH₂); 4,04 (с, 2H, -COCH₂N-); 7,55 и 8,24 (м, 4H, ArH); 7,97 (д, 1H, -NH). C₃₂H₄₉ClN₄O₄.

Гидрохлорид N-[2-(адамантил)-2-аминокарбонилметил]-N'-[3-(морфолино)пропил]-4-нитробензамида (Пд). Смесь 4,1 г (0,018 моль) N-(2-(адамантил)хлорацетамида и 15 мл (14,8 г; 0,1 моль) 3-морфолинопропиламина нагревают с обратным холодильником при 145 – 150 °С в течение 1 ч. Избыток морфолинопропиламина отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 30 мл толуола. Полученный раствор промывают водой, затем толуол отгоняют. Получают 4,7 г неочищенного N-(2-адамантил)амида-N'-[3-(морфолино)пропиламиноуксусной кислоты.

К перемешиваемой смеси 4,7 г (0,014 моль) продукта предыдущей стадии, 4,4 г (0,031 моль) углекислого калия в 50 мл толуола и 20 мл воды порциями прибавляют 3,7 г (0,020 моль) 4-нитробензоилхлорида. По окончании прибавления смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем добавляют 25 мл воды и нагревают при 60 °С еще 1 ч. Реакционную массу охлаждают, толуольный слой отделяют, водный дополнительно экстрагируют 20 мл толуола. Объединенный толуольный раствор промывают 10 % раствором аммиака, а затем водой. Растворитель отгоняют и получают 5,8 г N-[2-(адамантил)-2-аминокарбонилметил]-N'-[3-(морфолино)пропил]-4-нитробензамида (Пд). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 95 – 98 °С (изопропанол).

К раствору 5,3 г основания Пд в 50 мл ацетона прибавляют эфир, насыщенный хлористым водородом, до pH 1 – 2. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают сухим эфиром. Выход Пд 4,55 г (86 %). Белые кристаллы с $T_{пл}$ 215 – 216 °С (абсолютный этанол). C₂₆H₃₇ClN₄O₄.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,30 – 2,10 (м, 14H, AdH); 2,05; 3,18 и 3,50 (три м, 6H, -CH₂CH₂CH₂-); 2,80 – 3,90 (м, 8H, -морфолин); 3,90 и 4,13 (м, 1H, AdH-2); 3,96 и 4,19 (с, 2H, -N-CH₂CO); 7,67; 8,24; 8,31 (м, 4H, ArH); 7,88; 8,04 (д, 1H, -NH).

Экспериментальная фармакологическая часть

Изучение антиаритмической активности проводили с использованием хлоридкальциевой и аконитиновой моделей аритмии, а также острой токсичности исследуемых соединений в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств [11].

Таблица 4

Антиаритмическая активность исследуемых соединений и препаратов сравнения в условиях хлоридкальциевой модели аритмии

Соединение	Прототип	Па	Пб	Пв	Пг	Пд	Лидокаин	Верапамил
ЛД ₅₀ , мг/кг внутривенно (в/в)	40,0 (35,5 – 44,5)	45,0 (42,5 – 47,5)	81,0 (76,9 – 85,5)	47,0 (32,7 – 61,3)	16,0 (13,3 – 18,7)	75,0 (70,8 – 79,2)	7,50	1,10
ЭД ₅₀ , мг/кг в/в	0,27 (0,21 – 0,33)	0,5 (0,35 – 0,65)	0,34 (0,19 – 0,49)	0,26 (0,17 – 0,35)	0,30 (0,20 – 0,40)	0,44 (0,41 – 0,47)	39,40	17,00
Антиаритмический индекс	148,10	128	238,20	90,00	53,30	170	5,23	15,45

Антиаритмическая активность исследуемых соединений и препаратов сравнения в условиях аконитиновой модели аритмии

Соединение	Прототип	Па	Пб	Лидокаин	Этмозин	Новокаионамид
ЛД ₅₀ , мг/кг в/в	40,0 (35,5 – 44,5)	45,0 (42,5 – 47,5)	81,0 (76,9 – 85,1)	39,4	16,4 (14,9 – 17,8)	110
ЭД ₅₀ , мг/кг в/в	0,27 (0,21 – 0,33)	0,5 (0,35 – 0,65)	0,34 (0,19 – 0,49)	7,8 (5,6 – 10,6)	0,28 (0,17 – 0,39)	41
Антиаритмический индекс	148,10	128	238,20	5,0	58	2,7

Опыты проведены на 320 белых нелинейных бодрствующих крысах-самцах массой 160 – 200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животных получали из питомника (филиал “Столбовая” ФГБУ “НЦБМТ”).

