

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ N-[2-(1-АДАМАНТИЛАМИНО)-2-ОКСОЭТИЛ]-N-(ω -АМИНОАЛКИЛ)-АМИДОВ НИТРОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

С.А. Крыжановский, доктор медицинских наук, **А.М. Лихошерстов**, кандидат химических наук, **В.Н. Столярук**, кандидат медицинских наук, **Г.В. Мокров**, кандидат химических наук, **М.Б. Вититнова**, кандидат биологических наук, **И.Б. Цорин**, доктор биологических наук, **Т.А. Гудашева**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАМН, **А.В. Сорокина**, кандидат биологических наук, **А.Д. Дурнев**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

E-mail: SAK-538@yandex.ru

Ранее в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был синтезирован и фармакологически изучен оригинальный селективный блокатор трансмембранных потенциалзависимых калиевых каналов фармакологический препарат кардиоциклид (гидрохлорид N-[2-(дициклогексиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид). В развитие этих исследований в ряду N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω -аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот была изучена связь между химическим строением и антиаритмической активностью. Высказана гипотеза о необходимых фармакофорных элементах новых соединений, обеспечивающих активность. Показано, что существенное влияние на антиаритмическую активность оказывает строение диалкиламинной группы. Удлинение цепи, связывающей фармакофорные центры, на 1 метиленовое звено приводит к увеличению активности. Кроме того, производные аминокислоты более активны, но и более токсичны, чем производные α -аминопропионовой кислоты. Помимо этого, влияние на антиаритмическую активность соединений этого ряда оказывает положение нитрогруппы в бензольном кольце. В результате проведенных исследований выявлено наиболее активное соединение (гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид), не уступающее по антиаритмической активности прототипу кардиоциклиду и не оказывающее, в отличие от последнего, флеботоксическое действие.

Ключевые слова: производные N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω -аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот, антиаритмическая активность, связь структура – действие

THE STUDY OF THE STRUCTURE - ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY RELATIONSHIP AMONG N-[2-(1-ADAMANTYLAMINO)-2-OXOETHYL]-N-(ω -AMINOALKYL) AMIDES OF NITROBENZOIC ACIDS

S.A. Kryzhanovskii, A.M. Likhosherstov, V.N. Stolyaruk, G.V. Mokrov,
M.B. Vititnova, I.B. Tsorin, T.A. Gudasheva, A.V. Sorokina, A.D. Durnev
Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow

The original selective blocker of voltage-transmembrane potassium channels pharmacological drug cardiocyclide (N-[2-(dicyclohexylamino)-2-oxoethyl]-N-[3-(diethylamino)propyl]-4-nitrobenzoic carboxamide hydrochloride) has been earlier synthesized and pharmacologically studied in the State Foundation Institute of Pharmacology of RAMS. In the development of these research the structure-antiarrhythmic activity relationship among N-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-N-(ω -aminoalkyl) amides of nitrobenzoic acids has been studied. It was hypothesized that new compounds required the special pharmacophoric elements providing the activity. The dialkylamino group has the significant influence on the activity. The extension of the chain connecting the pharmacophore centers by one methylene leads to the increase of the activity. Moreover, the aminoacetic acid derivatives are more active and more toxic than the α -aminopropionic acid derivatives. The position of the nitro group in the benzene ring has the significant influence on the antiarrhythmic activity of the compounds. The studies revealed the most active compound to be N-[2-(adamantylamino)-2-oxoethyl]-N-[3-(diethylamino)propyl]-4-nitrobenzoic carboxamide hydrochloride which is comparable in its antiarrhythmic activity with prototype of cardiocyclide but in contrast with the latter, does not have the phlebotoxic action.

