

УДК 547.298.1 ÷ 547.554

© 1991 г.

СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОАМИДОВ, АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ

*Толстиков Г. А., Борисова Е. Я., Черкашин М. И.,
Комаров В. М., Арзамасцев Е. В.*

Обсуждены и систематизированы методы получения, реакционная способность и биологическое действие N-замещенных aminoамидов, типа моноацилированных диаминов $\text{RCONH}-\underset{\text{I}}{\overset{\text{I}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_n\text{N}<$. Показана взаимосвязь между структурой, реакционной способностью и фармакологической активностью aminoамидов.

Библиография — 201 ссылка.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	852
II. Методы синтеза N-замещенных aminoамидов	853
III. Реакционная способность aminoамидов	859
IV. Биологическое действие aminoамидов	861

I. ВВЕДЕНИЕ

Интерес к aminoамидам, органическим соединениям, содержащим аминную и амидную группы, обусловлен широким спектром их биологического действия. Среди них выявлены вещества с самой разнообразной фармакологической активностью, на основе aminoамидов в СССР создан ряд медицинских препаратов: новокаинамид, тримекаин, ксикаин, флекаинид, морфоциклин и др. Особое место занимают соединения, проявляющие антиаритмическую активность, так как нарушения ритма сердца относятся к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям.

Однако в отличие от подробно изученных амидов aminoкислот, aminoамиды типа моноацилированных диаминов исследованы очень мало.

В литературе отсутствуют какие-либо обобщения по химии и биологическому действию N-замещенных aminoамидов. Однако отдельные сведения о них указываются в ряде обзоров [1–3].

Наблюдающийся в последние годы рост числа публикаций по разработке методов синтеза, изучению свойств и, особенно, областей, их практического применения вызывают необходимость обобщения и отдельного рассмотрения накопившихся сведений по этому новому направлению синтетической органической химии.

В данном обзоре обсуждены и систематизированы методы получения, реакционная способность и биологическое действие N-замещенных aminoамидов, типа моноацилированных диаминов $\text{RCONH}-\underset{\text{I}}{\overset{\text{I}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_n\text{N}<$.

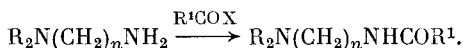
Показана взаимосвязь между структурой, реакционной способностью и фармакологической активностью аминоксидов. Обсуждаются литературные данные, опубликованные до 1989 г. включительно.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКСИДОВ

Все используемые в настоящее время методы синтеза аминоксидов можно условно разделить на три типа, которые последовательно рассматриваются в данном разделе.

1. Синтез аминоксидов введением оксидной группы в молекулу амина

Наиболее распространенным способом получения аминоксидов по первому типу является метод ацилирования диаминов.

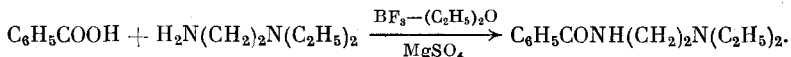


В качестве ацилирующих агентов используются карбоновые кислоты [4—8], хлорангидриды [9—12] и ангидриды кислот [13], эфиры [14—18].

Реакции проводят в бензоле, эфире, хлороформе или без растворителя.

Серия аминоксидов $RC_6H_4CONH(CH_2)_2NR^1R^2$ (I) получена ацилированием соответствующих диаминов замещенными бензойными кислотами в бензоле или толуоле в присутствии эфира трихлористого бора и сильного органического основания [19]. Выходы аминоксидов составили от 28 до 100%.

При длительном перемешивании смеси кислоты и амина в бензоле над безводным сернокислым магнием с выходом 81,8% синтезирован диэтил-аминоэтилбензамид [20].



Замещенными салициловыми кислотами ацилируют диамины в диметилформамиде в присутствии этилхлорформиата и триэтиламина при комнатной температуре [21].

При использовании карбоновых кислот большой молекулярной массы реакцию проводят при нагревании и под давлением [22].

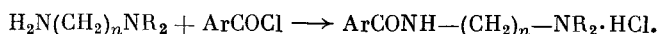
Чаще всего в качестве ацилирующих агентов применяются хлорангидриды карбоновых кислот. Реакцию проводят как в водно-щелочной среде по методу Шоттена-Баумана, так и в безводных органических растворителях.

По методу Шоттена-Баумана получали промежуточный аминоксид в синтезе новокаиоксида [23], в качестве акцептора хлористого водорода применяли гидроксид натрия.

В присутствии карбонатов щелочных металлов получена серия арилбензамидов [24] и амидов 2-тиофенкарбоновой кислоты [25].

Ацилирование в органических растворителях часто проводят в присутствии сильных органических оснований [26—29].

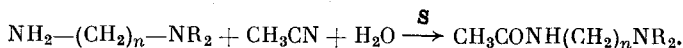
Однако аминоксиды содержат в молекуле сильный основной центр (как правило, третичную аминогруппу) и, по-видимому, сами могут служить акцепторами хлористого водорода при получении их методом ацилирования диаминов. В этом случае оказывается возможным получение гидрохлоридов этих соединений в одну стадию:



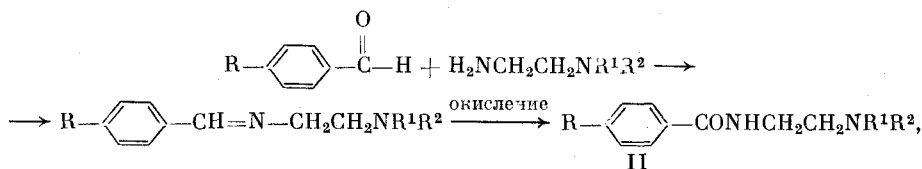
Так, в сухом дихлорэтаноле получали гидрохлорид N-(2-диэтиламино-этил)-*n*-нитробензамид из 2-диэтиламиноэтиламина и *n*-нитробензоил-

хлорида [24]. В виде гидрохлоридов также получали аминокамиды в сухом хлороформе [30] и сухом эфире [31].

Описано ацилирование диаминов действием ацетонитрила и воды в присутствии серы или катализатора, выделяющего серу в процессе реакции [32].



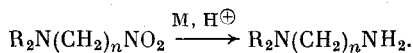
Авторы [33] использовали для синтеза аминокамидов (II) конденсацию диамина с ароматическим альдегидом. Целевой аминокамид получали окислением образующейся на первой стадии реакции аминокимина перекисью водорода.



$\text{R} = \text{NO}_2$, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$; $\text{R} = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; $\text{R} = \text{NO}_2$, $\text{NR}^1\text{H} = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Наиболее распространенными методами синтеза диаминов являются реакции восстановления.

Восстановление аминсоединений, содержащих нитрогруппу проводится металлами в присутствии минеральной кислоты, или каталитическим гидрированием по схеме:

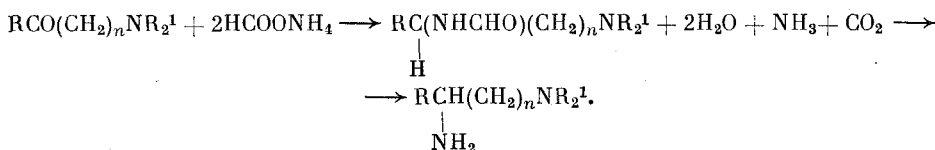


Примерами промышленного применения этого метода могут служить производства парамина, лиотиронина, этмозина, новокаида и др. [34, 35].

Восстановление нитрилов аминокислот проводят водородом в спиртовом растворе аммиака на родиевом катализаторе [35].

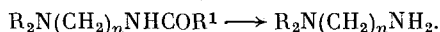
Восстановительное аминирование аминокарбонильных соединений проводят либо каталитически, либо муравьиной кислотой в присутствии аммиака и аминов.

Восстановительное аминирование на платиновом катализаторе или никеле Ренея, идет обычно в мягких условиях, выходы при этом существенно отличаются [36]. Ограничением к применению этой реакции является наличие в молекуле карбонильного соединения или амина легко восстанавливающихся групп, таких, как NO_2 или двойная связь. Восстановительное аминирование по реакции Лейкарта идет в довольно жестких условиях. В качестве аминирующих агентов применяют формиат аммония, формамид и их смесь [36]. Наилучшие результаты при проведении данной реакции получены в случае применения смеси формамида с формиатом аммония, иногда с добавкой 90% муравьиной кислоты [37]. В кислой среде восстановительное действие формамида усиливается, лучше используется выделяющийся при реакции аммиак и уменьшается вероятность протекания побочных реакций [38].

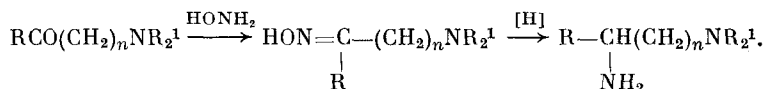


При помощи реакции замещения диамины можно получать из двух-основных спиртов, дигалогенопроизводных или галогеноаминов [35].

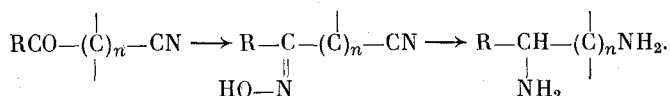
Наиболее часто применяют гидролиз уретанов и аминокамидов [35].



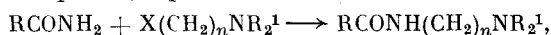
Кроме того, диамины получают взаимодействием аминокетонов с гидроксиламином с последующим восстановлением образующегося аминоксима [39].



В работе [40] описан синтез диаминов из кетонитрилов через оксими, путем их восстановления гидридом лития в абсолютном эфире.

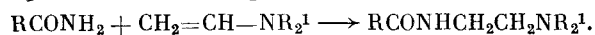


Аминокамиды можно получать и действием первичного или вторичного амида на аминоксодержащее соединение [41]. С амидами подобная реакция идет с большим трудом и при повышенной температуре 170—180° С, а с мочевиной, напротив, протекает легко и с высоким выходом [42].



X = OH, Cl.

Известна реакция присоединения амидов кислот к N-виниламинам, приводящая к образованию аминокамидов [43].



Одним из самых перспективных методов получения разветвленных аминокамидов является реакция аминокислот с нитрилами в присутствии сильной минеральной кислоты (реакция Виланда-Риттера) [44—46], которая получила широкое распространение при синтезе различных N-замещенных амидов и азотсодержащих гетероциклов [47—48].

В качестве катализаторов реакции Риттера наряду со 100%-ной [49] и дымящей серной кислотой [50—52] могут быть применены 85—96%-ная серная кислота [53—54], фосфорная кислота [55], бензолсульфокислота [56], дихлоруксусная [57], *n*-толуолсульфокислота [57], циклогексилсульфокислота [58], 90%-ная муравьиная кислота [58], 20%-ный раствор серной кислоты в ледяной уксусной кислоте [59], 10%-ный водный раствор фтористоводородной кислоты [60], смеси концентрированной серной и муравьиной [61], серной и фосфорной кислот [62].

Природа катализатора оказывает существенное влияние на температурный режим реакции. Так, при использовании серной кислоты требуется нагревание реакционной смеси при температуре 40—80° С [59, 63, 64], а применение муравьиной кислоты вызывает необходимость кипячения реакционной массы [58]. В зависимости от природы реагирующих компонентов возможно проведение синтеза как при низкой (0° С) температуре [53, 65], так и при нагревании до 90—175° С под давлением [66].

В реакции Виланда-Риттера в качестве растворителей чаще всего применяют уксусную кислоту и дибутиловый эфир [63]. В случае использования муравьиной кислоты, диоксана, четыреххлористого углерода и гексана выход амида значительно снижается, а в метиловом и в этиловом спиртах реакция не идет совсем [67] (табл. 1).