Хлоридкальциевую аритмию вызывали 10 % раствором хлорида кальция в высоких дозах 250 – 390 мг/кг при введении в хвостовую вену. Через 1 – 2 мин после введения хлорида кальция возникает фибрилляция желудочков сердца. В начале эксперимента подбирали дозу 10 % раствора хлорида кальция, вызывающую летальную фибрилляцию желудочков. Исследуемые соединения вводили за 1 – 2 мин до введения хлорида кальция. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении через 30 с, 1, 3, 5, 10 и 20 мин с помощью Полиспектра-8/В и компьютерной программы. Антиаритмический эффект оценивали по уменьшению количества случаев летальной фибрилляции желудочков сердца. Значимость данных оценивали с помощью критерия Фишера.

Аконитиновую аритмию вызывали внутривенным введением аконитина гидрохлорида в дозах 30 – 40 мкг/кг. Через 1 – 3 минуты после введения аконитина развивались нарушения сердечного ритма смешанного предсердно-желудочкового типа, которые носили разнообразный характер. В экспериментах использовали дозу аконитина, которая вызывала нарушения сердечного ритма средней тяжести (политопная экстрасистолия). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении с помощью Полиспектра-8/В и компьютерной программы через 30 с, 1, 3, 5, 10, 15 и 20 мин после введения аконитина. Критерием положительного эффекта соединения служило отсутствие аритмии, вызванной аконитином. Эффективную дозу ЭД₅₀ и доверительные границы вычисляли по методу Миллера и Тейнтера при уровне вероятности $p = 0,05$. О терапевтической широте препарата судили по величине антиаритмического индекса (АИ), представляющего собой отношение летальной дозы ЛД₅₀ к эффективной ЭД₅₀.

Острую токсичность синтезированных веществ изучали на нелинейных бодрствующих крысах-самцах массой 200 г при внутривенном введении. В качестве растворителя использовали апирогенную воду для инъекций. Изучение острой токсичности проводили на 6 – 8 животных с использованием 3 и более доз. Результаты оценивали через 2 недели после введения соединений. Летальную дозу ЛД₅₀ с доверительными границами вычисляли по методу Миллера и Тейнтера при уровне вероятности $p = 0,05$. Результаты экспериментов представлены в табл. 1.

В качестве вещества сравнения использовали прототип — соединение N,N-(2-дициклогексил)аминокарбонилметил-N'-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензамида гидрохлорид (кардиоциклд).

Проведенные исследования показали, что соединение Пб обладает наименьшей токсичностью по сравнению с прототипом и другими исследуемыми соединениями (табл. 1).

Исследование антиаритмической активности каждого соединения проводилось на 3 – 6 группах животных в зависимости от количества исследуемых доз. В контроле было 6 групп по 10 животных. Опытные группы включали 11 групп по 6 животных; 6 групп по 8 животных; 1 группа — 5 животных.

Проведенные опыты показали, что в контроле при внутривенном введении 10 % раствора хлорида кальция (250 – 390 мг/кг) погибло 10 животных из 10. Защитный эффект исследуемых соединений проявлялся в дозах 0,25 – 0,5 – 1,0 мг/кг при их внутривенном введении до введения хлорида кальция (табл. 2, 3).

Все изученные соединения в условиях хлоридкальциевой модели аритмии проявляли антиаритмическую активность. Соединение Пб оказалось наименее токсичным по сравнению с прототипом и соединениями изученного ряда. При определении антиаритмического индекса заявляемых соединений и препаратов сравнения установлено, что соединение Пб обладает наибольшей шириной терапевтического действия по сравнению с прототипом, другими соединениями этого ряда и препаратами сравнения — лидокаином и верапамиллом (табл. 4) [17].

В условиях аконитиновой модели аритмии все соединения также проявляли антиаритмическую активность. Наиболее выраженный антиаритмический индекс выявлен у соединения Пб. Это соединение по антиаритмической активности в условиях аконитиновой модели аритмии превосходит препараты сравнения: лидокаин, этмозин и новокаионамид (табл. 5) [17, 18].