Key words: N-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-N-(ω -aminoalkyl)nitrobenzoic carboxamides derivatives, antiarrhythmic activity, structure-action relationship

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН в течение многих лет проводятся систематические исследования по созданию и изучению механизма действия антиаритмических лекарственных средств (ЛС), в результате чего в широкую клиническую практику были внедрены такие высокоэффективные антиаритмические препараты, как этmozин, этацин, пиромекаин и др. В развитие этих исследований в ряду N-(2-амино-2-оксоэтил)-N-(ω-аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот был синтезирован и фармакологически изучен оригинальный селективный блокатор трансмембранных потенциал-зависимых калиевых каналов препарат кардиоциклизид (формула I). Создание и внедрение в клиническую практику антиаритмических ЛС, способных селективно блокировать трансмембранные потенциал-зависимые калиевые каналы, т.е. антиаритмических препаратов III класса по классификации Vaughan Williams [16], имеет большую теоретическую и практическую значимость, поскольку эта группа ЛС наиболее эффективна для профилактики и купирования злокачественных нарушений сердечного ритма [12, 13, 14], в том числе и профилактики внезапной сердечной смерти [9, 10]. В настоящее время в нашей стране и за рубежом проводятся систематические исследования по поиску и клиническому изучению препаратов, способных селективно блокировать выходящие калиевые токи, протекающие через клеточную мембрану кардиомиоцитов – PM 101 [6], SAR 11464CA [5], азимилид [18], тедисамид [8], дронедазон [17], нибентан [1], ниферидил [1], целиварон [7] и др. Кардиоциклизид, в отличие от эталонных препаратов III класса, обладает оригинальным электрофизиологическим механизмом действия – препарат блокирует не только медленный, но и быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления [11]. Эта особенность электрофизиологического действия кардиоциклизид, по всей видимости, и обуславливает частотно-независимый характер его антиаритмического действия, что выгодно отличает препарат от применяемых в клинике представителей этой группы, у которых интенсивность антиаритмического действия уменьшается по мере увеличения частоты сердечных сокращений [3]. Однако, к сожалению, при изучении безопасности кардиоциклизид оказалось, что он оказывает флехотоксическое действие. Анализ данных по связи структура – действие в ряду аналогов пиромекаина (гидрохлорид 1-бутил-N-метил-2-пирролидинкарбоксамид) позволил предположить, что флехотоксическое действие кардиоциклизид связано с наличием в его молекуле дициклогексиламинового фрагмента. При изучении особенностей действия в ряду мезидидов N-алкил-α-пирролидинкарбоновых кислот было показано, что при увеличении длины алкильного радикала существенно возрастает фармакологическая активность, однако при радикале n-C₆H₁₃ наряду с высо-

кой биологической активностью вещество проявляет выраженное токсическое (местнораздражающее) действие, увеличивающееся при переходе к соединению с радикалом n-C₇H₁₅ [4]. В химическую структуру кардиоциклизид (формула I; рис. 1) входит амидный фрагмент замещенной аминокислоты (формула II; рис. 2), содержащий 2 липофильных циклогексильных заместителя. На основании этого мы предположили, что местнораздражающее действие кардиоциклизид и его аналогов связано с размером и строением алкильного заместителя амидного фрагмента.

Целями настоящего исследования были изучение связи химической структура – антиаритмическая активность в ряду N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот общей формулы (III; рис. 3), которые, в отличие от кардиоциклизид, в качестве амидного фрагмента замещенной аминокислоты содержат 1-адамантиламинный заместитель (IV; рис. 4), и выявление на этой основе новых высокоэффективных соединений, обладающих свойствами блокаторов калиевых каналов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Острую токсичность вновь синтезированных соединений определяли на белых нелинейных мышцах-самцах массой тела 20–22 г по общепринятой методике. Изучаемые соединения вводили внутри-

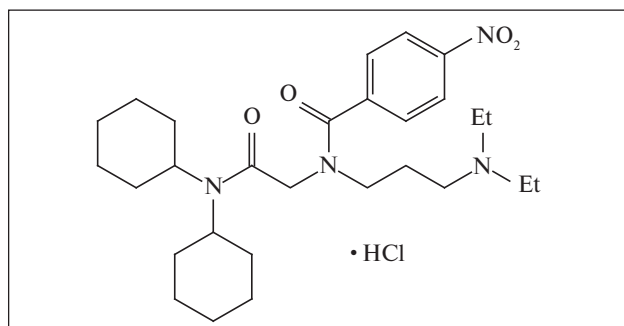


Рис. 1. Формула I. Гидрохлорид N-[2-(дициклогексиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид – кардиоциклизид

