



Научная статья

УДК 547.96

DOI: 10.52957/27821900_2022_04_44

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-МЕТИЛЬНОГО АНАЛОГА ПРОКАИНА И БЕНЗОКАИНА НА ОСНОВЕ СТРАТЕГИИ СЛИЯНИЯ ФАРМАКОФОРОВ

Н. В. Красникова¹, С. В. Красников²

Красникова Наталия Владимировна, канд. хим. наук, доцент; Красников Сергей Владиславович, д-р хим. наук, ст. науч. сотрудник

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, kamkinanv@ystu.ru

²ОАО НИИ «Ярсинтез», Ярославль, Россия, krasnikov.ystu.chem@rambler.ru

Ключевые слова:

бензокаин,
Вос- α -аминокислоты,
N,N-карбонилдиимидазол,
4-аминобензойная кислота,
местные анестетики

Аннотация: Разработан рациональный способ синтеза аминокислотных производных N-метильного аналога прокаина и бензокаина с использованием N,N-карбонилдиимидазольного метода в растворе. С использованием комплекса программного обеспечения PASS было выполнено прогнозирование биологической активности серии гибридных соединений, полученных слиянием аминоэфирных и аминоканилидных анестетиков. Было показано, что при слиянии фармакофоров у всех гибридных соединений наблюдается потенциальное отсутствие значимой гепатотоксичности с повышением уровня среднесмертельной дозы как при внутривенном, так и при подкожном способах введения. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве потенциальных терапевтических агентов с местноанестезирующей активностью в сочетании с низкой токсичностью.

Для цитирования:

Красникова Н.В., Красников С.В. Дизайн и синтез аминокислотных производных N-метильного аналога прокаина и бензокаина на основе стратегии слияния фармакофоров // От химии к технологии шаг за шагом. 2022. Т. 3, вып. 4. С. 44-52. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4>

Введение

Местные анестетики относятся к широко используемым в клинической практике лекарственным средствам, которые вызывают обратимую местную анестезию в результате потери ноцицепции в определенных областях тела путем блокирования передачи нервных импульсов, не влияя на сознание. С химической точки зрения можно выделить две основные группы местных анестетиков, включающих общий анилиновый фрагмент, а именно аминоэфирные анестетики (например, бензокаин, прокаин, тетракаин, рис. 1) и аминоканилидные анестетики (например, лидокаин, ропивакаин, артикаин, рис. 1) [1]. Молекулы этих лекарств имеют три общих структурных компонента: 1) липофильный ароматический фрагмент; 2) эфирную или амидную связующую группу; 3) фрагмент третичного или вторичного амина [2].



Для местных анестетиков такие показатели, как сила и продолжительность действия, обычно больше у аминоамидных анестетиков по сравнению с аминоэфирными, но в то же время эти показатели сильно зависят от длины и объема алкильных заместителей при вторичном или третичном атоме азота в их структуре [3]. С другой стороны, стабильность, токсичность и способность вызывать аллергические реакции определяются не только структурой, но и местом биотрансформации препарата: либо путем ферментативного гидролиза в плазме (аминоэфирные анестетики), либо при разложении в печени (аминоамидные анестетики).



Рис. 1. Структуры некоторых широко используемых локальных анестетиков

Важно отметить, что, несмотря на относительную безопасность упомянутых препаратов, все они проявляют в некоторой степени токсические свойства по отношению к центральной нервной и сердечнососудистой системам [3]. Среди побочных эффектов следует отметить вероятность возникновения ишемического некроза, вызванного раздражающей природой или большими объемами растворов препаратов при инъекциях, а также сильным сужением сосудов в результате сопутствующего вазопрессорного эффекта [2]. Кроме того, существует опасность проявления прямой нейротоксичности в результате инъекций растворов, содержащих высокие концентрации анестетиков (такие как 4%), в особенности артикаина и прилокаина [2].