Риттер с соавт. а также другие исследователи описали реакции олефинов и спиртов с различными нитрилами. Помимо алифатических [60, 66]

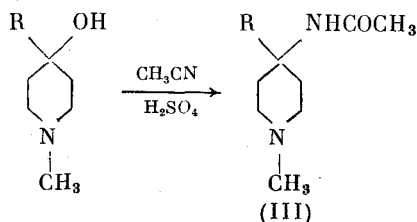
Таблица 1

Влияние растворителя на выход *N*-трет-бутиламида акриловой кислоты

Растворитель	Время реакции, ч	Выход амида, %
Уксусная кислота	16	98,4
Дибутиловый эфир	15	86,0
<i>n</i> -Диоксан	24	78,0
Метанол или этанол	24	0

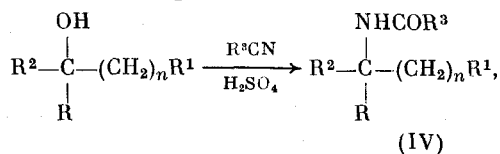
и ароматических нитрилов [45, 57] в реакции Риттера широко используются нитрилы двухосновных кислот, таких, как малеиновая, адипиновая, малоновая, терефталевая и других кислот [61]. Следует отметить, что для получения аминокамидов эта реакция до недавнего времени применялась весьма ограниченно.


В литературе имеются лишь отдельные данные о получении аминокамидов из 1-фенил-3-пиперидинопропанола [68], дифенил-(2-пиперидил-этил)карбинола [69] и других гетероциклических аминокамидов (III) [70]





R = CH₃, C₂H₅, C₄H₉.

Проведена серия работ по получению ряда аминокамидов (IV) с переменной длиной метиленовой цепочки между функциональными группами и различными заместителями при атомах азота и в основной цепи [71—77].



R = H, CH₃, C₂H₅, C₄H₉, R¹ = NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇, NHC₄H₉, NH—,

NHCH₂C₆H₅, N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, N—, N—O; R² = CH₃, C₂H₅, C₄H₉, C₆H₅;

R³ = H, CH₃, CH=CH₂, C₆H₅, CH₂C₆H₅, OCH₂C₆H₅, C₆H₄R⁴, n = 1—8.

Установлены оптимальные условия проведения реакции и показано, что параллельно с основным продуктом реакции — *N*-замещенным аминокамидом — образуется ряд побочных соединений: незамещенный амид и непредельные соединения. Значительное влияние на состав образующихся продуктов реакции оказывает структура спирта и особенно характер заместителей при карбинольном атоме углерода. Со вторичными аминокспиртами реакция протекает довольно гладко, с выходом до 50—70% основного продукта и 15—20% олефина. Однако замена R = H на R = C₂H₅ приводит к возрастанию роли побочной реакции. Дифенилкарбинолы превращаются в непредельные соединения с выходом до 70—80%. Влияние на выход реакции длины углеводородной цепи аминокспирта оказывается гораздо слабее [71—73] (табл. 2)

Таблица 2

Зависимость выхода аминоамидов (IV) в % от структуры исходного аминоспирта
($R^2 = C_6H_5$, $R^3 = CH_3$)

R	R ¹ N(CH ₃) ₂			N(C ₂ H ₅) ₂		NC ₆ H ₁₀	NC ₄ H ₉ O
	n 1	2	3	1	2	2	2
H	73	67	49	60	63	59	52
C ₂ H ₅	26	25	25	43	29	23	22

Таблица 3

Зависимость выхода аминоамидов (IV) в % от природы нитрила
($R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = C_6H_5$; $n = 2$)

R	R ³				
	H	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ OC ₆ H ₅
H	52	67	42	42	22
C ₂ H ₅	62	25	0	51	0

В зависимости от строения нитрилов их поведение в реакции Риттера различно. Так, синильная кислота, ацетонитрил, цианистый бензил дают амиды как со вторичными, так и с третичными спиртами, а бензонитрил и феноксиацетонитрил реагируют только со вторичными аминоспиртами, в остальных же случаях образуются неперелые соединения [74—77] (табл. 3).

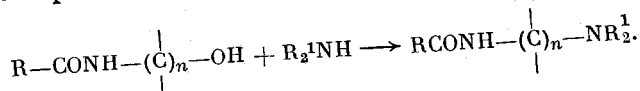
Аминоспирты, используемые в реакции Виланда-Риттера, можно синтезировать различными методами [78—79].

Наиболее распространенным способом синтеза аминоспиртов является взаимодействие аминокетонов и аминоальдегидов с реактивами Гриньяра или восстановителями. Варьирование этих реагентов приводит к получению первичных, вторичных и третичных аминоспиртов. Восстановление аминокетонов и аминоальдегидов осуществляют каталитическим способом (в качестве катализаторов обычно применяют платину и палладий). Реакция проводится, как правило, в спиртовом или водно-спиртовом растворе, чаще всего при комнатной температуре и атмосферном давлении. Продукты восстановления — первичные и вторичные аминоспирты — образуются с хорошими выходами. Гидрирование в присутствии никелевого катализатора используется относительно редко, поскольку в этом случае необходимо повышенное давление и высокая температура [78].

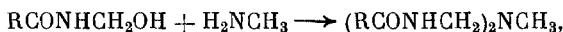
В качестве восстановителей применяют также алюмогидрид лития и боргидрид натрия [79]. Данный метод позволяет восстанавливать аминокетоны без их предварительной очистки, которая сопряжена с частичным разложением последних.

2. Синтез аминоамидов аминированием амидосодержащих соединений

Наиболее распространенным примером подхода к синтезу аминоамидов является аминирование амидоспиртов [80], которое проводится либо в водных растворах при 100° С, либо в ледяной уксусной кислоте при 75° С.

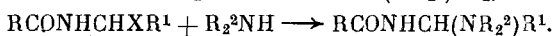
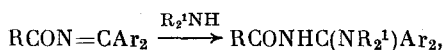


Установлено [80], что согласно этой схеме моноаминоамиды образуются только в случае использования вторичных аминов. С первичными же аминами реакция не останавливается на стадии образования моноаминоамида, а идет далее, давая бис-аминоамид.

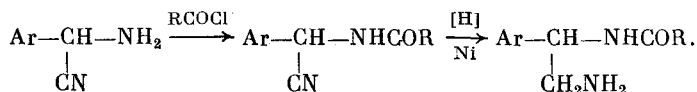


$R = C_6H_5, C_6H_5CH_2, C_6H_5C_2H_5.$

Аминированию подвергаются также ацилкетимины [81] и N- α -галогеналкиламины [82].



Описан метод получения аминоамидов из аминонитрилов [83], ацилированием последних с последующим восстановлением на никеле Ренея.



3. Синтез аминоамидов аминометилированием амидов кислот

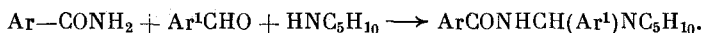
Конденсация первичных амидов с формальдегидом и аминами является наиболее широко применяемым методом синтеза аминометиламинов (V).



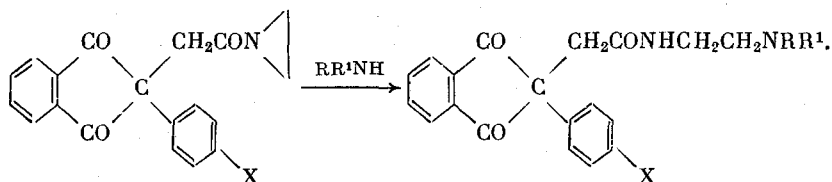
(V)

Конденсацию проводят в обычных условиях реакции Манниха. Установлено, что выход аминоамидов в значительной степени зависит от кислотности амидов и основности вступающих в реакцию аминов [82]. С повышением pK_a соответствующих амидов от 1,25 для амида дихлоруксусной кислоты до 4,27 для амида *m*-толуиловой кислоты выход аминоамида падает от 53% до 0. Не менее важное значение имеет и основность амина. Так, слабые основания: анилин (pK_a 4,58), метиланилин (pK_a 4,85), *o*-толуидин (pK_a 4,39) не вступают в реакцию. В случае же использования *N*-*трет*-бутиланилина (pK_a 7,1) выход аминоамида достигает 50%.

Кроме формальдегида в конденсацию могут вступать и ароматические альдегиды. В этом случае получают жирноароматические аминометиламины [83].



Описан метод синтеза аминоамидов через N-этиленимиды кислот [84], N-этиленимиды, имеющие электроноакцепторные заместители у атома азота (так называемые «активированные» N-этиленимиды) легко раскрывают азиридиновый цикл при взаимодействии с аминами [85].



Таким образом, из анализа изложенного выше материала следует, что большинство методов получения аминоамидов не универсальны. Это связано либо с ограничениями, свойственными тому или иному методу синтеза, либо с доступностью ряда исходных веществ. Так, реакцией аминометилирования амидов кислот синтезируют аминоамиды с разветвленным

атомом углерода при амидной группе, но с короткой метиленовой цепочкой между функциональными группами. Аминированием амидосодержащих соединений получают разветвленные аминокамиды с самой различной длиной метиленовой цепи, но здесь есть ограничения, связанные с использованием только вторичных аминов. Аминокамиды с третичным атомом углерода при амидной группе получают ацилированием диаминов. Однако в этом случае основные синтетические сложности связаны с получением несимметричнозамещенных *N-tert*-алкилдиаминов.

Из существующих методов синтеза аминокамидов с разветвленным атомом углерода при амидной группе и любой длиной метиленовой цепочки между амидной и аминной группами наиболее перспективной с нашей точки зрения является реакция Виланда-Риттера.

III. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АМИНОКАМИДОВ

Наиболее важной чертой строения *N*-замещенных аминокамидов является их бифункциональность, которая несомненно сказывается на всех свойствах этих соединений: будь то солеобразование [10, 86], окисление пероксидами по аминогруппе [7] или восстановление [87] и гидролиз амидной группы [88]. Однако особый интерес представляют такие свойства аминокамидов, в которых это влияние четко прослеживается и может быть определено количественно. Именно на них представляется целесообразным остановиться подробнее.

Известно, что все свойства аминоксодержащих соединений определяют, в первую очередь, основностью, которая зависит от электронной плотности на атоме азота, его пространственной доступности и весьма чувствительна даже к небольшим изменениям структуры. Несомненно, ос-

новность аминокамидов $\text{RCONH}-\overset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_n\text{N}<$ (VI) зависит от наличия

амидной группы, характера окружения аминогруппы и от удаленности полярной амидной группы.

В общем случае при введении амидной группы в молекулу амина на основность образующегося аминокамида могут оказывать влияние ряд факторов:

а) смещение электронной плотности к амидной группе по углеродной цепи (индукционный эффект, не зависящий от стерических препятствий и конформации) и непосредственное взаимное влияние амина- и амидной групп через пространство (эффект поля);

б) возникновение внутримолекулярной водородной связи, связывающей неподеленную пару электронов атома азота;

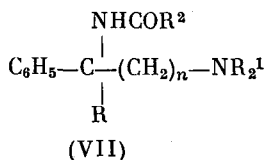
в) увеличение стерических препятствий для превращения тригонального атома азота в тетраэдрический и стерических затруднений сольватации;

г) возникновение в аммониевом ионе водородной связи, стабилизирующей ион;

д) увеличение сольватации молекул, благодаря появлению новых полярных групп.