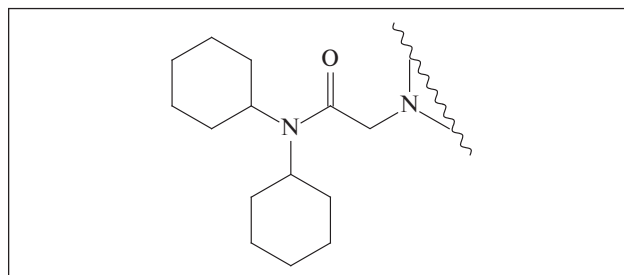


Рис. 2. Формула II. Амидный фрагмент замещенной аминокислоты

брюшинно в 5 дозах. Токсичность каждой дозы определяли на 6 животных. По методу Литчфилда–Вилкоксона рассчитывали LD_{16} , LD_{50} и LD_{84} .

Антиаритмическую активность вновь синтезированных соединений оценивали на скрининговых моделях, патогомоничных для поиска антиаритмических ЛС III класса по классификации Vaughan Williams [2]. Такой дизайн исследования обусловлен тем, что есть все основания полагать, что вновь синтезированные соединения, как и прототип кардиоциклд, обладают электрофизиологическими свойствами, характерными для антиаритмических препаратов III класса.

Хлоридбариевую модель нарушений сердечного ритма воспроизводили по стандартной методике [15] на анестезированных (уретан, 1300 мг/кг, внутрибрюшинно) белых нелинейных крысах-самцах мас-

сой тела 250–300 г. Исследуемые соединения вводили внутривенно за 2 мин до введения минимальной летальной дозы хлорида бария. Помимо собственно антиаритмической активности, оценивали влияние изучаемых соединений на структуру аритмогенеза. На основании анализа ЭКГ (II стандартное отведение) контрольных животных определяли количество и продолжительность таких злокачественных нарушений сердечного ритма, как политопная желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, тахикардия torsade de pointes, фибрилляция желудочков. Полученные величины сравнивали с таковыми у леченых животных.

Оценку антифибрилляторной активности вновь синтезированных соединений проводили путем определения их влияния на порог электрической фибрилляции желудочков сердца у крыс. опыты проводили на наркотизированных (уретан, 1300 мг/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах массой тела 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-Simens) и электрокардиограф ЭК4Т-02 (Россия).

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

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

Флеботоксичность изучали на нелинейных крысах-самцах массой 180–200 г. Соединения вводили в дозе 2 мг/кг (концентрация раствора 1 мг/мл) в хвостовую вену крысам (n=6) в течение 5 дней. Контрольным животным (n=6) в том же объеме вводили 0,9% раствор хлорида натрия. Через 24 ч от момента последнего внутривенного введения материал забирал для морфологического исследования. Материал фиксировали в 10% растворе формалина. Срезы

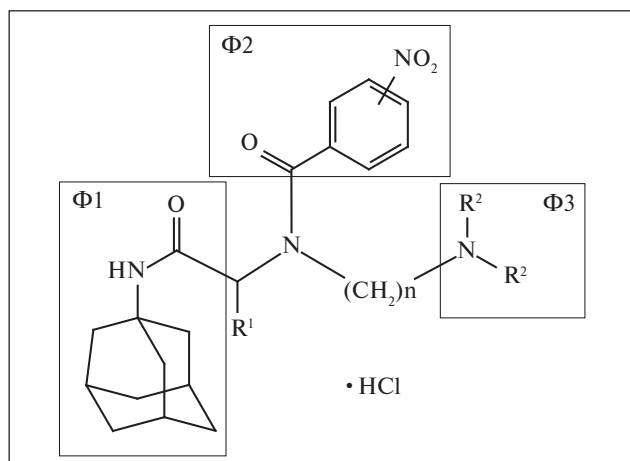


Рис. 3. Формула III. Общая структура замещенных *N*-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-*N*-(ω-аминоалкил)нитробензойных кислот, где:

