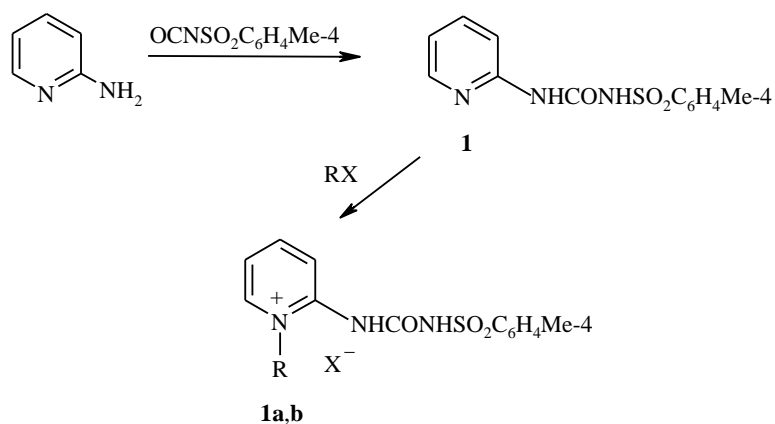


N-ТОЗИЛКАРБАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ПИРИДИНИЯ И 2-ПИРИМИДИНИЯ – НОВЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ВОЗБУДИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В КЛЕТКАХ МИОКАРДА

Ключевые слова: N-тозилкарбамидные производные 2-пиридиния и 2-пиримидиния, ингибиторы метаболически возбудимых калиевых каналов клетки миокарда.

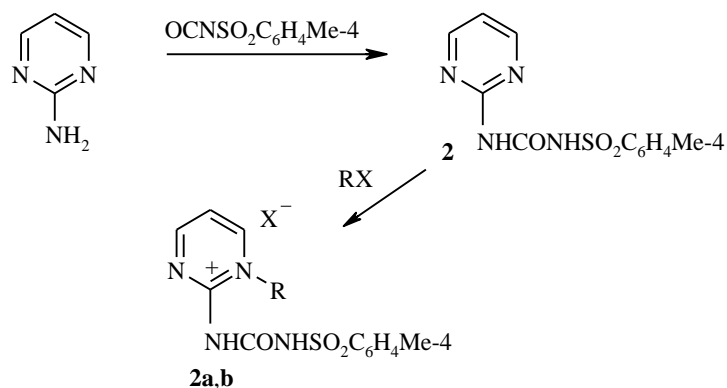
Среди модуляторов калиевых каналов клетки ведущее место занимают ингибиторы – производные сульфонилмочевины или тиомочевины [1]. Если для лечения диабета соединения подобного типа, например глибенкламид, применяются с успехом, то для коррекции калиевых токов в клетках сердца поиск таких агентов до сих пор продолжается, поскольку они важны при сердечной недостаточности, аритмиях и др. Большинство производных сульфонилмочевины ингибируют калиевые каналы желудочков сердца и почти не затрагивают предсердия. Имитируя структурные фрагменты ацетилхолина (или мускарина), нам удалось получить N-тозил-карбамидные производные 2-пиридиния **1a,b** и 2-пиримидиния **2a,b**, сильно ингибирующие и калиевые ацетилхолиновые каналы (K_{ACh}) предсердия морской свинки. Эффективность полученных соединений определяли по ранее описанной методике [2]. Заметим, что производные, содержащие у кватернизованного атома азота гетероцикла метильный и 4-нитробен-зильный радикалы, исключительно усиливали сократительную способность миокарда и продолжительность потенциала действия.

N-Тозилкарбамидные производные 2-пиридиния **1a,b** получены по схеме.



1 a R = CH₂C₆H₄NO₂-4, **b** R = Me, **a** X = Br, **b** X = I

Аналогично получены соли 2-пиримидиния **2a,b**.



2 a R = CH₂C₆H₄NO₂-4, **b** R = Me, **a** X = Br, **b** X = I

Спектры ЯМР ¹N записаны на спектрометре фирмы Bruker AC 250-P (250 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент бутан-1-ол–этанол–уксусная кислота–вода, 8:4:1:3, пятна обнаруживали в парах иода.

1-[4-(Метилфенил)сульфонил]-3-(пиридин-2-ил)мочевина (**1**), т. пл. 154–155 °С, и **1**-[4-метилфенил)сульфонил]-3-(пиримидин-2-ил)мочевина (**2**), т. пл. >250 °С, получены по методике [3].

