

DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-9-14  
© Коллектив авторов, 2019

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

## СИНТЕЗ И КАРДИОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ 1-(МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-4-[2-((МЕТОКСИБЕНЗИЛ)АМИНО)ЭТИЛ]ПИПЕРАЗИНОВ

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В. В. Закусова", 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

\* e-mail: g.mokrov@gmail.com

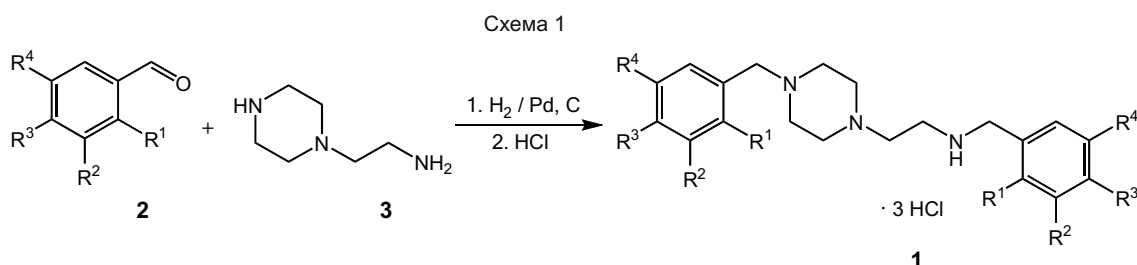
Осуществлен синтез новой группы соединений — 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов **1** — и уточнено влияние строения триазаалканового линкера на кардиотропное действие в ряду этих соединений в сравнении с ранее изученными линейными и циклическими метоксифенилтриазаалканами. Наиболее активным соединением новой группы оказалось **1д** (тригидрохлорид 1-(3,4,5-триметоксибензил)-4-{2-[(3,4,5-триметоксибензил)амно]этил}пиперазина), обладающее достоверной антиаритмической активностью на моделях аконитиновой и хлоридкальциевой аритмий.

**Ключевые слова:** рFOX-ингибиторы; противоишемическая и антиаритмическая активность; линейные и циклические метоксифенилтриазаалканы.

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова продолжают работы по созданию новых высокоэффективных кардиотропных лекарственных средств, сочетающих в себе противоишемические и антиаритмические свойства. Ранее нами осуществлен синтез и изучена кардиотропная активность в ряду потенциальных ингибиторов окисления свободных жирных кислот — линейных метоксифенилтриазаалканов общей формулы **A** (рис. 1) [1]. Некоторые соединения этой группы продемонстрировали выраженную противоишемическую и антиаритмическую активность. Установлена зависимость активности от строения соединений **A**. Оптимальным триазаалкановым линкером оказался диэтилентриамин ( $n = m = 2$ ). Для дальнейшего изучения связи между строением молекул и кардиотропной активностью позже была получена группа 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазин-

2,3-дионов общей формулы **B**, отличающаяся тем, что один из линейных фрагментов группы **A** был конформационно жестко закреплен дикарбонильным мостиком [2]. Установлено, что такое структурное изменение приводит к полному исчезновению противоишемической активности и для большинства соединений — к снижению антиаритмической активности.

В настоящей работе с целью дальнейшего изучения связи между химическим строением и кардиотропной активностью был осуществлен синтез новой группы циклических метоксифенилтриазаалканов — 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов общей формулы **1**. Соединения этой группы отличаются от ряда общей формулы **B** отсутствием в пиперазиновом цикле карбонильных групп, что приводит к их меньшей конформационной жесткости. Кроме того, пиперазиновый фрагмент присутствует в



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
<b>1а</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	28
<b>1б</b>	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	34
<b>1в</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	38
<b>1г</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	27
<b>1д</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	26

структурах известных ингибиторов окисления свободных жирных кислот, использовавшихся в дизайне группы метоксибензилтриазаалканов, таких как триметазидин (1-[(2,3,4-триметоксифенил)метил]пиперазин) [3], ранаолазин ((+)-N-(2,6-диметилфенил)-4-[2-гидрокси-3-(2-метоксифеноксипропил)-1-пиперазин ацетамид] [4] и CVT-4325 ((R)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-илокси)-3(4-((5-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол) [5]. Эти наблюдения позволяли предположить наличие кардиотропной активности у соединений новой группы 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов (1).