- $R^1=H, R^2=CH_3, n=NO_2, n=3$ (АЛ-814)
 - $R^1=H, R^2=C_2H_5, n=NO_2, n=2$ (АЛ-809)
 - $R^1=H, R^2=C_2H_5, n=NO_2, n=3$ (АЛ-808)
 - $R^1=H, R^2=C_2H_5, m=NO_2, n=3$ (АЛ-816)
 - $R^1=H, N(R^2)_2=морфолин, n=NO_2, n=3$ (АЛ-817)
 - $R^1=CH_3, R^2=C_2H_5, n=NO_2, n=3$ (АЛ-810)
- (Φ1, Φ2, Φ3 – фармакофорные группы молекул)

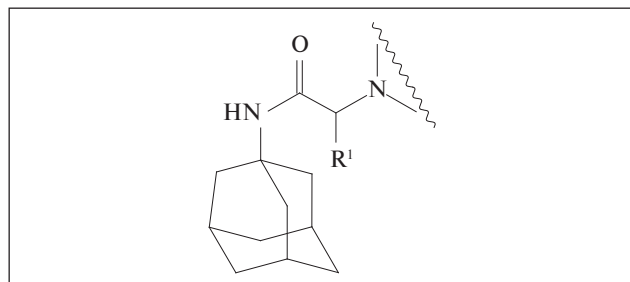


Рис. 4. Формула IV. Амидный фрагмент замещенной аминокислоты, где $R^1=H$ или CH_3

окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами с последующей докраской водным раствором эозина. Микроскопировали в проходящем свете.

Всех животных содержали в виварии в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 09.06.2003 «Об учреждении правил лабораторной практики» с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме.

В работе изучены структурные аналоги кардиоциклида общей формулы III (гидрохлориды N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот) – соединения под шифрами АЛ-808, АЛ-809, АЛ-810, АЛ-814, АЛ-816, АЛ-817.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении острой токсичности синтезированных соединений показано, что она в определенной мере ниже, чем у кардиоциклида (табл. 1). Наименьшей токсичностью обладает соединение АЛ-817, LD₅₀ которого равняется 305 мг/кг (кардиоциклида – 92 мг/кг).

Поскольку кардиоциклид обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для антиаритмических ЛС III класса по классификации Vaughan Williams, были все основания полагать, что синтезированные соединения также могут обладать подобным механизмом антиаритмического действия. Исходя из этого, оценку антиаритмической активности изучаемых соединений начали на модели хлоридбариевой аритмии у крыс, которая, как известно, патогномична для препаратов такого рода [2].

В результате проведенных исследований показано, что вещества АЛ-808, АЛ-809, АЛ-810, как и препарат сравнения кардиоциклид, предотвращают возникновение фатальных аритмий, вызываемых хлоридом бария. Так, если в контрольной серии опытов погибли все 10 крыс, то в экспериментальных группах животных, получавших вещества АЛ-808, АЛ-809, АЛ-810, погибло по 1 крысе из 6 (p≈0,007). Соединение АЛ-817 на данной модели оказалось малоэффективным (рис. 5).

Анализ структуры аритмогенеза свидетельствует о том, что в контрольной серии экспериментов у большинства крыс наблюдались такие злокачественные нарушения ритма, как желудочковая тахикардия и тахикардия *torsade de pointes* (рис. 6). У животных, которым вводили изучаемые соединения, частота указанных выше злокачественных нарушений ритма была значительно ниже. Так, если в контрольной серии опытов желудочковая тахикардия и эпизоды *torsade de pointes* возникали соответственно у 9 и 7 крыс из 10, то у получавших соединение АЛ-808 желудочковая тахикардия возникла только в 1 случае из 6 (p=0,015), а эпизоды *torsade de pointes* вообще