2-[4-(Метилфенил)сульфонилкарбамидо]-1-(4-нитробензил)пиридиний-бромид (**1a**). К раствору 2.91 г (10 ммоль) соединения **1** и 15 мл 2-бутанона добавляют 2.16 г (10 ммоль) 4-нитробензилбромида и нагревают 3 ч при 90 °С, охлаждают, осадок отделяют и промывают 2-бутанолом. После перекристаллизации из этанола т. пл. >250 °С (разл.), *R_f* 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.51–8.52 (2H, с, 2NH); 8.30–8.26 (2H, м, ArH); 8.18 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 8.99 (1H, д, т, *J* = 1.5, *J* = 6.9, ArH); 7.49 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 7.23 (1H, д, т, *J* = 1.5, *J* = 6.9, ArH); 5.72 (2H, с, CH₂); 3.38 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 47.07; Н 3.49; Br 15.52; N 10.81; S 6.09. C₂₀H₁₉BrN₄O₅S. Вычислено, %: С 47.30; Н 3.74; Br 15.77; N 11.04; S 6.31.

2-[4-(Метилфенил)сульфонилкарбамидо]-1-метилпиридинийиодид (**1b**) получают аналогично **1a** из 2.91 г (10 ммоль) соединения **1**, растворенного в 20 мл 2-бутанона, и 1.42 г (10 ммоль) метилиодида после нагревания в течение 1.5 ч при 70 °С и охлаждения, отсасывания кристаллического вещества и промывания 2-бутанолом. Получают 1.3 г (30%) вещества, т. пл. 138 °С (разл.), *R_f* 0.68. Найдено, %: С 38.51; Н 3.47; I 29.18; N 9.45; S 7.44. C₁₄H₁₆IN₃O₃S. Вычислено, %: С 38.77; Н 3.69; I 29.31; N 9.69; S 7.39.

2-[4-(Метилфенил)сульфонилкарбамидо]-1-(4-нитробензил)пиримидинийбромид (**2a**). К раствору 2.92 г (10 ммоль) соединения **2** в 10 мл ДМФА добавляют 2.16 г (10 ммоль) 4-нитробензилбромида. Нагревают при 90 °С в течение 3 ч, охлаждают и добавляют 150 мл этилацетата. При интенсивном перемешивании выделившаяся масса затвердевает. После ее перекристаллизации из смеси этанол–2-пропанол, 1:1, получают 2.3 г (45%) кристаллического порошка **2a**, т. пл. 240–243 °С, *R_f* 0.51. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.68–9.37 (1H, расш. с, NH), 8.98 (1H, д, д, *J* = 2.1, *J* = 4.2, ArH); 8.77 (1H, д, д, *J* = 2.1, *J* = 6.6, ArH); 8.28 (2H, д, д, *J* = 4.2, *J* = 8.8, ArH); 8.28 (2H, д, *J* = 8.0, ArH), 7.60 (2H, д, *J* = 8.8, ArH); 7.24 (1H, д, д, *J* = 4.2, *J* = 6.6, ArH); 5.68 (2H, с, CH₂); 3.40 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 44.58; Н 3.29; Br 15.69; N 13.47; S 6.07. C₁₉H₁₈BrN₅O₅S. Вычислено, %: С 44.86; Н 3.54; Br 15.74; N 13.77; S 6.29.

2-[4-(Метилфенил)сульфонилкарбамидо]-1-метилпиримидинийиодид (**2b**). К раствору 2.92 г (10 ммоль) соединения **2** в 10 мл 2-бутанона добавляют 1.42 г (10 ммоль) метилиодида. После нагревания при 70 °С в течение 2 ч, охлаждения и разбавления 20 мл этилацетата через несколько часов выкристаллизовывается соединение **2b**. Кристаллы отфильтровывают, промывают этилацетатом и получают 1.5 г (34%) вещества, т. пл. 183 °С, *R_f* 0.72. Найдено, %: С 33.67; Н 3.21; N 12.63; I 29.01; S 7.19. C₁₃H₁₅IN₄O₃S. Вычислено, %: С 33.93; Н 3.45; N 12.90; I 29.25; S 7.37.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Meyer, F. Chudziak, Ch. Schwanstecher, M. Schwanstecher, U. Panten, *Br. J. Pharmacol.*, **128**, 27 (1999).
2. V. Gendvilienė, D. Zablockaitė, H. Gurskaitė, I. Martišienė, A. Stankevičius, *Lithuanian J. Cardiol.*, **11**, 83 (2004).
3. N. J. Chambers, G. A. R. Johnston, US Pat. 5929082 (1999); <http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=US5929082&F=0>

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

*Институт кардиологии,
Каунасский медицинский университет,
Каунас 50009, Литва
e-mail: carsynt@med.kmu.lt*

Поступило 14.12.2006

ХГС. – 2007. – № 4. – С. 611