В этой связи наиболее современными и используемыми в клинической практике местными анестетиками, в первую очередь, в длительных хирургических процедурах, являются производные семейства мепивакаина, наиболее предпочтительные из которых – ропивакаин и бупивакаин [4]. Для этих препаратов было показано, что наиболее безопасным является использование на практике чистых (*S*)-энантиомерных форм, так как при применении (*R*)-энантиомерных форм чаще отмечались случаи остановок сердца [4].

Все эти факты в некоторой мере ограничивают применение местных анестетиков в клинической практике, особенно при необходимости их повторного введения или применения высоких концентраций, и свидетельствуют о необходимости дальнейшей разработки как более эффективных и безопасных препаратов данной группы, так и улучшения свойств и способов синтеза уже известных.

Так, опубликованы сведения о синтезе и результатах *in vivo* исследований серии *N*-алкилпролинанилидов, многие из которых одновременно оказались активнее как поверхностные анестетики и имели более высокий антиаритмический индекс, чем лидокаин, ропивакаин и бупивакаин [5]. Разработаны различные энантиоселективные методы синтеза (*S*)-2-пиперидинкарбоновой кислоты как ключевого интермедиата в



синтезе анестетиков семейства мепивакаина, например, на основе хиральной добавки сультама Оппольцера и этил-*N*-(дифенилметил)глицината со значением энантиомерного избытка ее > 97 % [6]. Исследованы альтернативные клинически важные фармакологические свойства гомологов лидокаина помимо местноанестезирующего и антиаритмического действия, а именно антигистаминная спазмолитическая активности [7]. Исследован синтез ряда адамантанзамещенных производных анестезина, прокаина, прокаинамида и метоклопрамида, обладающих улучшенной липофильностью [8]. Получены гликозидные производные анестезина и предсказана их биологическая активность [9].

Основываясь на сумме вышеприведенных данных, в настоящей работе мы предположили, что новые гибридные соединения общих структур **A** и **B** (рис. 2), полученные в результате слияния фармакофорных фрагментов аминоканидных и аминоэфирных местных анестетиков, не только будут обладать улучшенной биологической активностью в результате синергетического эффекта, но и приобретут повышенный профиль безопасности, а также сниженный уровень лекарственной резистентности. Как известно, стратегия слияния нескольких фармакофоров в одной химической структуре является одной из самых привлекательных концепций в области создания новых терапевтических средств различного действия, особенно в рамках подходов полифармакологии и дизайна лекарственных молекул с многоцелевой активностью [10-14].