Таблица 1

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ N-[2-(1-АДАМАНТИЛАМИНО)-2-ОКСОЭТИЛ]-N-(ω-АМИНОАЛКИЛ)-АМИДОВ НИТРОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И КАРДИОЦИКЛИДА У МЫШЕЙ-САМЦОВ

Вещество	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄
	мг/кг, внутривенно		
Кардиоциклид	64,6 (61,1–68,4)	91,7 (73,0–115,3)	130,2 (123,1–137,7)
АЛ-814	98,2 (94,2–101,5)	132,2 (104,2–167,8)	178,1 (172,3–184,1)
АЛ-809	105,2 (101,1–109,6)	142,1 (111,7–180,7)	191,9 (184,3–200,0)
АЛ-808	80,1 (76,3–84,1)	119,4 (95,2–149,6)	177,9 (169,5–186,8)
АЛ-817	248,7 (245,8–251,5)	305,0 (266,9–348,4)	374,0 (369,8–378,3)
АЛ-810	146,1 (106,1–201,2)	174,1 (83,7–362,0)	207,5 (150,6–285,7)

Примечание. В скобках – 95% доверительный интервал.

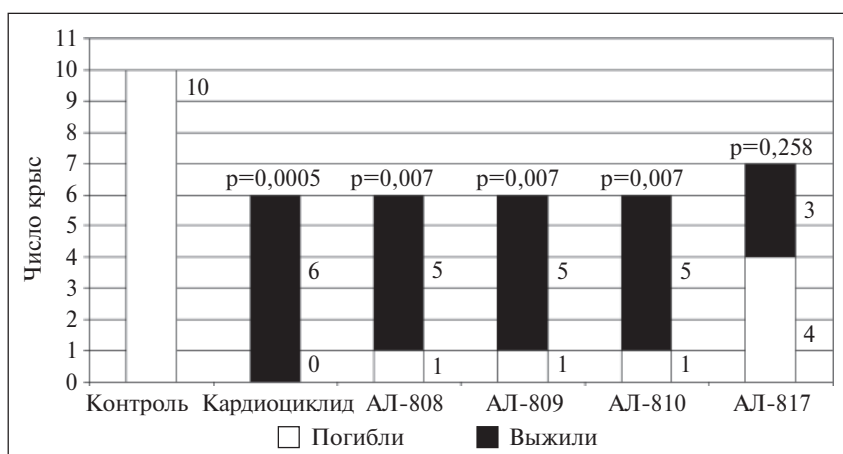


Рис. 5. Влияние кардиоциклида и соединений АЛ-808, АЛ-809, АЛ-810, АЛ-817 (4 мкМ/кг, внутривенно) на количество летальных аритмий, вызываемых хлоридом бария. Здесь и на рис. 6: по оси ординат – количество крыс; p – указано по отношению к контролю

не наблюдались ($p=0,021$). Таким образом, соединение АЛ-808 по способности предупреждать развитие злокачественных нарушений сердечного ритма, как минимум, не уступает кардиоциклиду. Следует также отметить, что, если в контрольной серии опытов указанные злокачественные нарушения ритма продолжались 30–60 с и, как правило, переходили в необратимую фибрилляцию желудочков, то у крыс, получавших изучаемые соединения, злокачественные нарушения ритма возникали в момент введения бария хлорида и носили транзиторный характер. Поскольку модель хлоридбариевой аритмии патогомонична для

антиаритмических средств III класса, можно полагать, что вновь синтезированные соединения близки по механизму действия к кардиоциклиду, т.е. в основе их антиаритмического эффекта лежит блокада выходящих трансмембранных калиевых токов.

Хорошо известно, что антиаритмические препараты III класса, помимо собственно антиаритмической активности, обладают также выраженной противофибрилляторной активностью. Ранее было показано, что кардиоциклид также проявляет высокую противофибрилляторную активность на модели электрической фибрилляции желудочков [3]. С учетом этого в

следующей серии экспериментов в сравнительном аспекте оценивали действие вновь синтезированных соединений на модели электрической фибрилляции желудочков у наркотизированных крыс. Результаты опытов показали, что соединения АЛ-808, АЛ-810 и АЛ-817, как и кардиоциклид, на данной модели статистически значимо ($p<0,05$) увеличивали порог фибрилляции желудочков (табл. 2). Эффект вещества АЛ-809 был менее выражен. Остальные соединения на данной модели какой-либо активности не проявляли.