Факторы (а — в) должны вызывать уменьшение основности аминокамидов по сравнению с простыми аминами; факторы (г — д) — увеличение. Общий результат определяется их соотношением. Данные ряда авторов [89—93] говорят об уменьшении основности аминокамидов по сравнению с простыми аминами, что доказывает преобладающее влияние факторов (а — в).

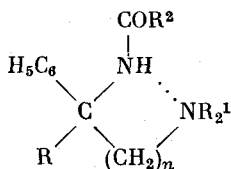
Анализ данных по основности N-замещенных аминоксидов



в этаноле с помощью корреляционных уравнений [92, 94] позволил определить соотношение эффектов (а — в).

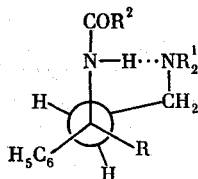
Наблюдалась хорошая корреляция [94] значений pK_a аминоксидов с константами индукционного влияния заместителей σ [95]. Этот факт говорит о том, что в амфотерных, сильно сольватирующих растворителях, аминоксиды находятся в свободной, открытой конформации и все факторы, кроме индукционного, становятся малосущественными. Влияние амидной группы (как и других заместителей) передается в основном по цепи σ -связей.

В апротонных несольватирующих растворителях (нитробензоле, четыреххлористом углероде и др.) аминоксиды существуют в свернутой циклической конформации со сближенным расположением функциональных групп, которая стабилизируется водородной связью [96—98].



Количественная оценка прочности такой связи [97] показала, что последняя пропорциональна числу CH_2 -групп между аминной и амидной группами, т. е. при переходе от 5- к 6- и 7-членному кольцу прочность водородной связи возрастает. Это явление объясняется изменением угла $\text{N}-\text{H} \cdots \text{N}$, приближающегося в 7-членном цикле к 180° , что отвечает максимальной прочности связи.

Введение объемного заместителя в α -положение к амидной группе ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) приводит к усилению водородной связи за счет отталкивания R от CH_2NR_2 и максимального сближения NH - и CH_2NR_2 -групп



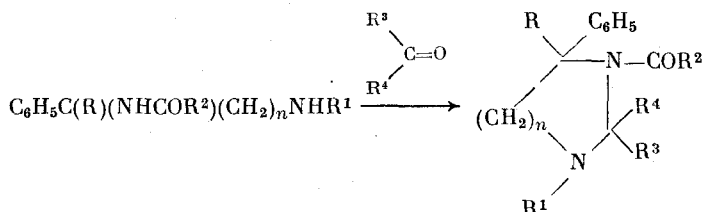
Благодаря наличию в молекуле аминоксидов двух полярных групп, амидной и аминной, они способны давать с металлами различные по составу и строению комплексы [99—100].

Комплексообразующие свойства N-лауроилэтилендиамина с переходными металлами были изучены в работе [101], а в [102] изучали способность N-пиколиноилэтилендиамина образовывать комплексы с медью. С помощью потенциометрического титрования и спектров поглощения они показали, что в подобных соединениях металл связан, как с амидной, так и с аминной группами. К тому же, вероятнее всего, амидная группа связывается за счет депротонирования через азот и частично через карбонильный кислород.

Проведены исследования комплексообразующей способности ряда жирноароматических аминоксидов (IV) с Cu , Co и Ni [103]. С помощью

корреляционных уравнений был проведен анализ полученных данных, что позволило оценить вклад обеих полярных групп в способность аминок амидов давать комплексы с этими металлами. Сделан вывод о том, что аминок амиды с переходными металлами дают комплексы хелатного типа, т. е. обе функциональные группы участвуют в этом процессе. Более того, на основании полученных данных, оказалось возможным из всей серии аминок амидов выбрать соединения с высокой комплексообразующей способностью для использования их в качестве экстрагентов цветных металлов [103].

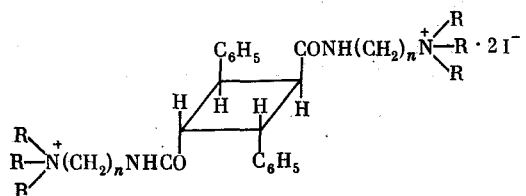
Благодаря наличию амидной и аминной групп, N-замещенные аминок амиды способны циклизироваться с альдегидами и кетонами с образованием имидазолидинов и гексагидропиримидинов [104, 105].



IV. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АМИНОАМИДОВ

Аминок амиды проявляют разнообразную физиологическую активность. Среди них известны вещества, обладающие холинолитическим [106] и спазмолитическим [107], гипотензивным [108], антифибрилляторным [109] и курареподобным [110] эффектами.

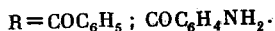
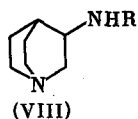
Исследования показали, что при переходе от амидов монокарбоновых к амидам дикарбоновых кислот курареподобное действие соединений усиливается [110]. При этом, природа дикарбоновой кислоты играет важную роль. Так, в отличие от *бис*-аминок амидов двухосновных алкилкарбоновых кислот [10], *бис*-аминок амиды α -труксильной кислоты вида



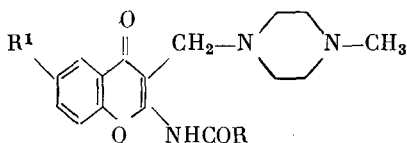
обладают значительно больше выраженной курареподобной активностью [111].

Можно назвать аминок амиды, которые являются антибиотиками (морфоциклин) [112], проявляют инсектицидные [112] и бактерицидные [113, 114] свойства, а также фунгицидный [112] и противовирусный [115] эффекты.

Изучение 3-окси- и 3-аминохинуклидинов (VIII) [116] показало, что они оказывают блокирующее действие на ганглии парасимпатической и симпатической нервной системы.

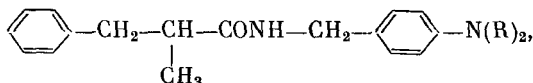


Производные 2-апиламинохромонов [117] оказывают возбуждающее действие, проявляя, однако, при этом высокую токсичность



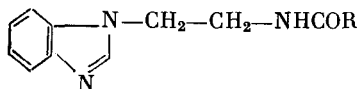
$R = OC_2H_5$, $R^1 = H$; $R = CHCl_2$, $R^1 = H$; $R = CCl_3$, $R^1 = H$; $R = C_6H_5$, $R^1 = H$;
 $R = OC_2H_5$, $R^1 = Cl$.

С целью поиска новых нейротропных средств были синтезированы аминокамиды β-фенилизомасляной кислоты [118]. По своему физиологическому действию они оказались антагонистами фенамина и значительно потенцировали снотворный эффект, вызванный хлоралгидратом и барбиталом. При этом продолжительность барбиталового сна увеличивалась в ряду $CH_3 \rightarrow C_2H_5 \rightarrow n-C_3H_7$.

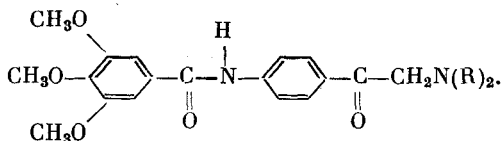


$R = CH_3$; C_2H_5 ; $n-C_3H_7$.

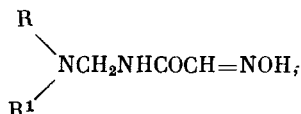
Ряд ацильных производных 1-(2-аминоэтил)бензимидазолов обладает слабой седативной и антисеротиновой активностью [119]



Стимуляторами и депрессантами центральной нервной системы являются α-аминопроизводные 4-(3,4,5-триметоксибензоиламино)ацетофенона [120].

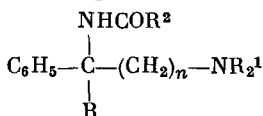


Амиды оксииминоуксусной кислоты являются активными реактиваторами холинэстеразы [121]. Во многих случаях они более активны, чем их гидратметилаты.



$R = R^1 = CH_3$; $R = R^1 = H$; $R = H$; $R^1 = CH_3$; $R = R^1 = C_2H_5$; $RR^1N = (CH_2)_4N$; $(CH_2)_5N$.

Введение второй четвертичной аммониевой группы усиливает у соединений реактивирующие холинэстеразу свойства. Амиды стабильнее эфиров в водных средах и оказывают лечебное действие при отравлениях животных фосфорорганическими соединениями (фосфакол); соединения с третичной аминогруппой способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать фармакологическое действие на центральную нервную систему. Вместе с тем у некоторых жирноароматических аминокамидов выявлены антихолинэстеразные свойства

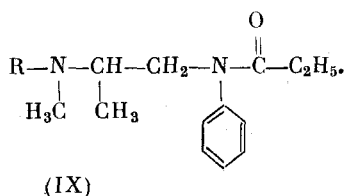


$R = H$, C_2H_5 ; $R^1 = CH_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 ; $R^2 = CH_3$, $CH_2C_6H_5$, C_6H_5 ; $n = 1 \div 8$.

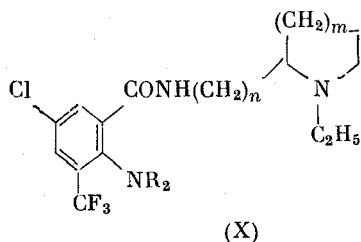
Показано [122], что эти соединения являются обратимыми ингибиторами холинэстеразы и их активность в значительной степени зависит от бифункциональности, характера амидной и аминной групп, разветвления основной цепи и расстояния между функциональными группами.

При исследовании фармакологических свойств у ряда амидов бензиловой, диарилгликолевой и замещенной бензойной кислот выявлена анальгетическая активность. Установлено, что обезболивающее действие амидов зависит от характера радикалов при третичном атоме азота и от числа метиленовых групп между атомами азота, причем его усиление происходит при введении в амиды метильной группы [123].

Анальгетическая активность соединений (IX) зависит от их конфигурации [124]. Показано, что (+) *S*-изомер более активен, чем (–) *R*- и (±)-изомеры. Этот факт свидетельствует о том, что анальгетики типа методона различаются по их видам связи с рецепторами.

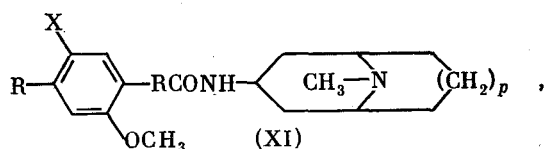


Описаны также противотуберкулезные [125] и антибактериальные свойства [126] у ряда аминокамидов. Некоторые из соединений этого класса химических веществ применяются в стоматологической практике для предотвращения отложений на зубах [7]. Имеется ряд сообщений о применении аминокамидов в качестве препаратов широкого спектра биологического действия. Так, бензамиды (X) используются как противорвотные и противоязвенные препараты, а также в качестве антиконвульсантов и нейролептиков [127].



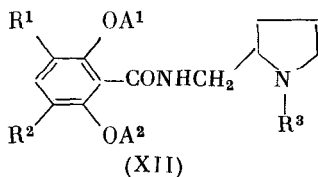
$n = 1, 2; m = 1, 2.$

Указывается, что азабициклоалкилбензамиды (XI) могут найти применение при лечении аритмий, мигрени, невралгий, нарушений моторики кишечника, а также в качестве противорвотных средств [128].



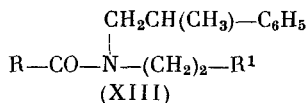
$\text{R} = \text{NH}_2$, ациламино; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$, алкилтио; $p = 9-11$.

Бензамиды (XII) обладают психотропным действием и могут рассматриваться в качестве потенциальных лекарственных средств для психиатрической практики, а также антиэметических средств [129, 130].



