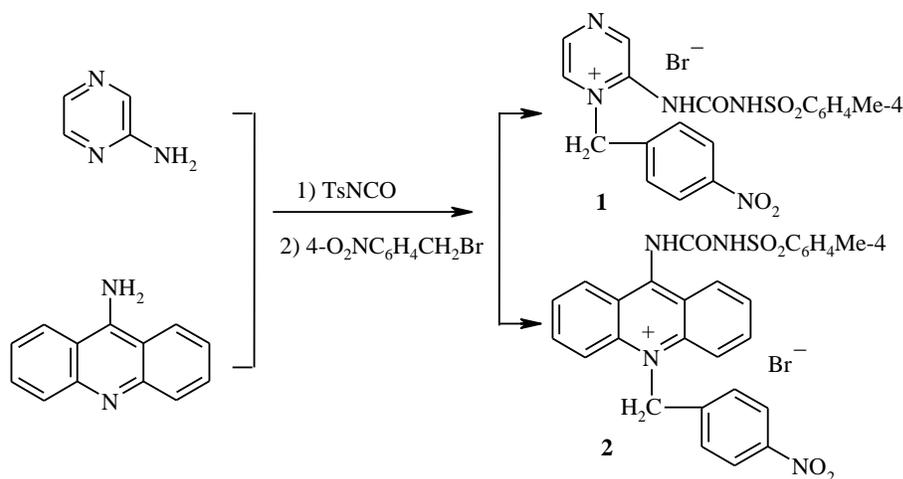


N-ТОЗИЛКАРБАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ПИРАЗИНИЯ И 9-АКРИДИНИЯ – ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В КАРДИОМИОЦИТАХ

Ключевые слова: N-тозилкарбамидные производные 2-пиразиния и 9-акридиния, ацетилхолиновые калиевые каналы, предсердие морской свинки.

В связи с актуальностью коррекции предсердных аритмий [1], возникающих вследствие увеличения активности парасимпатической нервной системы или стимулирования мускариновых (ацетилхолиновых) рецепторов миокардиальных клеток, мы продолжили поиск новых ингибиторов калиевого тока через ацетилхолиновые каналы (I_{KACH}) в ряду производных сульфонилмочевины. По нашим данным, такой активностью обладают N-тозилкарбамидные производные 2-пиридиния и 2-пиримидиния [2], поэтому мы провели синтез их 1,4-диазинового аналога – 2-пиразиния **1**, а также конденсированного аналога 4-аминопиридина – 9-акридиния **2**, содержащих 4-нитробензильный радикал у кватернизованного атома азота. Эффективность этих соединений определяли по их способности увеличивать длительность потенциала действия (ПД) и сократительную способность предсердия морской свинки, когда вследствие активации I_{KACH} карбахолом (10^{-6} М) длительность ПД уменьшается до $36.4 \pm 2.1\%$, а сила сокращения – до $24.4 \pm 1.7\%$, по ранее описанной методике [3]. Особенно сильным действием обладало производное 9-акридиния **2**, которое при концентрации 6×10^{-5} М увеличивало длительность ПД до $329.1 \pm 89.4\%$, а силу сокращения – до $95.0 \pm 5\%$ по сравнению с нормой, принятой за 100%. Активность производного 2-пиразиния **1** менее выражена.



Масс-спектры снимали на приборе Finigan MAT-212 при энергии 70 эВ с прямым вводом вещества в ионный источник. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент бутан-1-ол–этанол–уксусная кислота–вода, 8:4:1:3, пятна обнаруживали в УФ свете или в парах иода.

1-[4-(Метилфенил)сульфонил]-3-(пиразин-2-ил)мочевина. При нагревании растворяют 9.5 г (100 ммоль) пиразин-2-амина в 50 мл 1,4-диоксана, охлаждают до комнатной температуры и при интенсивном перемешивании через 30 мин по каплям прибавляют 19.7 г (100 ммоль) 4-метилфенилсульфонилизоцианата (тозилизоцианата). Образуется масса белого цвета, которую оставляют на ночь. Осадок отделяют и промывают эфиром. После перекристаллизации из смеси этанола и воды (1:1) выход вещества 19.9 г (68%), т. пл. 163–165 °С, R_f 0.65 (пятно обнаружено только в УФ свете, оно не проявляется в парах иода). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 292 $[\text{M}]^+$ (34), 171 (17), 155 (7), 122 (43), 121 (100), 91 (80). Найдено, %: С 48.91; Н 3.82; N 18.87; S 10.59. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 49.26; Н 4.10; N 19.15; S 10.94.