### Экспериментальная химическая часть

Синтез целевых соединений **1** осуществляли в соответствии со схемой 1. Замещенные метоксибензальдегиды (**2**) вводили в реакцию восстановительного аминирования с N-(2-аминоэтил)пиперазином (**3**) в соотношении 2:1, соответственно, каталитическим гидрированием на палладии. Образующиеся основания выделяли в виде солей с соляной кислотой. Строение соединений **1** доказано с помощью спектров ЯМР, а их чистота — данными элементного анализа.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker AC-250 в растворах ДМСО- $d_6$  используя в качестве внутреннего стандарта сигналы остаточных протонов растворителя. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F254 с обнаружением в УФ-свете.

**Общий метод синтеза 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов (1а-д).** Раствор 0,11 моль метоксибензальдегида и 6,46 г (0,05 моль) 1-(2-аминоэтил)пиперазина в 100 мл спирта выдерживают в течение 1 ч при комнатной температуре. К полученному раствору прибавляют 1,50 г палладиевого катализатора (PdO/C, 10 % Pd), и смесь гидрируют при перемешивании при атмосферном давлении и комнатной температуре до полного поглощения водорода. Катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха. К остатку прибавляют 25 мл воды, подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции и смесь экстрагируют толуолом. Водный слой отделяют, подщелачивают сухим поташом и продукт экстрагируют 2 раза толуолом. Объединенные толуольные растворы промывают водой, отфильтровывают через бумажный фильтр и упаривают досуха. Маслообразный остаток растворяют в ацетоне, раствор подкисляют конц. HCl до кислой реакции и оставляют кристаллизоваться. Осадок отфильтровывают и сушат.

**Тригидрохлорид 1-(2-метоксибензил)-4-[2-((2-метоксибензил)амино)этил]пиперазина (1а).** Получен из 2-метоксибензальдегида и 1-(2-аминоэтил)пиперазина. Выход 28 %.  $T_{\text{пл}}$  195 – 198 °С (с разл., из спирта).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д.): 3,30 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,51 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,57 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,61 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,82 и 3,84 (2 с, по 3 H, 2  $\text{OCH}_3$ ); 4,13 (с, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ); 4,31 (с, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ); 6,99 – 7,61 (м, 8 H, ArH).

**Тригидрохлорид 1-(2,4-диметоксибензил)-4-[2-((2,4-диметоксибензил)амино)этил]пиперазина (1б).** Получен из 2,4-диметоксибензальдегида и 1-(2-аминоэтил)пиперазина. Выход 34 %.  $T_{\text{пл}}$  189 – 192 °С (с разл., из спирта).  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д.): 3,30 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,39 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,45 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,71 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,80 – 3,87 (4 с, по 3 H, 4  $\text{OCH}_3$ ); 4,05 (с, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ); 4,25 (с, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ); 6,61 – 7,42 (м, 6 H, ArH).

**Тригидрохлорид 1-(3,4-диметоксибензил)-4-[2-((3,4-диметоксибензил)амино)этил]пиперазина (1в).** Получен из 3,4-диметоксибензальдегида и 1-(2-аминоэтил)пиперазина. Выход 38 %.  $T_{\text{пл}}$  229 – 231 °С (с разл., из спирта).  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д.): 3,45 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,58 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,60 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,62 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,77 – 3,87 (4 с, по 3 H, 4  $\text{OCH}_3$ ); 4,09 (с, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ); 4,32 (с, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ); 6,84 – 7,30 (м, 6 H, ArH).

**Тригидрохлорид 1-(2,3,4-триметоксибензил)-4-[2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил]пиперазина (1г).** Получен из 2,3,4-триметоксибензальдегида и 1-(2-аминоэтил)пиперазина. Выход 8,00 г (27 %).  $T_{\text{пл}}$  200 – 203 °С (с разл., из спирта).  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д.): 3,46 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,56 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,60 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,61 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,75 – 3,87 (6 с, по 3 H, 6  $\text{OCH}_3$ ); 4,08 (с, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ); 4,27 (с, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ); 6,85 – 7,35 (4 д, по 1 H, ArH, J 8,7 Гц).