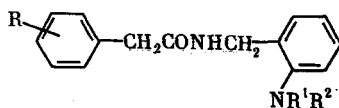
$R^1, R^2 = \text{H, галоген}; R^3 = A^1 = \text{низший алкил}; A^2 = (C_1-C_6) \text{ ацил.}$

Депрессантами и аналептиками оказались соединения (XIII).

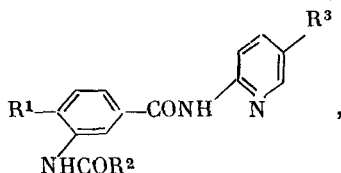


$R = \text{CH}_3, n\text{- и } o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4; 3, 4, 5, \text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_3; R^1 = 2\text{- или } 4\text{- пиридин, } 2\text{- или } 4\text{-алкилированный } 2\text{-пиридил.}$

Синтезированные с целью поиска антигипертензивных препаратов диалкиламиноэтиланилиды [131] оказались активными при лечении аритмии, мигрени, гипертонии и глаукомы. Моноалкилированные амиды фе-нилуксусной кислоты [131, 132] снижают содержание сахара в крови и могут найти применение при лечении диабета.

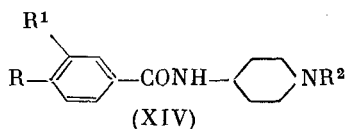


Аминоамиды, содержащие пиридиновый цикл, могут найти применение в стоматологии [133].



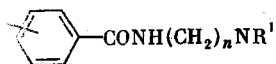
где $R^1 = \text{H, CH}_3, \text{OCH}_3; R^2 = \text{разветвленный или неразветвленный } C_2 - C_8 \text{ алкил, замещенный или незамещенный фенил}; R^3 = \text{H, } C_1 - C_4 \text{ алкил в различном положении.}$

Бензамидопиперидины (XIV) проявляют местноанестезирующую и анальгетическую активность, применяются в качестве противорвотных препаратов, транквилизаторов, а также при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта [6].

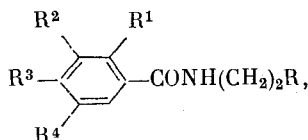


$R = \text{H, OCH}_3, \text{NHCOCF}_3, \text{NHCOCH}_2\text{Cl, } R^1 = \text{Cl, H, SO}_2\text{NH}_2, \text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH, OCH}_3; R^2 = \text{H, } n\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CO(CH}_2\text{)}_3, \text{CH}_3\text{CH}_3.$

Замещенные антраниламины используются в качестве анальгетиков, противоязвенных и противовоспалительных средств [134].



N-Замещенные бензамидные производные (XV) обладают сочетанием анальгетической, спазмолитической и противорвотной активности [135].



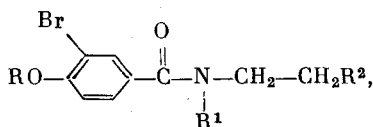
(XV)

$\text{R} = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R} = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$;
 $\text{R} = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3\text{O}$; $\text{R} = \text{NC}_5\text{H}_{10}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$.

Широко изучена местноанестезирующая активность аминоксидов [136—139]. Из них наиболее подробно изучены амиды гетероциклических кислот [140, 141], к которым относится известный анестетик совкаин (дибукаин, цинхокаин). Активность этих соединений, как правило, увеличивается при введении в молекулу аминоксида объемистых алкильных групп [141]. При этом необходимо отметить, что амиды 3-алкоксицинохониновой кислоты в отличие от 2-алкоксипроизводных не проявляют анестезирующей активности [140], что вероятно, свидетельствует о влиянии геометрии молекулы на физиологические свойства амидов.

Алкильные и алкоксильные группы способствуют проявлению указанной фармакологической активности не только в ряду аналогов совкаина, но и среди амидов замещенных бензойных кислот, ранее рассматривавшихся как мало перспективные вещества для практического применения в качестве лекарственных средств [141]. Однако эффективными оказались ди- и триметилбензамиды [142]. Анестезирующая активность *о*-алкокси- и, особенно, *о*-бутоксидов [138—143], а также *о*-бензоилоксибензамидов [144] близка к активности ксилокаина. Соединения, содержащие заместители в пара-положении, обычно менее активны, но некоторые из них все же находят применение в медицине благодаря низкой токсичности [145].

В ряде работ [146, 147] описано применение аминоксидов с третичным атомом азота в амидной группе (XVI)



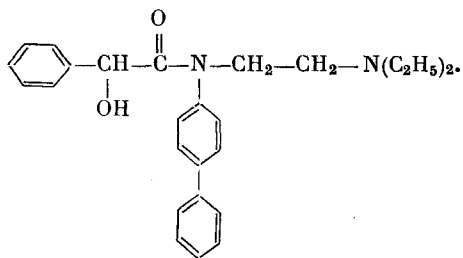
(XVI)

$\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{H}$,
 $\text{R}^2 = \text{NC}_5\text{H}_{10}$, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{NC}_5\text{H}_{10}$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$;
 $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2 = \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$.

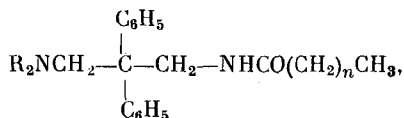
Установлено, что такие соединения проявляют повышенную фармакологическую активность по сравнению с соединениями со вторичным атомом азота. В частности, у аминоксидов с алкилированным атомом азота в амидной группе (XVI) ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, *изо-C}_3\text{H}_7*) наблюдается увеличение местноанестезирующего и анальгетического действия по сравнению с соединениями (XVI) ($\text{R}^1 = \text{H}$), где атом азота является вторичным [146].

Эта тенденция более заметна в аминоксидах с *n*-бутоксид- и *n*-амилоксид-, чем с *n*-метоксид- и *n*-этоксидзаместителями в фенильном кольце. Однако токсичность соединений при этом не уменьшалась [146].

Анестезирующую активность увеличивает и арилирование амидной группы. По утверждению авторов [147] сильным анестетиком является

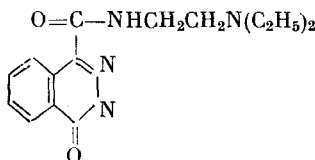


Описана местноанестезирующая активность γ -диметиламинодифенил-пропиламидов уксусной, пропионовой и масляной кислот [148].

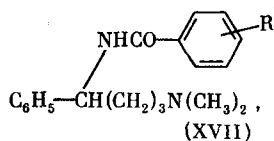


$n = 0, 1, 2.$

Высокой местноанестезирующей активностью при низкой токсичности обладают аминокамиды 4-фталазон-1-карбоновых кислот [149].



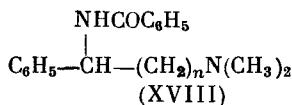
Весьма эффективными оказались диметиламинобутиламиды замещенных бензойных кислот (XVII) [150]



$\text{R} = \text{H}, n\text{-CH}_3, m\text{-NO}_2, p\text{-Cl}, n\text{-NH}_2.$

Установлено, что местноанестезирующее действие амидов зависит от характера замещения в бензольном кольце. Наиболее эффективными и длительно действующими веществами с низкой токсичностью оказались соединения с $\text{R} = n\text{-CH}_3$ и $m\text{-NO}_2$.

Важным фактором, влияющим на местноанестезирующую активность аминокамидов, является расстояние между амидной и аминной группами. В работе [151] исследовалось влияние числа метиленовых групп между атомами азота на проводниковую, инфильтрационную и терминальную анестезию бензамидов (XVIII)

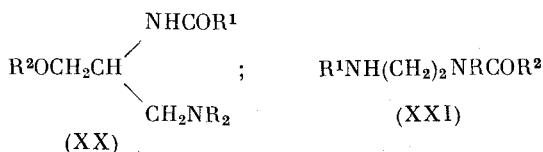
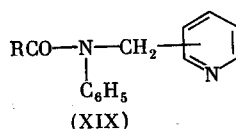


$n = 1-6.$

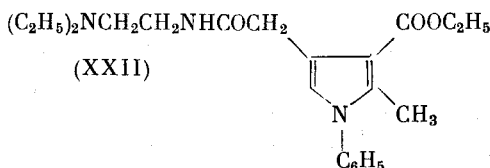
Показано, что имеется несколько максимумов местноанестезирующей активности при $n = 3, 4$ и 6 .

Среди других активных аминокамидов можно отметить 4-алкокси-фталимидамы [152], 3,3-дифенилакриламидамы [153], амиды (XIX) [154], (XX)

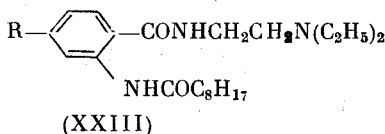
[155] N,N-дизамещенные моноацилированные этилендиамны (XXI) [156].



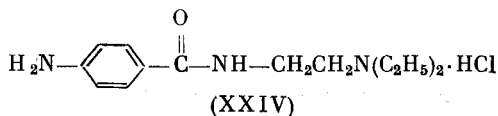
Интересен препарат (XXII), сочетающий в себе структуру аминоксида и эфира аминокислоты и согласно [157] вызывающий быструю, устойчивую и длительную анестезию.



Диамид (XXIII) превосходит новокаин по местноанестезирующей активности в 200 раз [158]



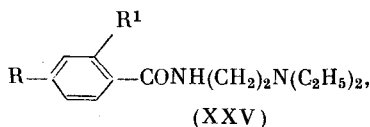
Среди других биологически активных аминоксидов можно отметить новокаидами (XXIV) (гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламида п-аминобензойной кислоты) [112]. По своему химическому строению он близок к новокаину. По фармакологическим свойствам новокаидами также имеет сходство с новокаином и проявляет местноанестезирующую активность.



Однако наиболее отличительной особенностью (XXIV) является его способность снижать возбудимость миокарда и замедлять проводимость нервного импульса в сердечной мышце, а также подавлять образование импульсов в эктопических очагах возбуждения. В этом отношении он значительно более активен, чем новокаин. Повышенная устойчивость новокаида в организме объясняется тем, что он медленнее новокаина разлагается ферментами плазмы крови. Он также и менее токсичен, чем новокаин. Применяется новокаидами при различных расстройствах сердечного ритма: пароксизмальной форме мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии и других нарушениях ритма. При операциях на сердце, крупных сосудах и легких его используют для предупреждения и лечения расстройств сердечного ритма [112].

С целью увеличения активности и снижения токсичности молекулу (XXIV) модифицировали. Изменяли все части молекулы: ароматическое кольцо и его заместители, длину и разветвленность углеводородной цепи, заместители у атомов азота.

Замена аминогруппы в молекуле новокаинамида (XXIV) на хлор или этоксигруппу приводит к потере антиаритмической активности.

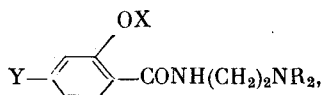


$\text{R} = \text{NH}_2, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{Cl}, \text{NHCOCCH}_3; \text{R}^1 = \text{Cl}, \text{H}$

Соединения (XXV) ($\text{R} = \text{NH}_2, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{R}^1 = \text{Cl}$) обладают противорвотным действием, причем активным является орто-хлорпроизводное (XXV) ($\text{R} = \text{NH}_2, \text{R}^1 = \text{Cl}$) [26, 159], которое также проявляет местноанестезирующую активность, превышающую в 4 раза активность новокаинамида (XXIV) [27], N-ацилированный новокаинамид (XXV) ($\text{R} = \text{NHCOCCH}_3, \text{R}^1 = \text{H}$) является активным метаболитом новокаинамида [160] и прерывает аритмию, вызванную аконитином.