Бромид 2-[(4-метилфенил)сульфонилкарбамидо]-1-(4-нитробензил)пиразиния (1). К раствору 2.92 г (10 ммоль) 1-[4-(метилфенил)сульфонил]-3-(пиразин-2-ил)мочевины в 30 мл 2-пропанола прибавляют 2.16 г (10 ммоль) 4-нитробензилбромида, нагревают 2 ч при 90 °С, охлаждают, осадок отделяют и промывают 2-пропанолом. После перекристаллизации из 2-пропанола выход вещества 1.37 г (27%), т. пл. >200 °С (разл.), R_f 0.48. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 506–508 (отн.) $[\text{M}]^+$, 427 (2), 257 (100), 171 (12), 155 (7), 127 (2), 91 (34). Найдено, %: С 44.59; Н 3.32; Br 15.44; N 13.41; S 5.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 44.89; Н 3.57; Br 15.74; N 13.77; S 6.31.

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-3-(акридин-9-ил)мочевина. Растворяют 9.7 г (50 ммоль) 9-аминоакридина в 60 мл 1,4-диоксана, охлаждают до комнатной температуры и при интенсивном перемешивании по каплям прибавляют 9.85 г (50 ммоль) тозилизоцианата в течение 30 мин. Выпавший осадок желтоватого цвета оставляют стоять на несколько часов. Осадок отделяют, промывают 1,4-диоксаном и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход 15.8 г (81%). Т. пл. 183–185 °С, R_f 0.60. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391 $[\text{M}]^+$ (47), 221 (87), 220 (100), 194 (36), 171 (63), 155 (14), 91 (80). Найдено, %: С 64.05; Н 4.11; N 10.42; S 7.84. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.38; Н 4.34; N 10.73; S 8.18.

Бромид 9-[(4-метилфенил)сульфонилкарбамино]-10-(4-нитробензил)акридиния (2). Раствор 3.91 г (10 ммоль) 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-3-(акридин-9-ил)мочевины в 5 мл ДМФА разбавляют 15 мл 2-пропанола, добавляют 2.16 г (10 ммоль) 4-нитробензилбромида и нагревают при 90 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждают, осадок отделяют, промывают 2-пропанолом. После перекристаллизации из 2-пропанола образуется мутный раствор. Оставляют на ночь. Осадок отделяют и промывают 2-пропанолом. Выход 1.76 г (29%). Т. пл. >200 °С (разл.), R_f 0.43. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 606–608 (отн.) $[\text{M}]^+$, 527 (12), 220 (85), 171 (32), 155 (9), 136 (5), 81 (29). Найдено, %: С 55.03; Н 3.63; Br 12.81; N 9.17; S 5.02. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.36; Н 3.82; Br 13.15; N 9.22; S 5.28.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. E. Hagens, M. Rienstra, D. J. Van Veldhuisen, H. J. Crijns, I. C. Van Gelder, *Am. J. Cardiol.*, **98**, 929 (2006).
2. А. П. Станкявичюс, Л. Н. Янушене, В. И. Гендвилене, Г. А. Гурскайте, Д. П. Заблоцкайте, *XTC*, 611 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 505 (2007)].
3. V. Gendvilienė, D. Zablockaitė, H. Gurskaitė, I. Martišienė, A. Stankevičius, *Medicina*, **43**, 808 (2007).

А. П. Станкявичюс, Л. Н. Янушене*, В. И. Гендвилене, Д. П. Заблоцкайте

Институт кардиологии, Каунасский медицинский университет, Каунас 50009, Литва
e-mail: laima.janusiene@med.kmu.lt
XTC. – 2009. – № 1. – С. 133

Поступило 10.10.2008