**Тригидрохлорид 1-(3,4,5-триметоксибензил)-4-[2-((3,4,5-триметоксибензил)амино)этил]пиперазина (1д).** Получен из 3,4,5-триметоксибензальдегида и 1-(2-аминоэтил)пиперазина. Выход 26 %.  $T_{\text{пл}}$  219 – 222 °С (с разл., из спирта).  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д.): 3,35 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,48 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3,65 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,67 (м, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,79 – 3,87 (6 с, по 3 H, 6  $\text{OCH}_3$ ); 4,12 (с, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ); 4,34 (с, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ); 7,01 и 7,11 (2 с, по 2 H, ArH).

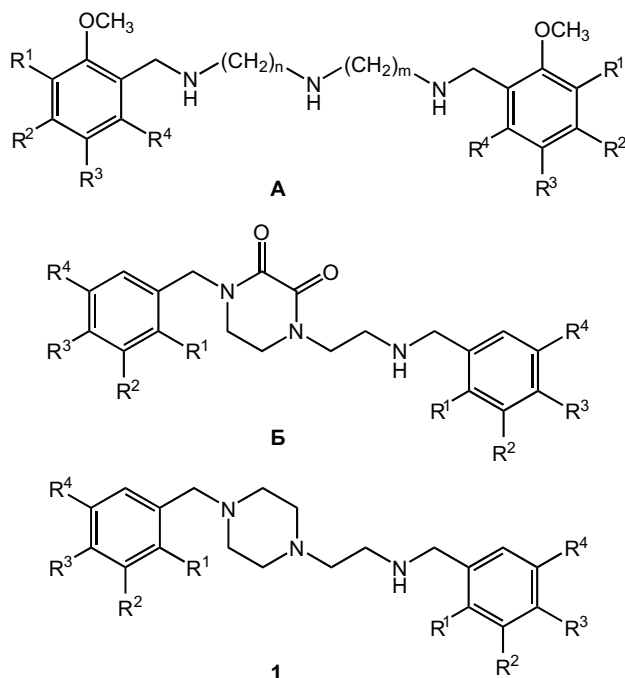
### Экспериментальная фармакологическая часть

Эксперименты выполнены на беспородных белых мышках-самцах массой 20 – 30 г и на беспородных белых крысах-самцах массой 160 – 380 г, полученных из ФГБУН “Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства”, филиал “Столбовая”. Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБУН “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”. Живот-

ных содержали в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 г. “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики” и СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), а также в соответствии с “Правилами работы с животными”, утвержденными биоэтической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”. В статистических расчетах различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Острая токсичность (LD<sub>50</sub>) соединений.** Эксперименты выполнены на беспородных белых мышцах-самцах массой 20 – 30 г. Острую токсичность каждого соединения определяли в 6 – 9 различных дозах, количество животных в каждой серии — 6. В качестве растворителя использовали апирогенную воду для инъекций. Гибель животных оценивали через 24 ч после введения изучаемых соединений. По методу Литчфилда — Уилкоксона рассчитывали LD<sub>16</sub>, LD<sub>50</sub> и LD<sub>84</sub> с их доверительными 95 % интервалами.