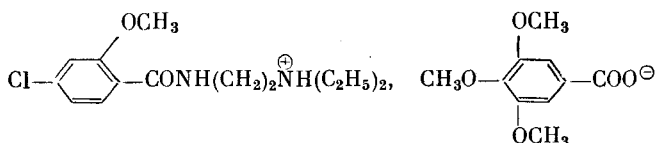
При замене NH-группы в молекуле (XXIV) на нитро- или оксигруппу антиаритмическая активность снижается [28]. Значительно увеличивает антиаритмический эффект введение метоксигрупп в фенильное кольцо. Так, 3,4,5-триметокси-N-(2-диэтиламиноэтил)бензамид в 4 раза активнее новокаинамида [29].

Активными антиаритмиками являются производные салициламида

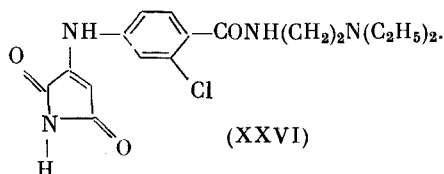


$\text{X} = \text{H}, \text{алкил}; \text{Y} = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}; \text{R} = \text{алкил}.$

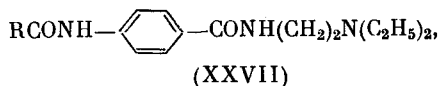
Наиболее активное из них соединение 3,4,5-триметоксибензоат 2-метокси-4-хлор-N-(2-диэтиламиноэтил)бензамида [161].



Активнее новокаинамида и соединение (XXVI), в котором азот алкилирован замещенным дегидропирролидинионом [162].

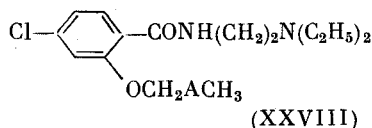


Ацилированием по азоту получена серия производных (XXVII). Из этой серии наибольшую активность при хлоркальциевой аритмии у мышей показало ацильное производное с $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ [163].



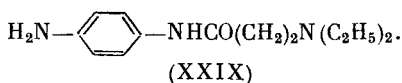
$\text{R} = \text{ClCH}_2, \text{Cl}_2\text{CH}, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3.$

Производные новокаинамида (XXVIII) применяются для купирования рвоты, вызванной химиотерапевтическими препаратами [164].



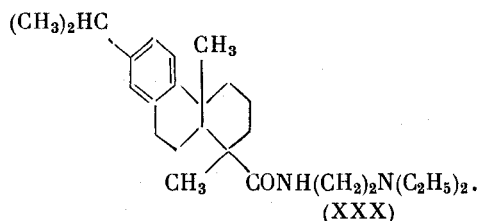
A = CHOH, C = NOH, C = NOCH₃.

Ортометилирование значительно увеличивает антиаритмическую активность [165]. Обращение амидной группы (XXIX) приводит к потере активности [165].

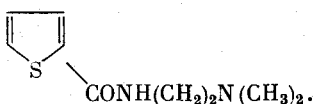


Замена фенильного кольца в молекуле новокаинамида приводит к получению новых соединений с различным биологическим действием.

Активность при строфантиновой аритмии проявило соединение (XXX) [166]:

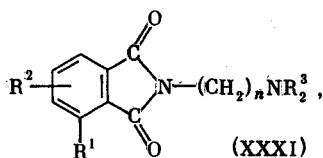


Анальгезирующую и спазмолитическую активность показал тиофеновый аналог новокаинамида [25].



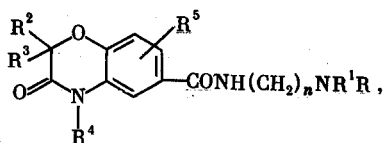
Известны аналоги новокаинамида, у которых бензольное кольцо заменено на другой ароматический цикл, например хинолин [167].

Антиаритмическую активность проявляют и фталимиды (XXXI) [168, 169], причем наиболее активно соединения с $n = 4$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$.



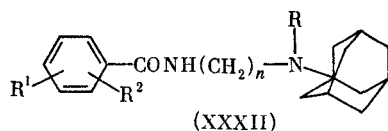
$\text{R}^1 = \text{H}$, o -алкил; $\text{R}^2 = o$ -, n -, m -NHR⁴.

Амиды 1,4-бензоксазинкарбоновой кислоты, производные новокаинамида, проявляют заметные антиаритмические свойства [170].



где $\text{NRR}^1 =$ пиперидино, морфолино, 4-*m*-толил-1-пиперазин.

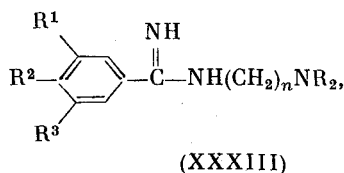
Предупреждают желудочковую фибрилляцию, вызванную хлороформом, N-(адамантиламиноалкил)бензамиды (XXXII) [30]. Они менее токсичны по сравнению с прокаинамидом



$R = H, C_2H_5$; $n = 2, 3$; $R^1 = H, Cl, CH_3$; $R^2 = NH_2, NO_2$.

Наиболее активным оказалось соединение (XXXII) ($R = C_2H_5$, $R^1 = H$, $R^2 = n-NH_2$, $n = 2$). Исследовано также [171] влияние окружения третичного атома азота на антиаритмическую активность соединений. Замена этильных групп на другие радикалы (изопропил) значительно снижает активность, тогда как замена одной этильной группы на ароматическую — значительно повышает ее.

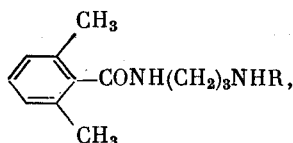
Соединения (XXXIII) содержат бензимидаогруппу



$n = 2, 4$; $R = CH_3, C_2H_5$ или $NR_2 = 2$ -пирролидин; $R^1 = H, CF_3, OCH_3$; $R^2 = H, CH_3, F, NO_2, NH_2$, $R^3 = H, OCH_3$.

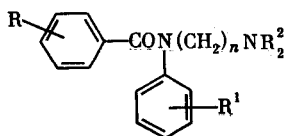
Из 28 синтезированных N-замещенных бензимидаинов 15 обладают антиаритмической активностью, 4 соединения превосходят новокаинамид по активности и продолжительности действия, проявляют низкую токсичность и слабое кардиодепрессивное действие [172—174].

Прерывают тахикардию у собак [175] аминоалкилпропиламида 2,6-диметилбензойной кислоты.



$R = C_2H_5, CH(CH_3)_2, C_6H_5-CH-(CH_3)CH_2$.

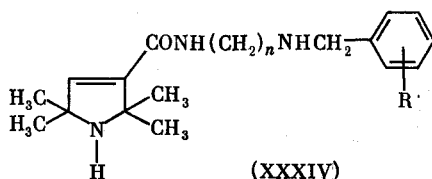
Замещенные по азоту бензамиды проявляют антиаритмическую активность [176].



$n = 2, 3$; $R = 3, 4, 5(OCH_3)_3, 2, 4, 6(OCH_3)_2, 2-Cl$; $R^1 = H, 2(4)-CH_3, 2(4)-C_2H_5$;

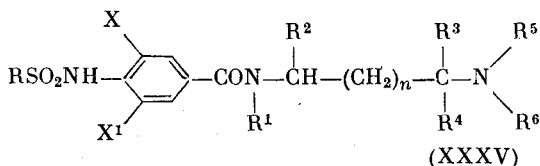
NR_2^2 —морфолино, пирролидино, пиперидино.

Описаны антиаритмически активные амиды тетраметилпирролидинкарбоновой кислоты (XXXIV) [177].



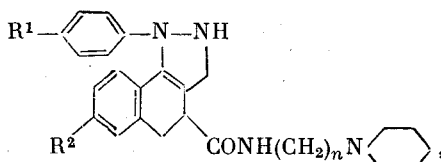
$n = 2, 3$; $R = H, 4-Cl, 4-CF_3, 2-OCH_3, 2-OH, 4-OC_6H_5, 4-OCH_2C_6H_5$ и др.

Некоторые из них превосходят хинидин по терапевтическому индексу (модель аконитиновой аритмии). Аминоамид (XXXIV) ($n = 3$ и $R = OCH_2CH=CH_2$) в 6,3 раза активнее хинидина [177]. Антиаритмическую активность подобно новокаинамиду [178, 179] проявляют замещенные сульфонамидобензамиды (XXXV)



где X и $X' = H$, галоген; $R^1, R^2, R^3, R^4 =$ алкил, циклоалкил, алкенил; $R =$ алкил, циклоалкил, бензил, алкоксил. Производные (XXXV), содержащие метилсульфониламиногруппу, показали антиаритмическое действие по типу кордарона (III класс антиаритмических препаратов) [180]. Имеется указание на увеличение продолжительности действия препаратов (XXXV) по сравнению с соединениями, не содержащими RSO_2 -группу (продолжающий эффект) [178].

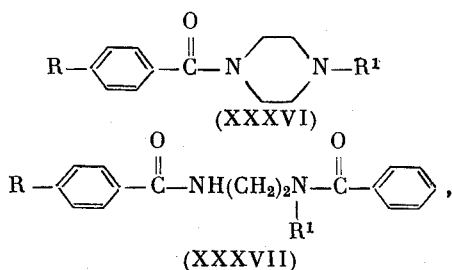
Аминоамиды 4,5-дигидробенз[d]индазол-3-карбоновых кислот способны замедлять индуцируемую аконитином вентрикулярную тахикардию



$R^1 = H, CH_3O, F, Cl$; $R^2 = H, Cl, (CH_3)_2N, CH_3O$; $n = 2, 3$.

Большую группу аминоамидов составляют соединения, в которых третичный атом азота соединен с амидной функцией через циклическую систему.

Исследованы [181] циклические аналоги новокаинамида (XXXVI) и диацильные производные этилендиамина (XXXVII)



$R = H, NH_2, NO_2, Cl, OCH_3$; $R^1 = C_2-C_5$ алкил.

Замена в молекуле новокаинамида третичной аминогруппы на амидогруппу (XXXVII) приводит к утрате антиаритмического действия также, как и замена амидного и аминного азотов на пиперазин (XXXVI), $R =$

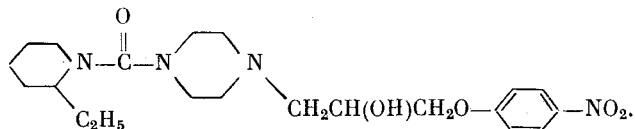
= NH₂, R¹ = C₂H₅. Производные (XXXVII) при R ≠ NO₂ проявляют депрессантную активность. Действие, подобное новокаинамиду, проявили соединения, содержащие атом хлора (XXXVI), R = Cl.

Некоторые производные пиперазина проявляют активность против аритмии, индуцированной адреналином [182].

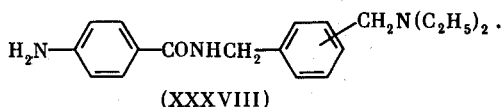


где R = 2-пиперидиноэтил, (C₆H₅)₂N, 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂. R¹ — фенокси, пиперидино, нафтокси, 4-CH₃-пиперидино, 2-гидроксипропил, 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂CO.

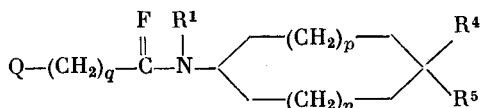
Наиболее активно соединение



Циклические аналоги новокаинамида (XXXVIII) оказались малоактивны как антиаритмики, однако мета- и пара-производные в 45 и 37 раз активнее новокаинамида по местноанестезирующему действию [183].