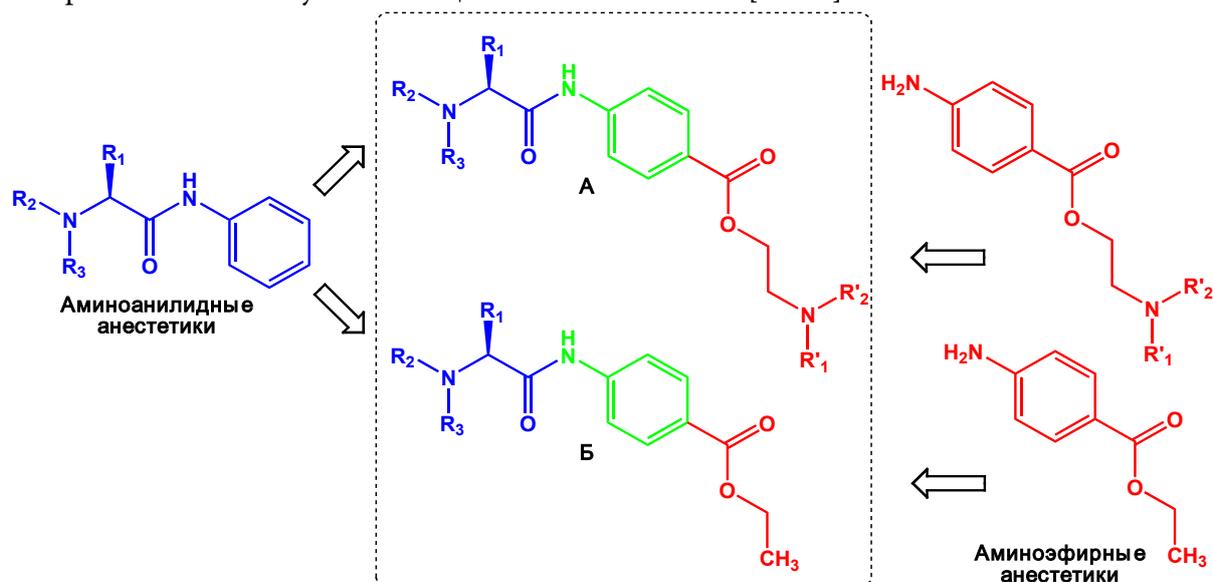


Рис. 2. Структурный дизайн гибридных соединений общих формул **A** и **B** с потенциальной местноанестезирующей активностью

На пресинтетическом этапе было выполнено прогнозирование биологической активности серии гибридных соединений общих структур **A** и **B** с использованием комплекса программного обеспечения на базе программы PASS (*Prediction of activity spectra for substances*) [15-19], позволяющее в онлайн-режиме оценить *in silico* для химических структур различные фармакологическое действие, определить для них наиболее вероятные молекулярные мишени, вероятность наличия некоторых побочных эффектов, а также острую токсичность. Далее был спланирован и осуществлен синтез новых соединений, потенциально обладающих «привлекательным» фармакологическим профилем в качестве местных анестетиков.

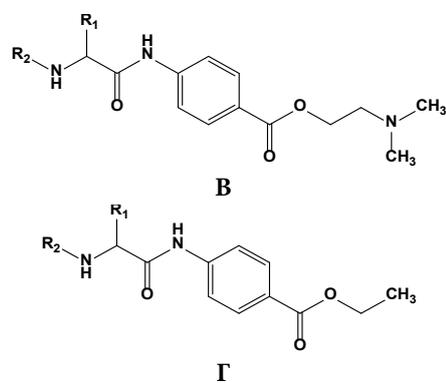


Основная часть

Для реализации поставленной цели на этапе структурного дизайна в качестве исходных аминоэфирных фрагментов изначально были выбраны структуры прокаина и бензокаина. Однако, как оказалось, замена двух этильных радикалов при третичном атоме азота в молекуле прокаина на метильные приводит к полному отсутствию гепатотоксичности при сохранении высокого уровня вероятности местноанестезирующей активности и близком значении острой токсичности (табл. 1), поэтому в дальнейшем в аминоэфирном фрагменте в качестве третичного амина рассматривался только диметиламиноэтильный радикал. В качестве аминоконидного фрагмента были выбраны анилиды α -аминокислот с алифатическим боковым радикалом или циклического строения, поскольку местные анестетики должны характеризоваться достаточно высокой липофильностью [2].

Используя данный подход, были сформированы две небольшие серии гибридных соединений общих формул **В** и **Г**, для которых далее определены вероятности базисных местноанестезирующей и антиаритмической активностей, вероятности проявления аритмии и гепатотоксичности как побочных эффектов и значения острой токсичности при внутривенном и подкожном введении (см. табл. 1). Полученные данные сравнивались с результатами для широко применяемых местных анестетиков, а именно: ропивакаина, лидокаина, бензокаина и прокаина. Здесь следует отметить, что оценка побочного действия ропивакаина, и в меньшей степени лидокаина, выявила высокую вероятность проблем с сердечнососудистой системой, $P_a(\text{ар.}) = 0.844$ и 0.649 соответственно, что совпадает с реальными данными, которые указывались выше, и достаточно выраженную токсичность ропивакаина при подкожном введении.