**Модель аконитиновой аритмии [6, 7].** Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 160 – 180 г. Животные были рандомизированы на 6 групп: 1-я ( $n = 8$ ) — контроль (аконитин); 2-я ( $n = 6$ ) — **1a** + аконитин; 3-я ( $n = 7$ ) — **1b** + аконитин; 4-я ( $n = 6$ ) — **1в** + аконитин; 5-я ( $n = 6$ ) — **1г** + аконитин; 6-я ( $n = 6$ ) — **1д** + аконитин. Животным основных групп (2 – 6) за 2 мин до инъекции аконитина внутривенно (в/в) вводили (в 0,2 – 0,3 мл апирогенной воды для инъекций) исследуемые соединения. Контрольным животным по аналогичной схеме вводили 0,3 мл апирогенной воды для инъекций. Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг внутривенно (в/б)) фиксировали в положении на спине на подогреваемом операционном столике (Kent Scientific Corporation, США). Левую бедренную вену катетеризировали для введения аконитина гидрохлорида и изучаемых соединений. Перед началом эксперимента у животных регистрировали ЭКГ (стандартные отведения, калибровочный сигнал 20 мВ, скорость записи 50 мм/с, продолжительность записи 60 с). В качестве регистратора использовали компьютерный электрокардиограф “Поли-Спектр 8/В” (Россия). Затем подбирали дозу аконитина гидрохлорида ( $n = 31$ , в/в, болюсом), которая во всех экспериментах в пределах 1 – 2 мин после окончания его введения вызывает политопную предсердно-желудочковую экстрасистолию; величина подобранной дозы — 30 – 50 мкг/кг. После подбора дозы аконитина гидрохлорида во всех сериях экспериментов изучаемые соединения вводили в/в (в 0,2 – 0,3 мл) за 2 мин до введения аконитина гидрохлорида. Непрерывную регистрацию ЭКГ начинали за 2 мин до начала введения аконитина гидрохлорида или исследуемых соединений и продолжали в течение 20 мин от момента окон-



**Рис. 1.** Структуры ранее изученных линейных и циклических метоксифенилтриаалканов (А и Б) и новая группа 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов (1).

чания в/в введения аконитина гидрохлорида. Перед началом каждой из 2-й – 7-й серии экспериментов в тестовом режиме на 3 – 5 животных оценивали (подтверждали) ранее выбранную аритмогенную дозу аконитина гидрохлорида — 0,2 мг/кг.

Статистическую обработку данных, измеренных в бинарной шкале, проводили с помощью метода точной вероятности Фишера с учетом множественности сравнений.

**Модель хлоридкальцевой аритмии [6, 7].** Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 250 – 300 г. Животные были рандомизированы на 6 групп: 1-я ( $n = 7$ ) — контроль (хлорид кальция); 2-я ( $n = 6$ ) — **1a** + хлорид кальция; 3-я ( $n = 7$ ) — **1b** + хлорид кальция; 4-я ( $n = 6$ ) — **1в** + хлорид кальция; 5-я ( $n = 6$ ) — **1г** + хлорид кальция; 6-я ( $n = 6$ ) — **1д** + хлорид кальция. Животным основных групп (2 – 6) за 2 мин до инъекции хлорида кальция в/в вводили (в 0,2 – 0,3 мл апирогенной воды для инъекций) исследуемые соединения. Животным контрольной группы по аналогичной схеме вводили 0,3 мл апирогенной воды для инъекций.

Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг, в/б) фиксировали в положении на спине на подогреваемом операционном столике (Kent Scientific Corporation, США). Левую бедренную вену катетеризировали для введения хлорида кальция и изучаемых соединений. Перед началом эксперимента у животных регистрировали ЭКГ (стандартные отведения, калибровочный сигнал 20 мВ, скорость записи 50 мм/с, продолжительность записи 60 с). В качестве регистратора использовали компьютерный электрокардиограф “Поли-Спектр 8/В” (Россия). Затем подбирали дозу хлорида

да кальция ( $n = 17$ , в/в, болюсом), которая во всех экспериментах в пределах 1 – 2 мин после окончания его введения вызывает фибрилляцию желудочков сердца; величина подобранной дозы — 200 – 250 мг/кг. После подбора дозы хлорида кальция во всех сериях экспериментов изучаемые соединения вводили в/в (в 0,2 – 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций) за 2 мин до введения хлорида кальция. Непрерывную регистрацию ЭКГ начинали за 2 мин до начала введения хлорида кальция или исследуемых соединений и продолжали в течение 20 мин от момента окончания в/в введения хлорида кальция.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью метода точной вероятности Фишера с учетом множественности сравнений.