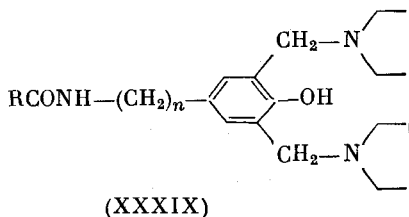


Потенциальными антиаритмиками могут быть аминокамиды, содержащие в углеводородной цепи, соединяющей амидный и аминный атомы азота, насыщенные циклы [184].



q = 0—4, p = n = (0—9); Q = 1-, 2-нафталин, C₆H₃XY; R¹ = H, (C₁—C₃) алкил; R² = H, (C₁—C₃) алкил, разветвленный алкил; R³ = алкил, циклоалкил; R⁴ = H, OH, OCH₃, OC₂H₅, SH; R⁵ = H, OH, (C₁—C₃) алкокси; E = O или S; X = Y = галоген, C ≡ N, C₆H₅.

Замещенные фенолы (XXXIX) обнаруживают антиаритмическую активность и оказывают действие на парасимпатическую нервную систему [185].

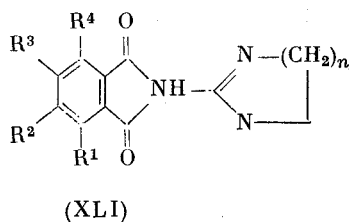
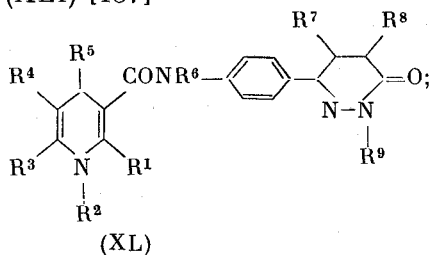


R — замещенный фенил или тиенил; n = 0 или 1.

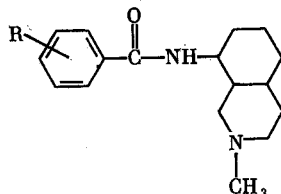
У соединений этого класса химических веществ наблюдается корреляция между антиаритмической активностью и действием на нервную систему.

Антиаритмическую активность в опытах на животных показали замещенные амиды дигидропиридинкарбоновых кислот (XL) [186] и фталами-

ды (XLI) [187]

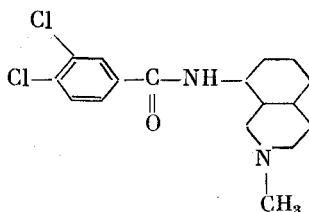


Некоторые производные 5-, 6- и 8-замещенных 2-метилдекагидрохинолинов по антиаритмической активности и терапевтическому индексу превосходят хинидин [188, 189, 167].



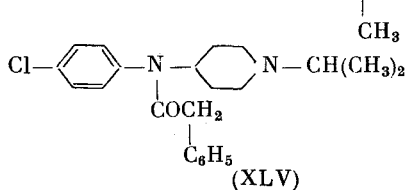
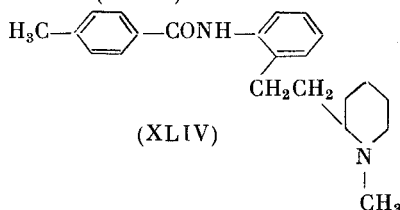
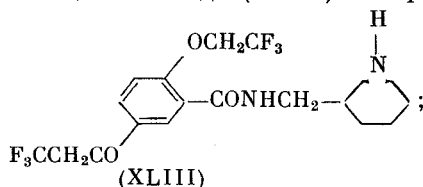
$R = H, 4\text{-Cl}, 3,4\text{-Cl}_2, 4\text{-OCH}_3, 3,4\text{-(OCH}_3)_2, 3,4,6\text{-(OCH}_3)_3$.

Наиболее активное соединение *цис*-(XLII), более чем в 2 раза активнее хинидина, *транс*-(XLII) почти в 4 раза превосходит хинидин по терапевтическому индексу.

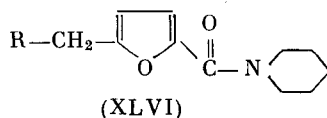



(XLII)

Изучение циклических аналогов новокаинамида привело к созданию новых лекарственных средств для лечения нарушений сердечного ритма: флекаинида (XLIII) [190], энкаинида (XLIV) и лоркаинида (XLV) [191].

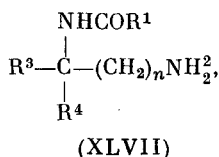


Антиаритмической активностью обладают препараты ряда N-арил-8-пирролидизиналканамидов [192] и 2-этоксикарбониламинофенотиазинов [193]. Опубликован синтез аминоксидов фуранового ряда (XLVI) [194]. Исследования коронарорасширяющей активности показали, что цитраты и хлоргидраты этих соединений увеличивают скорость коронарного кровотока на 87—120% [194].



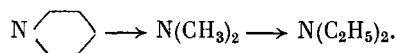
R = NC₆H₁₀, HN- и др.

Совсем недавно появилось сообщение [195] о синтезе и изучении антиаритмической и анестезирующей активности жирноароматических аминоксидов (XLVII) аналогов новокаинамида со вторичным и третичным атомом углерода при амидной группе и переменной длиной углеродной цепи



R¹ = H, CH₃, CH = CH₂, C₆H₅, CH₂C₆H₅, CH₂OC₆H₅, RC₆H₄; циклоалкил, адамантил;
NR₂² = N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, пиперидил, морфолил, N(C₃H₇)₂, N(C₄H₉)₂, R³ = алкил, C₆H₅, C₆H₄R⁶; R⁴ = H, алкил; n = 1 ÷ 8.

Показано, что удаление аминной или амидной групп приводит к потере активности. Местноанестезирующий и антиаритмический эффекты зависят от характера аминной группы (NR₂²) и уменьшаются в ряду



Максимальная активность обнаружена у амидов замещенных бензойных, адамантилкарбоновой и циклогексилкарбоновой кислот, минимальная у амидов уксусной кислоты. Амиды фенилуксусной и феноксиуксусной кислот занимают промежуточное положение. Введение заместителей в бензольное кольцо (R) в общем случае приводит к уменьшению антиаритмического действия и токсичности, а местноанестезирующая активность зависит от природы этого замещения: донорные заместители уменьшают активность, а акцепторные увеличивают, галогены повышают местнораздражающее действие.

Замещение в бензольном кольце основной цепи (R⁵) приводит к увеличению антиаритмического и местноанестезирующего действия в ряду H → CH₃ → Br → Cl. Определяющее влияние на фармакологическое действие аминоксидов (XLVII) оказывает полимерный эффект: все виды активности имеют несколько максимумов при разных значениях n.

Из приведенных данных следует, что антиаритмическую активность проявляют аминоксиды, в значительной степени отличающиеся по химическому строению.

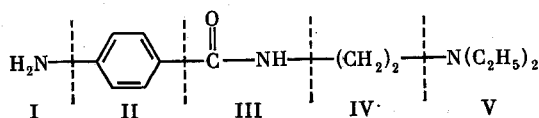
Модификация молекулы новокаинамида, как первого антиаритмика ряда аминоксидов типа моноацилированных диаминов, привела к созданию большого количества соединений, среди которых найдены вещества, проявляющие высокую антиаритмическую активность.

Многообразие химических структур и различия в методиках определения антиаритмической активности не позволяет однозначно проанали-

зировать влияние структуры на активность. Часто отсутствуют количественные данные об активности и токсичности.

Однако можно сделать некоторые выводы о зависимости антиаритмической активности от химического строения соединений.

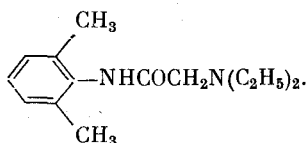
В молекуле новокаинамида можно выделить пять участков, которые подвергались модификации:



I. Ацилирование NH_2 -группы производными жирных кислот приводит к увеличению антиаритмической активности [28, 160, 163]. Алкилирование также усиливает ее [162]. Сульфирование аминогруппы пролонгирует антиаритмическое действие препарата [178]. Замена NH_2 -группы на хлор или этоксигруппу ведет к потере антиаритмического действия.

II. Введение различных заместителей в орто-положение фенильного кольца (Cl, O-алкил, алкил) увеличивает активность [27, 161, 165]. Значительно увеличивает активность введение метоксигрупп в фенильное кольцо. Однако в ряду хинолиновых аналогов новокаинамида хлорзамещенные производные являются более активными, чем метокси соединения [167, 180—189]. Замена фенильного кольца на небензоидные системы [25, 166, 169, 170, 177] не вносит существенного вклада в антиаритмические свойства, тогда как орто-замещение часто приводит к увеличению активности.

III. Обращение амидной группы переводит моноацилированные диаминны в ряд аминокислот. Простое обращение в молекуле новокаинамида приводит, как правило, к уменьшению антиаритмического эффекта [165]. Однако известный эффективный антиаритмик лидокаин (XLVIII) является ксилидином диэтиламиноуксусной кислоты и большое количество его производных [3, 167] проявляют антиаритмическую активность.



(XLVIII)

Замена амидной группы на имидо- и сульфамидогруппы приводит к появлению новых классов потенциальных антиаритмиков [172—174, 184]. Арилирование амидного азота в молекуле новокаинамида также оказывает положительное влияние на антиаритмические свойства соединений [176].

IV. Увеличение углеводородной цепи приводит к увеличению активности веществ [168, 169], причем наблюдается несколько максимумов активности при различной длине цепи [195]. Антиаритмическое действие соединений возрастает в несколько десятков раз по сравнению с новокаинамидом. Положительно влияет на активность введение алкильных [178, 179] и арильных радикалов [195] в углеводородную цепочку. Включение атомов азота в один насыщенный цикл приводит к потере антиаритмической активности [181]. Может оказаться перспективным включение насыщенных циклов в углеводородную цепь [184, 187—191] между амидной и аминной группами.

V. Наличие аминогруппы в молекуле амидов очень важно для антиаритмической активности [195]. Она по характеру может быть вторичной [175, 177, 190]. Однако большинство антиаритмиков ряда моноацилированных диаминов содержат третичную аминогруппу в виде диалки-

ламиногрупп, алкилариламиногрупп или циклических насыщенных аминов. Показано, что в ряде случаев циклические насыщенные амины увеличивают антиаритмическое действие [119], полезна также замена одной из алкильных групп на ароматическую [171].

В настоящее время не существует завершеного учения о связи между строением химических соединений и их биологической активностью. Очевидно, что всякое изменение конформации молекулы сопровождается изменениями физико-химических свойств и влияет на ее способность всасываться, проходить через мембрану взаимодействовать с ферментами и рецепторами клетки.

Сообщалось [167, 188, 189], что в ряду антиаритмически активных аминоксидов, производных хинолинов, *транс*-изомеры, как правило, более активны.

Имеются данные о разделении рацемических аминоксидов на оптические антиподы [124, 184, 195, 196]. Результаты фармакологических испытаний показывают, что (+)*S*-изомер диалкиламиноэтиламида пропионовой кислоты [124] более активен по аналгетической активности, чем (–)*R*- и (±)-изомеры.

Препарат флекаинид по двум моделям на животных показал примерно одинаковую антиаритмическую активность обоих энантиомеров и рацемата [196]. В ряду диалкиламиноэтиламинов отмечается [195] большая антиаритмическая и местноанестезирующая активность (+)*R*-изомера, чем (–)*S*- и (±)-изомеров. Отличаются энантиомеры и по токсичности.