В целом, общая тенденция для гибридных соединений формулы **В** относительно Ме-прокаина (2-(диметиламино)этил-4-аминобензоата) заключалась в незначительном снижении, примерно на 0.05 ед., вероятности местноанестезирующей активности при ее значении $P_a(\text{л.а.}) > 0.690$ при $P_i(\text{л.а.}) < 0.004$, за исключением случая соединения с саркозиновым фрагментом, для которого вероятность «быть активным» оказалась равной 0.903. Для соединений общей формулы **Г** наблюдалась похожая ситуация при значении $P_a(\text{л.а.}) > 0.453$ при $P_i(\text{л.а.}) < 0.006$, и 0.822 для вероятности «быть активным» у производного саркозина. Практически важным результатом при слиянии фармакофоров оказалось потенциальное отсутствие значимой гепатотоксичности у всех гибридных соединений, за исключением пролиновых производных. Кроме того, для этих соединений наблюдалось сохранение или повышение уровня среднесмертельной дозы при обоих способах введения, за исключением производных пролина, для которых при подкожном введении токсичность возросла в три раза. Уровень возможного наличия аритмии и антиаритмического действия у прогнозируемых соединений оказался не совсем ясен, поскольку разница между $P_a(\text{ар.})$ и $P_i(\text{ар.})$ была небольшой, или эти величины программой не выдавались в качестве результата.





Таким образом, представленные гибридные соединения, а именно: саркозиновое, глициновое, аланиновое, валиновое, лейциновое, фенилаланиновое и пролиновое производные Ме-прокаина и бензокаина общих формул **B** и **Г**, представляют значительный интерес для синтеза и дальнейшего биологического изучения в качестве потенциальных местных анестетиков с пониженными побочными эффектами и пониженной токсичностью.

Синтез соединений общей формулы **B** на основе *n*-аминобензойной кислоты был реализован двумя различными вариантами, отличающимися последовательностью функционализации аминогруппы и карбоксильной группы (рис. 3).

В первом варианте синтез осуществлялся в три стадии. Для этого на первой стадии (S)-Вос- α -аминокислоты предварительно вводились в реакцию с *N,N*-карбонилдимидазолом в абсолютном тетрагидрофуране при температуре 60–66 °С с образованием *in situ* соответствующих имидазолидов (условия **a**, [20]), которые далее реагировали с *n*-аминобензойной кислотой с образованием соответствующих амидокислот (**2.1-7**). На второй стадии в аналогичных условиях проводили реакцию образования сложных эфиров между полученными продуктами и 2-(диметиламино)этанолом (условия **a**), которые далее на третьей стадии подвергали снятию Вос-защиты в избытке раствора HCl в абсолютном тетрагидрофуране (условия **b**).

Во втором варианте сначала из *n*-аминобензойной кислоты в две стадии синтезировали бензокаин [21]. Далее с помощью переэтерификации синтезировали *N*-метильный аналог прокаина с выходом, который затем функционализировали по аминогруппе с дальнейшим снятием Вос-защиты аналогично тому, как в первом варианте.

Таблица 1.