Таким образом, скрининг в ряду замещенных N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω -аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот (III) показал,

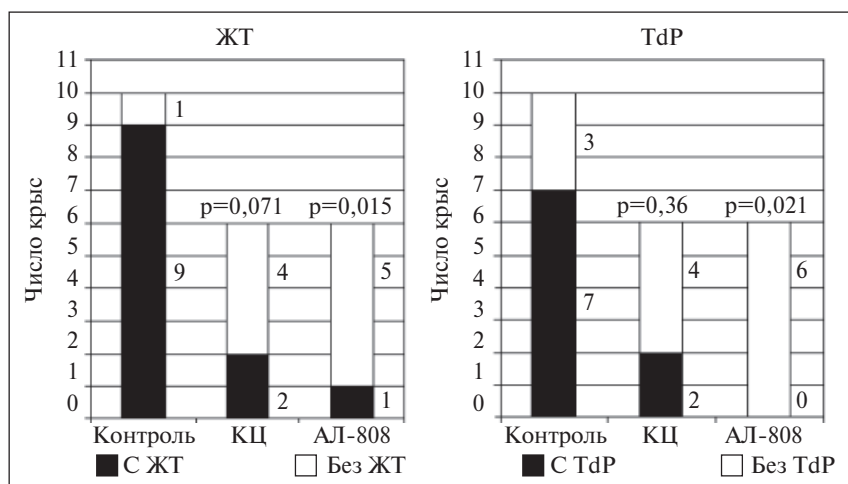


Рис. 6. Влияние кардиоциклида и соединения АЛ-808 на аритмогенез. КЦ – кардиоциклид; ЖТ – желудочковая тахикардия; TdP – аритмия *torsade de pointes*

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ КАРДИОЦИКЛИДА И НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ N-[2-(1-АДАМАНТИЛАМИНО)-2-ОКСОЭТИЛ]-N-(ω -АМИНОАЛКИЛ)-АМИДОВ НИТРОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ (4 МКМ/КГ, ВНУТРИВЕННО) НА ПОРОГ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА НАРКОТИЗИРОВАННЫХ (УРЕТАН 1300 МГ/КГ, ВНУТРИБРЮШИННО) КРЫС

№ крысы	Кардиоциклид		АЛ-809		АЛ-808		АЛ-817		АЛ-810	
	I_0	I_n	I_0	I_n	I_0	I_n	I_0	I_n	I_0	I_n
	мА									
1	2	>10	4	>10	2	>10	1	>10	1	>10
2	1	10	1	>10	4	>10	3	>10	1	>10
3	3	>10	2	2	1	>10	2	10	2	>10
4	1	>10	1	>10	3	>10	4	>10	2	5
5	1	>10	1	>10	1	>10	2	>10	2	>10
6	0,5	>10	2	2	1	>10	1	2	4	10
7									2	3
Медиана	1	10	1,5	10	1,5	10	2	10	2	10
25 и 75% проценти	1–2	10–10	1–2	2–10	1–3	10–10	1–3	10–10	1–2	5–10
p	0,028		0,068		0,028		0,028		0,018	

Примечание. I_0 – исходный уровень пороговой силы тока, I_n – после введения препарата.

что синтезированные соединения в той или иной мере проявляют антиаритмическую и противофибрилляторную активность. Наиболее активным из изученных оказалось соединение АЛ-808, которое, как минимум, не уступает прототипу кардиоциклиду.