Делаются выводы о влиянии основности [190] и липофильности [197] на антиаритмические свойства аминоксидов. Чем более основно и лучше растворимо в липидах вещество, тем большую антиаритмическую активность оно проявляет.

* * *

За время подготовки рукописи к печати появилось несколько публикаций по синтезу [199, 200], биологическому действию [200] и изучению взаимосвязи структуры и биологической активности аминоксидов [201].

Несмотря на большое число исследований, посвященных поиску перспективных антиаритмиков и на значительное количество антиаритмических препаратов, применяемых в терапевтической практике, поиск новых активных соединений по-прежнему актуален [3]. Необходим поиск малотоксичных и длительно действующих лекарственных средств. Существует необходимость в препаратах для лечения постинфарктных нарушений. Одним из наиболее рациональных подходов к поиску новых перспективных соединений является исследование зависимости активности от структуры в химических рядах, среди представителей которых обнаружены активные антиаритмики [198].

Имеющиеся данные о практически полезных свойствах N-замещенных аминоксидов и обнаруженные интересные химические и физико-химические свойства выделяют их в отдельный класс органических соединений, представляющий интерес не только для химии, но и других областей науки и техники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильберман Е. Н. // Успехи химии. 1960. Т. 29. С. 716.
2. Думнис М. А., Кудряшова Н. И. // Хим.-фарм. журн. 1983. Т. 17. С. 1159.
3. Яхонтов Л. Н., Либерман С. С. // Там же. 1985. Т. 19. С. 1306.
4. Пат. 2523633 ФРГ // С. А. 1977. V. 86. 90998j.
5. Пат. 1438418 Англия // С. А. 1976. V. 85. 193573a.
6. Пат. 251136 ФРГ // С. А. 1976. V. 84. 30908d.
7. Пат. 4093741 США // С. А. 1978. V. 89. 157616r.
8. Пат. 4168278 США // С. А. 1979. V. 90. 926783.

9. Петюнин П. А., Петюнин Г. П. // Хим.-фарм. журн. 1968. Т. 2. С. 16.
10. Шапс И. А., Музина Н. А., Михайлова Т. В. и др. // Там. же. 1968. Т. 2. С. 21.
11. Пат. 3374244 США // С. А. 1968. V. 69, 35575t.
12. Пат. 1382773 Англия // С. А. 1975. V. 83, 58829g.
13. Пат. 615478 Бельгия // С. А. 1963. V. 59, 7496h.
14. Шкляев В. С., Панищуркин В. И. // Журн. орган. химии. 1967. Т. 3. С. 1828.
15. Сомин И. Н., Кузнецов С. Г. // Хим.-фарм. журн. 1968. Т. 2. С. 39.
16. Chang H. J., Vogl O. // J. Polym. Sci. 1977. V. 15. P. 311.
17. Пат. 186612 СССР // С. А. 1981. V. 95. 133907 j.
18. Zaugg H. E., Horromb W. // J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. P. 292.
19. Iumichi T., Togonari O., Ichiro I. // Synthesis. 1975. V. 2. P. 714.
20. Пат. 7584510 Япония // С. А. 1975. 83, 178603a.
21. Kurihara T., Sagaka K., Takeda H. // Tonoku Jakka. Daigaku Kenkyu Petro. 1968. No 15. P. 49.
22. Пат. 4039565 США // С. А. 1977. V. 87, 153366v.
23. Ledochowski L., Bogucka M., Ledochowski A. // Pezmysl. Chem. 1959. V. 38. P. 91.
24. А. с. 1160932 СССР // Б. И. 1985. № 21; С. А. 1982. V. 97, 72372v.
25. Kametani T., Toyoyuci K., Toru F. et al. // Japan J. Pharm. 1954. V. 26. P. 544.
26. Besanson F. // J. Physiol. 1958. V. 50. P. 979.
27. Reisher D. B., Cordasco M. G. // J. Org. Chem. 1958. V. 23. P. 1403.
28. Drayer D. E., Slaver B. H., Reidenberg M. M. // J. Med. Chem. 1977. V. 20. P. 270.
29. Liu Y.-Sun, Zhou-Shan, Gu Ke-Jia // Yao H. Suchbao. 1981. V. 16. P. 158.
30. Narayanan V. L., Sweny F. J. // J. Med. Chem. 1972. V. 15. P. 443.
31. Радущкевич С. // Хим.-фарм. пром-сть. Материалы по обмену передовым опытом. 1958. С. 22.
32. Пат. 15925 Япония // С. А. 1968. V. 63, 39331.
33. Пат. 6701820 ЮАР // С. А. 1969. V. 70, 77623h.
34. Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства М.: Медицина, 1983.
35. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.
36. Богословский С. Б. Реакции и методы исследования органических соединений. Сб. З. М.: Госхимиздат, 1954.
37. Crossley F. S., Moore M. L. // J. Org. Chem. 1944. V. 9. P. 529.
38. Пат. 155888 Европа // С. А. 1985. V. 104, 68759a.
39. Пат. 2793212 США // С. А. 1957. V. 51, 16563e.
40. Vita G., Bucher G. // Chem. Ber. 1966. B. 99. S. 3387.
41. Пат. 3055906 США // С. А. 1963. V. 58, 6808a.
42. Weaver W. I., Simons J. K. // J. Amer. Chem. Soc. 1944. V. 66. P. 222.
43. Крестьянсон П. Г., Суурнере А. О., Сиймер К. Ю. // Тр. Таллинск. политех. ин-та. 1975. № 390. С. 89.
44. Wieland M., Dorner E. // Ber. 1930. B. 63. S. 404.
45. Ritter J. J., Mineri P. P. // J. Amer. Chem. Soc. 1948. V. 70. P. 4045.
46. Ritter J. J., Kalish J. // Ibid. 1948. V. 70. P. 4048.
47. А. с. 466231 СССР // Б. И. 1975. № 13.
48. Shishido K., Ishida C. // Juki Gosei, Kagaku Kyokai Shi. 1967. V. 25. P. 298.
49. Ritter J. J. // J. Amer. Chem. Soc. 1948. V. 70. P. 4253.
50. Clarke T., Devine J., Dicher D. K. // J. Amer. Oil Chem. Soc. 1964. V. 41. P. 78.
51. Well J., Goekel R. G., Talp E. R. // Amer. Chem. Soc. Div. Petrol. Chem. Preprints. 1963. V. 8. P. 95.
52. Пат. 3161679 США // С. А. 1965. V. 62. 9020.
53. Tanimosho C., Kimura M., Okano M. // J. Synth. Org. Chem. Jap. 1970. V. 28. P. 1035.
54. Roe E. T., Swern D. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. P. 5408.
55. Somers J. // Brit. Rayon. Silk. J. 1953. V. 30. P. 52.
56. Пат. 2573673 США // С. А. 1952. V. 46, 9548i.
57. Anaor M., Zilkha A. // Europ. Polym. J. 1969. V. 5. P. 21.
58. Пат. 2628217 США // С. А. 1953. V. 47, 5129g.
59. Creaves P. M., Landor P. D., Landor S. R. // Tetrahedron Lett. 1973. V. 3. P. 209.
60. Norell J. R. // J. Org. Chem. 1970. V. 35. P. 1611.
61. Lee Lester T. C., Pearce E. M. // J. Polym. Sci. 1971. V. 9. P. 557.
62. Борисова Е. Я., Скачилова С. Я., Желтухин Н. И. и др. // Тез. V Моск. конф. по орган. химии и технологии. М., 1989. С. 242.
63. Richer J. C., Bisson R. // Canad. J. Chem. 1969. V. 47. P. 2488.
64. Anatol J., Medete A. // Comp. rend. Acad. Sci. 1971. C. V. 272. P. 1157.
65. Gardner J. N. // Canad. J. Chem. 1973. V. 51. P. 1416.
66. Пат. 2457660 США // С. А. 1949. V. 43, 3028 g.
67. Glikmans G., Torch B., Mellin M. // Bull. Soc. chim. France. 1966. P. 31.
68. Пат. 2778835 США // С. А. 1958. V. 52, 129306.
69. Prasnar B. // Chem. Anal. (Wansav). 1963. V. 8. P. 255.

70. Загоревский В. А., Лопатина К. И. // Журн. общ. химии. 1963. Т. 33. С. 2525.
71. Черкасова Е. М., Борисова Е. Я. // Докл. АН СССР. 1967. Т. 172. С. 1350.
72. Борисова Е. Я., Зайцева М. Г., Рубцов И. А. и др. // Журн. орган. химии. 1969. Т. 5. С. 1056.
73. Борисова Е. Я., Лободина В. Т., Зайцева М. Г. и др. // Там же. 1969. Т. 5. С. 284.
74. Борисова Е. Я., Лукашова Л. А., Козленкова Р. В. и др. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1974. № 4. С. 225.
75. Борисова Е. Я., Рубцов И. А., Ботова Л. А. и др. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1977. Т. 20. С. 366.
76. Борисова Е. Я., Черкасова Е. М., Булгакова Е. И. // Журн. орган. химии. 1972. Т. 8. С. 1157.
77. Борисова Е. Я., Васильева Т. Т., Лукашова Л. А. и др. // Там же. 1975. Т. 11. С. 943.
78. Farmini D. Ly. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 89. P. 8970.
79. Черкасова Е. М., Борисова Е. Я., Петрова Г. П. и др. // Там же. 1972. Т. 8. С. 701.
80. Haworth R. D., Peacock D. H., Smith W. R. // J. Chem. Soc. 1952. P. 2972.
81. Hooper F. M., Stewenson H. B., Rothrock H. S. // Ibid. 1963. No 7. P. 1825.
82. Willard J. R., Hamilton C. S. // J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. P. 2370.
83. Malovski E., Bachmeyer C. // Ber. 1944. B. 77. S. 495.
84. Вальтер Д. Э., Вальтер С. П., Киття А. Э. // Журн. орган. химии. 1968. Т. 4. С. 445.
85. Гембицкий П. А., Жук Д. С., Каргин В. А. // Химия этиленimina. М.: Наука, 1966. С. 411.
86. А. с. 503853 СССР // Б. И. 1976. № 7. С. 6.
87. Evdokimoff V., Tucci-Bucci B., Calo A. // Ann. Jst. Super. Sanita. 1965. V. 1. P. 746.
88. London G., James J. // J. Chem. Commun. 1980. № 9. P. 377.
89. Perrin D. D. // Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution. L., 1965.
90. Кузнецов С. Т., Рогинская Е. В. // Журн. общ. химии. 1963. Т. 337. С. 1570.
91. Luming B. // Acta Chem. Scand. 1960. V. 14. P. 321.
92. Борисова Е. Я., Богатков С. В., Унковский Б. В. и др. // Реакционная способность орган. соединений. 1968. Т. 5. С. 148.
93. Шкляев В. С., Панцуркин В. И. // Там же. 1976. Т. 13. С. 148.
94. Кундрюцкова Л. А., Сухова И. Е., Борисова Е. Я. и др. // Там же. 1969. Т. 6. С. 642.
95. Пальм В. А. Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, 1967.
96. Merrill J. R., Bennet R. G. // J. Chem. Phys. 1965. V. 43. P. 1410.
97. Борисова Э. Я., Зайцева М. Г., Черкасова Е. М. // Реакционная способность орган. соединений. 1969. Т. 6. С. 135.
98. Лукашова Л. А., Борисова Е. Я., Козленкова Р. В. и др. // Тр. МИТХТ им. М. В. Ломоносова. М., 1973. Т. 3. С. 52.
99. Dierk N. V. // Report from Gov. Rep. Announce Index. 1981. V. 81. P. 2796.
100. Barbusci R., Barone V., Furruti P. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1980. No 2. P. 253.
101. Takeshita Toshio, Meada Shigeri // J. Amer. Oil Chem. Soc. 1969. V. 49. P. 344.
102. Kaden Th., Zuberbuchler A. // Helv. Chem. acta. 1971. V. 54. P. 1361.
103. Борисова Е. Я., Бучизин Е. П., Лукашова Л. А. и др. // Журн. общ. химии. 1977. Т. 47. С. 2099.
104. А. с. 505637 СССР // С. А. 1977. V. 86, 16668k.
105. А. с. 451698 СССР // Б. И. 1974. № 44. С. 53.
106. Dahlbom R., Karlen B., Lindquist A. et al. // Acta Pharm. Succica. 1967. V. 22. P. 1057.
107. Chitti W., Superbi C. // Farmaco. Ed. Sci. 1967. V. 22. P. 1057.
108. Пат. М. 5819 Франция // С. А. 1969. V. 71, 81413 с.
109. Пат. 1558926 Франция // С. А. 1970. V. 72, 54893 в.
110. Харкевич Д. А., Арендарук А. П., Сколдинов А. П. // Хим.-фарм. журн. 1968. № 3. С. 7.
111. Миждяев А. Л., Агбалин С. Т. // Докл. АН АрмССР, 1955. Т. 21. С. 215.
112. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М. Медицина. 1985. Ч. I.
113. Пат. 2438200 США // С. А. 1948. V. 42, 7337.
114. Checelska B., Urbanski T. // Roczniki Chem. 1953. V. 27. P. 396.
115. Лебедева А. С., Толмачева И. С., Ющенко Н. А. и др. // Хим.-фарм. журн. 1968. № 4. С. 22.
116. Мизлина Е. Е., Зайцева К. А., Воробьева В. Я. и др. // Хим.-фарм. журн. 1973. № 8. С. 20.