Общая формула / аминокислота	R ₁	R ₂	P _a (a.ap.) ¹	P _i (a.ap.) ¹	P _a (l.a.) ²	P _i (l.a.) ²	P _a (ap.) ³	P _i (ap.) ³	P _a (г.т.) ⁴	P _i (г.т.) ⁴	LD ₅₀ (в.б.) ⁵ , мг/кг	LD ₅₀ (п.к.) ⁶ , мг/кг
Прокаин	-	-	0.414	0.014	0.916	0.002	0.428	0.164	0.365	0.086	186	985
Ме-прокаин ⁸	-	-	0.253	0.042	0.861	0.002	0.474	0.129	н.о. ⁷	н.о.	185	816
В/глицин	H	H	0.277	0.034	0.742	0.003	0.489	0.117	н.о.	н.о.	255	1140
В/аланин	Me	H	0.242	0.045	0.816	0.003	0.360	0.222	н.о.	н.о.	163	1480
В/валин	<i>i</i> -Pr	H	0.135	0.125	0.737	0.003	0.305	0.297	н.о.	н.о.	177	935
В/лейцин	<i>i</i> -Bu	H	0.142	0.114	0.816	0.003	0.324	0.265	н.о.	н.о.	212	800
В/фенилаланин	Bn	H	0.155	0.099	0.691	0.003	0.310	0.290	н.о.	н.о.	360	868
В/саркозин	H	Me	0.249	0.043	0.905	0.002	0.579	0.057	н.о.	н.о.	150	1055
В/пролин	CH ₂ CH ₂ CH ₂		0.164	0.090	0.775	0.003	0.619	0.041	0.403	0.256	179	255
Бензокаин	-	-	н.о.	н.о.	0.621	0.004	н.о.	н.о.	0.425	0.241	721	963
Г/глицин	H	H	0.169	0.086	0.538	0.004	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	605	3691
Г/аланин	Me	H	0.131	0.131	0.521	0.004	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	720	3030
Г/валин	<i>i</i> -Pr	H	н.о.	н.о.	0.453	0.005	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	942	1435
Г/лейцин	<i>i</i> -Bu	H	н.о.	н.о.	0.522	0.004	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	1162	3279
Г/фенилаланин	Bn	H	н.о.	н.о.	0.460	0.005	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	1319	2143
Г/саркозин	H	Me	0.157	0.097	0.822	0.003	0.379	0.203	н.о.	н.о.	213	1573
Г/пролин	CH ₂ CH ₂ CH ₂		н.о.	н.о.	0.534	0.004	0.392	0.192	0.532	0.179	603	325
Ропивакаин	-	-	0.227	0.051	0.744	0.003	0.844	0.009	н.о.	н.о.	182	118
Лидокаин	-	-	0.549	0.005	0.764	0.003	0.649	0.034	н.о.	н.о.	340	1282

¹a.ap. – антиаритмическое действие; ²л.а. – местноанестезирующее действие; ³ар. – аритмия; ⁴г.т. – гепатотоксичность; ⁵в.б. – внутрибрюшинное введение; ⁶п.к. – подкожное введение; ⁷н.о. – здесь и далее означает «не определялось»; ⁸Ме-прокаин – *N*-метильный аналог прокаина, а именно 2-(диметиламино)этил-4-аминобензоат.