Поскольку кардиоциклид оказывает местнораздражающее (флеботоксическое) действие, в отдельной серии экспериментов (по 6 крыс в каждой группе) изучали указанное действие наиболее активного соединения АЛ-808 и выбранного слепым методом соединения АЛ-817 (вводили внутривенно, в хвостовую вену, 1 раз в сутки в течение 5 дней). В момент введения изучаемых соединений и физиологического раствора у крыс не наблюдалось выраженной болевой реакции на манипуляцию; инъекции кардиоциклида сопровождалось выраженной болевой реакцией. Все инъекции вновь синтезированных соединений удавалось осуществлять без затруднений, по первому предъявлению. При патологоанатомическом вскрытии и осмотре тканей хвостов крыс, которым внутривенно вводили изучаемые соединения, и крыс, которым в аналогичных условиях эксперимента вводили стерильный изотонический раствор хлорида натрия, макроскопических проявлений местной реакции не выявлено. В ходе наблюдения у животных (как экспериментальных, так и контрольных) не выявлено признаков воспалительной реакции в местах внутривенных инъекций и в участках, расположенных в непосредственной близости от них. При последующем гистологическом исследовании тканей хвоста крыс, прилежащих к местам инъекций, и непосредственно мест инъекций соединений АЛ-808 и АЛ-817 или изотонического раствора хлорида натрия установлено, что микроскопическая картина этих участков является идентичной у животных контрольной и экспериментальных групп. У животных, получавших кардиоциклид, в тканях, прилежащих к месту инъекций, обнаружены существенные макро- и микроскопические изменения, свидетельствующие о наличии выраженного воспалительного повреждения.

Таким образом, результаты морфогистологических исследований свидетельствуют о том, что наиболее активное соединение АЛ-808, в отличие от прототипа кардиоциклида, не обладает флеботоксическим (местнораздражающим) эффектом.

Анализ данных о связи между химической структурой и антиаритмическим действием изучаемых соединений вместе с результатами, полученными ранее, позволил нам выдвинуть гипотезу о необходимых фармакофорных элементах в этих структурах, отвечающих за наличие биологической активности (см. формулу III). В молекуле должны находиться алкиламидная группа — фармакофор Ф1, нитробензоильная группа — фармакофор Ф2 и диалкиламинная группа — фармакофор Ф3. Строение указанных фармакофоров, а также связывающих их спейсеров существенно влияет на активность молекул:

- антиаритмическая активность преимущественно зависит от строения фармакофора Ф3. Так, вещество, у которого $R^2=CH_3$ (АЛ 814), в изученной дозе не обладает значимой антиаритмической активностью, тогда как подобное вещество, у которого $R^2=C_2H_5$ (соединение АЛ-808), проявляет высокую антиаритмическую активность. Вещество, у которого фармакофор Ф3 $N(R^2)_2$ =морфолин (АЛ-817), значительно уступает по антиаритмической активности, но менее токсично, чем соединение с $R^2=C_2H_5$ (АЛ-808);
- существенное влияние на антиаритмическую активность оказывает строение фармакофора Ф2, а именно — положение нитрогруппы в бензольном кольце. Так, вещества с пароположением нитрогруппы обладают высокой антиаритмической активностью, в то время как вещество с метаположением нитрогруппы (АЛ-816) в эквимолекулярной дозе ее не проявляет;
- вещества, содержащие фрагмент аминокислотной кислоты, соединяющий воедино 3 фармакофора (Ф1, Ф2 и Ф3), более активны, но и более токсичны, чем соединения, содержащие фрагмент α -аминопропионовой кислоты (ср. вещества АЛ-808 и АЛ-810);
- удлинение спейсера $(CH_2)_n$, связывающего фармакофор Ф3 с другими фармакофорами, приводит к увеличению антиаритмической активности (ср. вещества АЛ-808 и АЛ-809);
- наличие флеботоксического действия у производных N-[2-(алкиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω -аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот связано с химическим строением фармакофора Ф1, так как переход от соединений, имеющих дициклогексиламинный заместитель (формула II), к структурам, имеющим только 1 липофильный заместитель (формула IV), приводит к исчезновению флеботоксического действия;
- из всех изученных соединений общей структуры III наиболее интересным для дальнейшего подробного изучения представляется гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (АЛ-808). Это соединение в эквимолекулярной дозе превосходит гидрохлорид N [2-(дициклогексиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]-4-нитробензолкарбоксамид (кардиоциклид) по антиаритмической (в том числе антифибрилляторной) активности и обладает меньшей токсичностью. Принципиальным преимуществом выбранного соединения по сравнению с кардиоциклидом является отсутствие у него местнораздражающего (флеботоксического) действия.