**Модель реперфузионной фибрилляции сердца у крыс [4].** Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 250 – 300 г. Животные были рандомизированы на 5 групп: 1-я ( $n = 10$ ) — контроль; 2-я ( $n = 10$ ) — соединение **1a**; 3-я ( $n = 10$ ) — соединение **1б**; 4-я ( $n = 10$ ) — соединение **1в**; 5-я ( $n = 10$ ) — соединение **1г**; 6-я ( $n = 10$ ) — соединение **1д**. Исследуемые соединения (в/в в 0,2 – 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций), в контрольной серии — апиrogenную воду для инъекций вводили за 5 мин до начала реперфузии.

Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг в/б) фиксировали в положении на спине на подогреваемом операционном столике (Kent Scientific Corporation, США). Левую бедренную вену катетеризировали для введения изучаемых соединений. Затем животных переводили на искусственное дыхание при помощи аппарата искусственной вентиляции легких для мелких животных (Ugo Basele, Италия), после чего производили тороко- и перикардотомию и под левую нисходящую коронарную артерию сразу же после ее выхода из-под ушка подводили лавсановую лигатуру. Ишемию миокарда вызывали одномоментной перевязкой коронарной артерии. Через 7 мин лигатуру снимали. Оценивали наличие/отсутствие фибрилляции желудочков сердца в течение 3 мин от момента начала реперфузии. Регистрацию ЭКГ (II стандартное отведение) начинали за 1 мин до перевязки коронарного сосуда и продолжали в течение всего эксперимента. В работе использовали цифровой электрокардиограф

Поли-Спектр-8В (Нейрософт, Россия). Для оценки противофибрилляторного эффекта в каждой группе подсчитывали количество животных, у которых возникла необратимая фибрилляция желудочков сердца.

Статистическую обработку данных, измеренных в бинарной шкале, проводили с помощью метода точной вероятности Фишера с учетом множественности сравнений.

**Модель субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой изопротеренолом [8].** Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 340 – 380 г. Животные были рандомизированы на 5 групп: 1-я ( $n = 6$ ) — контроль; 2-я ( $n = 8$ ) — соединение **1a**; 3-я ( $n = 9$ ) — соединение **1б**; 4-я ( $n = 8$ ) — соединение **1в**; 5-я ( $n = 8$ ) — соединение **1г**. Острую эндокардиальную ишемию миокарда вызывали по методу [8]. Для этой цели животным с помощью инъектора “Линеомат” (Россия) внутривенно со скоростью 20 мкг/кг/мин вводили неселективный агонист  $\beta$ -адренорецепторов изопротеренол. Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ (II стандартное отведение) через 5 мин от момента начала инфузии изопротеренола. ЭКГ регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа Полиспектр 8/ЕХ (Нейрософт, Россия). Все исследуемые соединения вводили внутривенно за 2 мин до начала инфузии изопротеренола в 0,3 мл изотонического раствора натрия хлорида. Животные контрольной группы получали эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида.

При статистической обработке данных нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка, гомогенность дисперсий — с помощью критерия Левена. Так как результаты имели нормальное распределение и выборочные дисперсии были гомогенны, для определения значимости различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующей обработкой методом множественных сравнений по Даннету. Полученные результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок.

Таблица 1  
Острая токсичность соединений 1 (мышь, в/б)

Соединение	LD <sub>16</sub> , мг/кг	LD <sub>50</sub> , мг/кг	LD <sub>84</sub> , мг/кг
<b>1a</b>	24,8	33,8	45,9
	23,8 – 25,8	28,4 – 40,1	44,1 – 47,7
<b>1б</b>	117	127	138
	117 – 118	121 – 134	138 – 139
<b>1в</b>	233	277	329
	231 – 236	254 – 302	325 – 332
<b>1г</b>	151	192	245
	147 – 155	168 – 220	238 – 251
<b>1д</b>	518	746	1073,6
	497 – 541	607 – 916	1030 – 1120

Таблица 2  
Антиаритмическая активность соединений 1 на модели аконитиновой аритмии