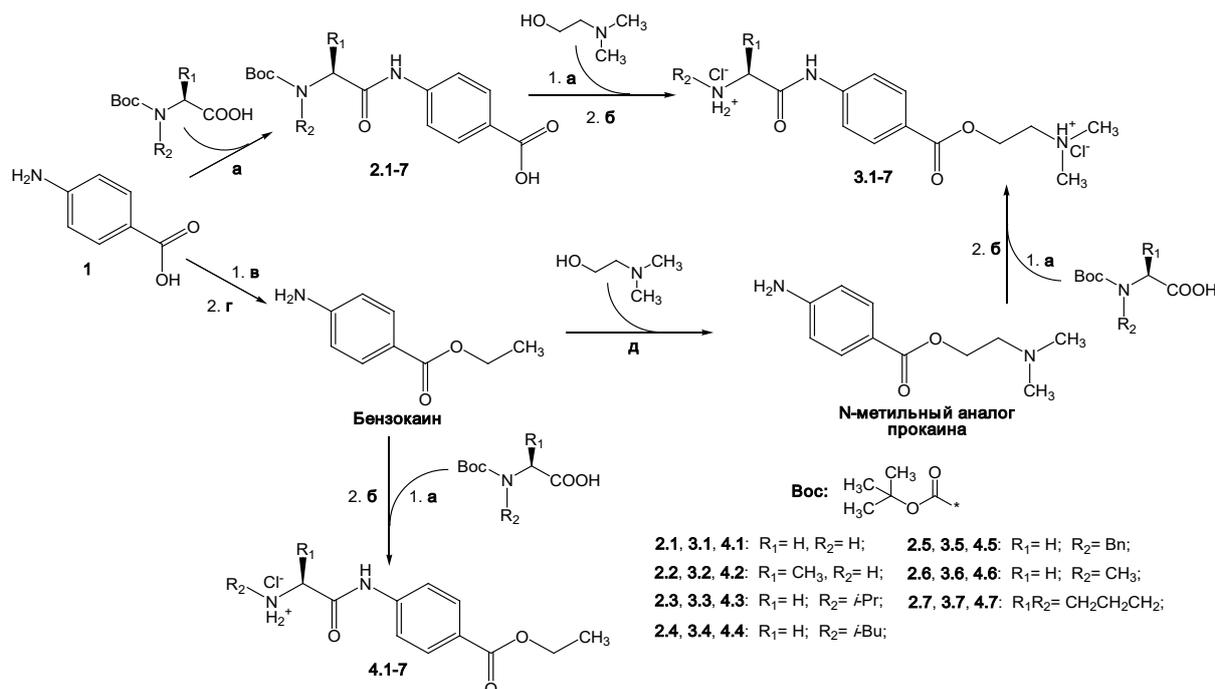


Рис. 3. Схема синтезов, проведенных в данном исследовании. Реагенты и условия: **а** – *N,N*-карбонилдимидазол, тетрагидрофуран, 60–66 °С, 3 ч; **б** – HCl, тетрагидрофуран, *rt*, 7 ч; **в** – AcOH, *rt*, 5 ч; **г** – EtOH, H₂SO₄, *rt*, 6 ч; **д** – (Me)₂N(CH₂)₂OK, *rt*, 5 ч

Экспериментальная часть

Для прогнозирования биологической активности новых гибридных соединений использовался компьютерно-информационный веб-ресурс Way2Drug [15], который включает приложение компьютерной программы PASS Online для оценки одновременно более 4000 видов активности со средней точностью прогнозирования более 95 % (www.way2drug.com/passonline) [17], GUSAR для оценки острой токсичности при различных путях введения лекарств с точностью 92–99% (www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict) [16, 18], а также ADVERPred для оценки таких побочных эффектов, как аритмия, гепатотоксичность, инфаркт миокарда, нефротоксичность, сердечная недостаточность (www.way2drug.com/adverpred) [16]. Молекулярные структуры перед оценкой прогнозируемых свойств предварительно записывались в виде MOL-файлов, которые затем обрабатывались в онлайн-режиме в соответствующих программных приложениях. Полученные в результате для соединений значения вероятности «быть активным» в большинстве случаев превышали значение вероятности «быть неактивным» ($P_a > P_i$) и поэтому могли быть учтены для интерпретации, за исключением случаев, когда эти величины вообще не определялись программой, что интерпретировалось как «неактивно». Если значение $P_a > 0.9$, то есть очень высокое, соединения с большой вероятностью могут оказаться известными фармацевтическими агентами; если $P_a > 0.7$, вероятность экспериментального фармакологического действия считается высокой; если находится $0.5 < P_a < 0.7$, вероятность экспериментального фармакологического действия умеренная; и если значение P_a равно или менее 0.5, то вероятность обнаружения активности экспериментально ниже [17]. Результатом оценки острой токсичности являлись расчетные среднесмертельные



дозы соединений (LD_{50}), выраженные в миллиграммах на килограмм (мг/кг) при двух способах введения (внутрибрюшинном и подкожном).

Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Varian «VXR-400» в растворе ДМСО- d_6 . ИК-спектры записывали на приборе Spectrum RX-1 (Perkin Elmer) для веществ в виде суспензии в вазелиновом масле. Температуры плавления определяли на приборе VUCHI Melting Point M-560. Однородность полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии с использованием аналитических пластин Sorbfil (Россия) с нанесенным люминофором (254 нм), при этом применяли элюент состава толуол/ацетон = 8 мл/5 мл, а проявление хроматограмм осуществляли под ультрафиолетовым излучением или в парах йода.