ВЫВОДЫ

1. В ряду N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот прослежена связь между химической структурой и антиаритмической активностью вновь синтезированных соединений.

2. Выявлено соединение-лидер (соединение АЛ-808), которое по антиаритмической активности не уступает прототипу кардиоциклиду, но в отличие от него не оказывает местнораздражающего действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Львов А.И. и др. Новая группа антиаритмических средств III класса – производных пиперидил-4-этана // Хим.-фарм. журн. – 2011; 45 (2): 3–12.
2. Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П. и др. Методические указания по изучению антиаритмической активности фармакологических веществ // «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Под ред. Хабриева Р.У. – М., Медицина, 2005. – С. 421–37.
3. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф. Новый антиаритмический препарат III класса среди дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот // Вест. РАМН. – 1998; 11: 42–6.
4. Лихошерстов А.М., Прянишникова Н.Т., Лебедева А.С. и др. Азоциклоалканы. VIII. Ароматические амиды N-замещенных α-пирролидинкарбоновых кислот // Хим.-фарм. журн. – 1970; 4 (9): 27–31.
5. Billman G., Gögelein H., Ruetten H. et al. Effects of a novel amiodarone-like compound SAR114646A on the pig atrium and susceptibility to ventricular fibrillation in dogs and pigs // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2012; 385 (4): 373–38.
6. Cushing D., Adams M., Cooper W. et al. Comparative bioavailability of a premixed, ready-to-use formulation of intravenous amiodarone with traditional admixture in healthy subjects // J. Clin. Pharmacol. – 2012; 52: 214–21.
7. Khirji A., Aliot E., Capucci A. et al. Celivarone for maintenance of sinus rhythm and conversion of atrial fibrillation/flutter // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2012; 23 (5): 462–72.
8. Krishnamoorthy S., Lip G. Novel antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: focus on tedisamil // Expert Opin. Investing. – 2009; 18 (8): 1191–6.
9. Malhotra S., Das M. Delayed and indirect effects of antiarrhythmic drugs in reducing sudden cardiac death // Future Cardiol. – 2011; 7 (2): 203–17.
10. Packer D., Prutkin J., Hellkamp A. et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial // Circulation. – 2009; 120 (22): 2170–217.
11. Poppe H., Schindler R., Sauer W. et al. New aminocarboxamides with class III antiarrhythmic activity // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. – 1999; 332: 233–24.
12. Schmidt C., Wiedmann F., Schweizer P. et al. Cardiac two-pore-domain potassium channels (K2P): Physiology, pharmacology, and therapeutic potential // Dtsch. Med. Wochensch. – 2012; 137 (33): 1654–8.
13. Singla S., Karam P., Deshmukh A. et al. Review of contemporary antiarrhythmic drug therapy for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2012; 17 (1): 12–20.
14. Sohns C., Zabel M. Current role of amiodarone in antiarrhythmic therapy // Herzschrittmacherther Electrophysiol. – 2010; 21 (4): 239–43.
15. Szekeres L., Papp J. // Handbook of experimental pharmacology, vol. XVI/3. – New York, Springer Verlag, 1975: 154–5.
16. Vaughan Williams E. Classification of antiarrhythmic drugs // Cardiac arrhythmias, Ed. Sandoe E. et al. – Astra (Sweden), 1970: 449–72.
17. Verries R., Pagotto V., Kanas A. et al. Low doses of ranolazine and dronedarone in combination exert potent protection against atrial fibrillation and vulnerability to ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia // Circulation. – 2012; 126: 9164.
18. Watanabe Y., Kimura J., Inhibitory effect of azimilide on Na⁺/Ca²⁺ exchange current in guinea-pig cardiac myocytes // J. Pharmacol. Sci. – 2010; 114 (1): 111–4.