Соединение	Доза, мг/кг, в/в	Количество животных в группе	Количество животных с нарушениями ритма	$p$ по отношению к контролю
Контроль	-	8	8	-
<b>1a</b>	1,0	6	6	1,0
<b>1б</b>	2,0	7	4	> 0,077
<b>1в</b>	2,0	6	6	1,0
<b>1г</b>	2,0	6	0	> 0,0003
<b>1д</b>	8,0	6	1	> 0,003

Таблица 3  
**Антиаритмическая активность соединений 1 на модели хлоридкальциевой аритмии**

Соединение	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Количество животных с фибрилляцией	<i>p</i> по отношению к контролю
Контроль	-	7	7	-
<b>1a</b>	1,0	6	6	1,0
<b>1б</b>	2,0	6	5	> 0,462
<b>1в</b>	2,0	6	4	> 0,192
<b>1г</b>	2,0	6	5	> 0,462
<b>1д</b>	8,0	6	2	> 0,021

### Результаты и их обсуждение

Результаты определения острой токсичности ( $LD_{50}$ ) синтезированных соединений приведены в табл. 1. Наименее токсичным оказалось соединение **1д** ( $LD_{50} = 746$  мг/кг), а наиболее токсичным — соединение **1a** ( $LD_{50} = 33,8$  мг/кг). Остальные соединения оказались близкими по токсичности ( $127 < LD_{50} < 277$  мг/кг). На основании полученных данных были подобраны дозы для исследования антиаритмической и противоишемической активности соединений. Для соединений **1б**, **1в** и **1г** исследуемая доза была выбрана 2 мг/кг, для соединения **1a** — 1 мг/кг, а для соединения **1д** — 8 мг/кг.

При изучении активности синтезированных соединений на модели аконитиновой аритмии было установлено, что соединения **1г** и **1д** достоверно обладали выраженной антиаритмической активностью, при этом в группе животных, которым вводили соединение **1г**, полностью отсутствовали нарушения сердечного ритма (табл. 2). У соединения **1б** также наблюдалась антиаритмическая активность, проявляемая на уровне тенденции.

Изучение антиаритмической активности синтезированных соединений на модели хлоридкальциевой аритмии показало, что соединение **1д** обладало статистически значимой антиаритмической активностью, предотвращая развитие фибрилляций у 67 % крыс (табл. 3). Соединение **1в** проявило антиаритмическую активность на уровне тенденции (отсутствие фибрилляций у 33 % крыс).

Оценка антифибрилляторной активности соединений на модели реперфузионной фибрилляции желудочков сердца показала, что ни одно вещество статисти-

Таблица 4  
**Антиаритмическая активность соединений 1 на модели реперфузионной аритмии**

Соединение	Доза, мг/кг, в/в	Количество животных в группе	Количество животных с фибрилляцией	<i>p</i> по отношению к контролю
Контроль	-	10	7	-
<b>1a</b>	1,0	10	7	1,0
<b>1б</b>	2,0	10	8	> 0,635
<b>1в</b>	2,0	10	4	> 0,395
<b>1г</b>	2,0	10	8	> 0,635
<b>1д</b>	8,0	10	6	> 0,787

стически значимо не обладало антифибрилляторной активностью, однако соединение **1в** обладало лучшим эффектом на уровне тенденции, снижая количество животных, у которых возникли фибрилляции, на 30 % по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

Противоишемическое действие синтезированных соединений оценивали по влиянию соединений на депрессию сегмента ST на ЭКГ во втором стандартном отведении, вызванную изопротеренолом (20 мкг/кг/мин в/в в течение 5 мин). Установлено, что ни одно из веществ не проявляет этого вида активности (табл. 5).

Таким образом, проведенные исследования антиаритмической и противоишемической активности новой группы 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов (**1**) показали, что эти соединения обладают антиаритмической активностью и не обладают противоишемической активностью. Наиболее активными соединениями новой группы оказались соединения **1д**, обладающее достоверной антиаритмической активностью на моделях аконитиновой и хлоридкальциевой аритмий, и соединение **1г**, полностью предотвращающее нарушения сердечного ритма на модели аконитиновой аритмии.