117. Глозман Ш. М., Томачева Н. С., Жмуренко Л. А. и др. // Там же. 1973. № 2. С. 9.
118. Кудряшова Н. И., Новикова Н. А., Бобкова Ю. Г. // Тез. конф. по проблемам направленного синтеза физиологически активных веществ. Ереван, 1968. С. 20.
119. Шапс И. А., Музина Н. А., Михайлова Т. В. и др. // Хим.-фарм. журн. 1968. № 9. С. 21.
120. Ключин В. В., Портнягина В. А., Починок В. А. // Укр. хим. журн. 1984. Т. 50. С. 129.
121. Сомин И. М., Кузнецов С. Т. // Хим.-фарм. журн. 1968. № 6—8. С. 39.
122. Черкасова Е. М., Лукашова Л. А., Борисова Е. Я. // Докл. АН БССР. 1973. Т. 17. С. 168.
123. Гроссман Ю. С., Закс А. С., Зильберминц Л. Т. и др. // Материалы конф. 18.06.69. Л., 1969. С. 14.
124. Casy H. F., Masson M. M. // J. Pharm. Pharmacol. 1967. V. 19. P. 17.
125. Wendt G. R., Shetty B. V., Bruce W. F. // J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. P. 4232.]
126. Huntanen G. N., Micich T. J. // J. Amer. Oil Chem. Soc. 1978. V. 55. P. 854.
127. Пат. 2639645 ФРГ // С. А. 1978. V. 89. 6231 k.
128. Пат. 220011 Европа // С. А. 1987. V. 107, 58874 g.
129. А. с. 1261561 СССР // Б. И. 1986. № 36.
130. А. с. 1355122 СССР // Б. И. 1987. № 43.
131. Пат. 180994 Европа // С. А. 1986. V. 105, 78680 с.
132. А. с. 1170969 СССР // Б. И. 1985. № 28.
133. Пат. 0077534 Европа // С. А. 1983. V. 99, 122308 w.
134. Пат. 1057667 Англия // С. А. 1968. V. 68, 21717 h.
135. Пат. 7032421 Япония // С. А. 1970. V. 75, 19979 w.
136. Пат. 6802031 ЮАР // С. А. 1968. V. 71, 38606 f.
137. Пат. 371109 Финляндия // С. А. 1970. V. 72, 111102 r.
138. Schoenberger H., Bindl L., Petter A. // Arch. Pharm. 1970. V. 303. P. 798.
139. Haring M., Stille G. // Helv. Chim. acta. 1961. V. 44. P. 642.
140. Eckert Th., Kilb E., Hoffman H. // Arch. Pharm. 1964. V. 297. P. 31.
141. Черкасова Е. М., Богатков С. В. // Успехи химии. 1962. Т. 31. С. 963.
142. Nach B., Horakova Z., Reichelt J. // Chem. Listy. 1957. V. 57. P. 547.
143. Пат. 877846 Англия // С. А. 1962. V. 56, 8649 e.
144. Пат. М 6209 Франция // С. А. 1971. V. 74, 125201 a.
145. Thuiller J., Nakajima H. // Anesth. analg. reamin. 1962. V. 19. P. 827.
146. Kurihara T., Sagana K., Takeda H. // Tonoku Yakka Daigaku Kentyu Netpo. 1968. No 15. P. 49.
147. Пат. 1247315 ФРГ // С. А. 1968. V. 68, 955566.
148. Zaunig H. E., Horrom B. W. // J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. P. 292.
149. Грабляускас К. В., Резлявичюс В. Ю., Грабляускане М. И. и др. // Хим.-фарм. журн. 1968. № 9. С. 35.
150. Борисова Е. Я., Лукашова Л. А., Куянцева А. М. и др. // Там же. 1981. № 10. С. 43.
151. Borisova H. Ia., Lukashova L. A., Cherkasova H. M. et al. // Drag. exp. clin. Res. 1986. V. 12. P. 735.
152. Каневская С. И., Брасюк В. Б. // Журн. общ. химии. 1959. Т. 29. С. 1930.
153. Mori F. // Japan J. Anesthesiol. 1959. V. 8. P. 677.
154. Carelli V., Cardellini M., Siberatore F. // Farmacol Ed. Sci. 1961. V. 16. P. 375.
155. Пат. 1636476 ФРГ // С. А. 1970. V. 72, 90482.
156. Legheaud J., Cuisinaud G., Sabbagh M. et al. // Ann. Pharm. France. 1977. V. 35. P. 45.
157. Morelli G., Stein M. L. // J. Med. Pharm. Chem. 1960. V. 2. P. 45.
158. Harard R., Chabrier P., Bourdals J. // Therapie. 1965. V. 20. P. 1043.
159. Staniszewski K. // Arch. Int. Pharmacodynamic. 1960. V. 124. P. 263.
160. Drayer D. E., Redenberg M. M., Sevy R. W. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1974. V. 146. P. 358.
161. Пат. 69027 Румыния // С. А. V. 95, 24589.
162. Luu-Dac C., Marsura A., Charlou C. et al. // Farmaco. Ed. Sci. 1985. V. 40. P. 253.
163. Kusovska J., Sienkiewicz J. // Acta Pol. Pharm. 1985. V. 42(4). P. 367.
164. А. с. 1398771 СССР // Б. И. 1988. № 3.
165. Yung D. K., Vorba M. M., Chu J. // J. Pharm. Sci. 1970. V. 59. P. 1405.
166. Vrbavsky L. // Bratislav. Lec. Listy 1972. V. 56(2). P. 161.
167. Morgan P. H., Mathison J. W. // J. Pharm. Sci. 1976. V. 65(5). P. 635.
168. Пат. 2705639 ФРГ // С. А. 1977. V. 87, 167765 m.
169. Пат. 8242669 Япония // С. А. 1982. V. 97, 6144 z.
170. Пат. 2509155 ФРГ // С. А. 1977. V. 86, 55458 m.
171. Thyrum P. T., Conn J., Luchi P. J. // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1964. V. 151. P. 494.

172. Reynaud P., Brion J. D., Menard G. et al. // Eur. J. Med. Chem. Ther. 1976. V. 11(6). P. 513.
173. Пат. 2323378 Франция // С. А. 1978. V. 88, 104945 v.
174. Guerin M. L., Morin H. // Therapie. 1977. V. 32(4). P. 501.
175. Szekeres L., Papp G. I. // Experimental Cardiac antiarrhythmias and antiarrhythmic drugs. Budapest, 1971. P. 354.
176. Zhou X., Lin Y., Zhu J. // Shanghai Diyi Yihueynau Huebao, 1984. V. 11(6). P. 413.
177. Hankovsky O. H., Hideg K., Bodi J. et al. // J. Med. Chem. 1986. V. 29(7). P. 1138.
178. Пат. 45446 США // С. А. 1986. V. 104, 168176 b.
179. Пат. 4629739 США // С. А. 1987. V. 106, 175958 c.
180. Zumma W., Wohle A., Davey D. et al. // J. Med. Chem. 1987. V. 30(5). P. 755.
181. Kavzycka L., Bialasiewicz W., Szadowska A. // Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1986. V. 38. P. 545.
182. Yung D. K., Chatten L. G., MacLeod D. P. // J. Pharm. Sci. 1968. V. 57(12). P. 2073.
183. Cyclovinylogs of procainamides // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1982. V. 315. P. 1003.
184. Пат. 8607257 США // С. А. 1987. V. 107, 33193 w.
185. Stout D. M., Matier W. L., Bareelon Y. C. et al. // J. Med. Chem. 1984. V. 27(10). P. 1347.
186. Пат. 3445852 ФРГ // С. А. 1986. V. 105, 152945 m.
187. Groszkowski S., Bieniaz J., Krezel J. // Pharmazie. 1984. V. 39(4). P. 497.
188. Mathison J. W., Guelder R. C. // J. Org. Chem. 1968. V. 33. P. 2510.
189. Mathison J. W., Morgan P. H. // Ibid. 1977. V. 39. P. 3210.
190. Somani Pitambar // Clin. Pharmacol. Ther. 1980. V. 27(4). P. 464.
191. Camm A. J. // Europ. Hert. J. 1984. V. 5 (Suppl B). P. 75.
192. Seiji M., Kunihiro S., Fumio S. et al. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 714.
193. Грищенко А. М., Сколдинов А. П. // Хим.-фарм. журн. 1986. № 6. С. 485.
194. Пароникян Е. Г., Аюпян Т. Р., Вартамян С. А. // Арм. хим. журн. 1985. Т. 38. С. 715.
195. Борисова Е. Я., Комаров В. М., Черкашин М. И. и др. // Докл. АН СССР. 1990. Т. 313. № 3. С. 616.
196. Banitt T., Schmid J., Numarbe R. // J. Med. Chem. 1986. V. 29(2). P. 6.
197. Ehring G. R., Hondeghem L. M. // Proc. West. Pharmacol. Soc. 1981. V. 24. P. 221.
198. Бердяев С. Ю. // Фармакология и токсикология. 1987. № 4. С. 5.
199. Талайките З. А., Видутрене В. И., Тавенас Г. А. и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 7. С. 1497.
200. Загоревский В. А., Вальдман А. В., Козловская М. М. и др. // Хим.-фарм. журн. 1989. № 11. С. 1304.
201. Черкашин М. И., Борисова Е. Я., Комаров В. М. и др. // Докл. АН СССР. 1990. Т. 313. № 3. С. 623.

Институт химической физики им. Н. Н. Семенова АН СССР, Москва
 Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова
 Институт химии БНЦ УрО АН СССР