Таким образом, изученные соединения проявляют антиаритмическую активность в условиях хлоридкальциевой и аконитиновой моделей аритмии. Соединение Пб обладает выраженной антиаритмической активностью, наименьшей токсичностью и имеет наибольший антиаритмический индекс по сравнению с прототипом и препаратами сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Недоступ, О. В. Благова, *Рус. мед. ж.*, **13**(11), 767 – 774 (2005).
2. А. В. Недоступ, *Кардиология*, **16**(6), 431 – 435 (2008).

3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва, Новая волна (2000).
4. М. Д. Машковский, Р. Г. Глушков, Е. В. Дородникова, С. Д. Южаков, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(3), 27 – 31 (1995).
5. Р. Г. Глушков, С. П. Голицин, Е. В. Дородникова и др., *Вест. РАМН*, **11**, 38 – 42 (1998).
6. С. Е. Pollard, Gerges Abi, M. H. Bridgland-Taylor, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **159**(1), 12 – 21 (2010).
7. I. Savelieva, *J. Samt. Europace*, **10**(6), 646 – 665 (2008).
8. H. Wulf, N. A. Castle, L. A. Pardo, et al., *Rev. Drug Discov.*, **8**(12), 982 – 1001 (2009).
9. H. Poppl, R. Schindler, W. Sauer, et al., *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **332**(7), 223 – 241 (1999).
10. В. Зауер, Р. Шиндлер, К. Рюгер и др., Патент РФ № 2134683, *Бюл. изобрет.*, № 23 (1999).
11. П. А. Галенко-Ярошевский, Н. В. Каверина, А. Г. Камкин и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 385 – 387.
12. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов и др., *Вестник РАМН*, № 11, 42 – 46 (1998).
13. И. Е. Ковалев, *Хим.-фарм. журн.*, **11**(3), 19 – 27 (1977).
14. S. N. Pandeya, *Indian J. Pharm.*, **33**, 1 (1971).
15. Л. Н. Лаврова, Н. В. Климова, М. И. Шмарьян и др., *Ж. орган. химии*, **VIII**, 2445 – 2446 (1972).
16. Н. И. Авдюнина, И. С. Морозов, Б. М. Пятин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(7), 819 – 822 (1988); *Pharm. Chem. J.*, **22**(7), 543 – 546 (1988).
17. И. Г. Нинидзе, А. И. Турилова, С. Ю. Бердяев и др., *Новый антиаритмический препарат боннекор*. Сборник трудов, Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканова (ред.), Москва (1993), сс. 124 – 127.
18. А. И. Турилова, С. Ю. Бердяев, А. Н. Гриценко, З. П. Сенова, *Фармакол. и токсикол.*, № 6, 20 – 21(1990).

Поступила 06.06.18

SYNTHESIS OF N-[2-(ADAMANTAN-2-YL)AMINOCARBONYLMETHYL]-N'-(DIALKYLAMINO)ALKYLNITROBENZAMIDES AND THEIR ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY

N. I. Avdyunina, A. I. Turilova, T. S. Gan'shina, R. S. Mirzoyan,
L. N. Grushevskaya, N. M. Zaitseva, and B. M. Pyatin

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

New derivatives of 2-aminoadamantane, namely, N-[2(adamant-2-yl)-aminocarbonylmethyl]-N'-(dialkylamino)alkylnitrobenzamides and their physiologically acceptable salts, preferably hydrochlorides, have been synthesized and their pharmacological properties have been studied. As a result of these studies, it was established that the new derivatives have a pronounced antiarrhythmic (antifibrillatory) activity on the models of calcium chloride- and aconitine-induced arrhythmias. The relationship between the chemical structure of synthesized substances and their pharmacological activity was studied. The highest antiarrhythmic activity and low toxicity has been observed for N-[2-(adamant-2-yl)-amino-carbonylmethyl]-N'-[3-(diethylamino)propyl]-4-nitrobenzamide, which also has advantages in breadth of the therapeutic effect with respect to the known antiarrhythmic drugs of class I, class IV and class III (cardiocyclide).

Keywords: synthesis; 2-aminoadamantane derivatives; N-[2-(adamant-2-yl)-aminocarbonylmethyl]-N'-(dialkylamino)alkylnitrobenzamides; antiarrhythmic activity; antifibrillatory activity; acute toxicity; calcium chloride arrhythmia; aconitine arrhythmia; antiarrhythmic agents.