Сравнительный анализ взаимосвязи структура — действие в ряду ранее изученных линейных метоксифенилтриазаалканов **A** и циклических метоксифенилтриазаалканов **B** и полученных в данной работе 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов **1**, позволяет сделать следующие выводы. Введение как этиленового, так и оксалильного мостика в триазаалкановый линкер линейных метоксифенилтриазаалканов **A**, то есть переход от структур с конформационно свободным триазаалкановым линкером к более конформационно жестким с пиперазиновым

Таблица 5  
**Влияние соединений 1 на депрессию сегмента ST на ЭКГ во втором стандартном отведении, вызванную изопротеренолом (20 мкг/кг/мин в/в в течение 5 мин)**

Показатель	Соединение				
	Контроль	<b>1a</b> , 1 мг/кг	<b>1б</b> , 2 мг/кг	<b>1в</b> , 2 мг/кг	<b>1г</b> , 2 мг/кг
Депрессия сегмента ST, мВ	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,04	0,09 ± 0,02
<i>n</i>	6	8	9	8	8

*n* — количество животных в группе; указаны средние арифметические и их стандартные ошибки.

или пиперазин-2,3-дионовым соединительными фрагментами, приводит к полному исчезновению противоишемической активности. Это свидетельствует о том, что для наличия данного вида активности требуется конформационно свободный азаалкановый линкер.

При переходе от линейных метоксифенилтриазаалканов **A** к 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинам **1** в целом наблюдается сохранение антиаритмической активности, в отличие от пиперазин-2,3-дионовых производных **B**, у которых данный вид активности практически отсутствует. Это позволяет предположить, что конформационные изменения молекулы, происходящие при введении этиленового фрагмента, не приводят к критическим изменениям антиаритмического действия, тогда как ограничение пиперазинового цикла 2 карбонильными группами практически блокирует активность.

Таким образом, в данной работе был осуществлен синтез новой группы соединений — 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов **1**, и уточнено влияние строения триазаалканового линкера на кардиотропное действие в ряду этих соединений в сравнении с ранее изученными линейными и циклическими метоксифенилтриазаалканами **A** и **B**. Все по-

лученные соединения не обладали противоишемической активностью.

Работа проводилась в рамках Госзадания 2019–2021 гг., тема № 0521-2019-0008 ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” “Конструирование и синтез новых гетероциклических соединений с потенциальной фармакологической активностью”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. В. Барчуков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(6), 16–23 (2019).
2. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. В. Барчуков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(7), 7–12 (2019).
3. P. F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak, G. D. Lopaschuk, *Circ Res.*, **86**(5), 580–588 (2000).
4. M. Aldakkak, A. K. Camara, J. S. Heisner, et al., *Pharmacol. Res.*, **64**(4), 381–392 (2011).
5. P. Partownavid, S. Umar, J. Li, et al., *Crit. Care Med.*, **40**(8), 2431–2437 (2012).
6. А. Н. Миронов, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, часть 1, Гриф и К, Москва (2013), сс. 385–416.
7. И. А. Илюшкина, А. Н. Берчатова, И. А. Дьяченко и др., *Биомедицина*, № 2, 6–13 (2012).
8. S. Yamamoto, K. Matsui, M. Sasabe, N. Ohashi, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **39**(2), 234–241 (2002).

Поступила 31.01.19

## SYNTHESIS AND CARDIOTROPIC ACTIVITY OF 1-(METHOXYBENZYL)-4-[2-((METHOXYBENZYL)AMINO)ETHYL]PIPERAZINES

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

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

\* e-mail: g.mokrov@gmail.com

A group of new 1-(methoxybenzyl)-4-[2-((methoxybenzyl)amino)ethyl]piperazines (**1**) was synthesized. The influence of the triazaalkane linker structure on the cardiotropic activity of these compounds was elucidated in comparison to the previously studied linear and cyclic methoxyphenyl triazaalkanes. The most active compound in the new group was found to be 1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-[2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]ethyl]piperazine trihydrochloride (**1d**) which exhibited significant antiarrhythmic activity on the models of aconitine and calcium chloride arrhythmias.

**Keywords:** pFOX-inhibitors; anti-ischemic activity; antiarrhythmic activity; linear and cyclic methoxyphenyltriazalkanes.