Общая методика синтеза *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-(*S*)-аминокислотных производных *n*-аминобензойной кислоты (**2.1-7**), *N*-метильного аналога прокаина и бензокаина (условия **а**). К раствору 1 ммоль *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-(*S*)-аминокислот в 10 мл ТГФ добавляли 1.15 ммоль *N,N*-карбонилдимидазола. Реакционную массу перемешивали и нагревали до кипения растворителя в течение 1 ч. Далее добавляли 1.20 ммоль амина (*n*-аминобензойной кислоты, бензокаина или *N*-метильного аналога прокаина) или 1.40 ммоль *N,N*-диметиламиноэтанола. Продолжали перемешивание при нагревании еще в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, концентрировали до половины от первоначального объема, а затем разбавляли водой в два раза по объему. После этого к реакционной смеси добавляли 15–20 мл хлористого метилена до полного растворения выделившегося продукта, образовавшийся органический слой отделяли, сушили, упаривали до вязкой массы, которую далее кристаллизовывали в смеси *n*-гексан/диэтиловый эфир в соотношении 1:1 по объему. Выделившиеся твердые продукты отфильтровывали и сушили на воздухе.

Общая методика синтеза гидрохлоридов (*S*)-аминокислотных производных *N*-метильного аналога прокаина (**3.1-5**) и бензокаина (**4.1-5**) (условия **б**). К 2.5 мл 2М раствора HCl в тетрагидрофуране при интенсивном перемешивании добавляли 0.50 ммоль *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*S*-аминокислотных производных *N*-метильного аналога прокаина и бензокаина. Реакционную смесь перемешивали 7 ч при комнатной температуре, далее растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали ацетоном, сушили в вакууме и переосаждали из воды ацетоном, после чего отфильтровывали и сушили на воздухе.

4-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-ацетамидо)бензойная кислота (**2.1**)

Получено 0.24 г (78%). Т.пл. 178–180 °С. R_f 0.25. ИК, ν , cm^{-1} : 3379 (N-H), 1712 (C=O), 1670 (C=O), 1617 (C_6H_4), 1547 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 12.60 (с, 1H), 10.20 (с, 1H), 7.86 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.72 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.0 (с, 1H), 3.85 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.20 (м, 9H).

4-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)бензойная кислота (**2.3**)

Получено 0.25 г (76%). Т.пл. 195–197 °С. R_f 0.20. ИК, ν , cm^{-1} : 3390 (N-H), 2876 (CH_3), 1710 (C=O), 1676 (C=O), 1614 (C_6H_4), 1544 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 12.60 (с, 1H), 10.30 (с, 1H), 7.84 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.78 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 6.80 (с, 1H), 3.9 (дд., $J = 8.0$ Гц, $J = 9.0$ Гц, 1H), 1.8 (м, 1H), 1.2 (м, 9H), 0.8 (м, 6H).

4-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-метилацетамидо)бензойная кислота (**2.6**)



Получено 0.27 г (78%). Т.пл. 145–148 °С. R_f 0.28. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1619 (C_6H_4), 1547 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 12.50 (с, 1H), 10.40 (с, 1H), 7.68 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.74 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 3.85 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.10 (с, 3H), 1.20 (м, 9H).

4-(этил-(2-амино-N-ацетамидо))бензоат гидрохлорид (4.1)

Получено 0.21 г (68%). Т.пл. 111–113 °С. R_f 0.11. ИК, ν , см^{-1} : 3365 (N-H), 1742 (C=O), 1680 (C=O), 1620 (C_6H_4), 1560 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.40 (с, 1H), 7.80 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.60 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 4.5 (с, 1H), 4.2 (м, 2H), 3.78 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.28 (с, 3H).

4-(этил-(2-амино-N-метилбутанамидо))бензоат гидрохлорид (4.3)

Получено 0.21 г (66%). Т.пл. 123–125 °С. R_f 0.13. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 2876 (CH_3), 1745 (C=O), 1678 (C=O), 1620 (C_6H_4), 1540 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.35 (с, 1H), 7.94 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 4.4 (с, 1H), 3.8 (дд., $J = 7.0$ Гц, $J = 8.0$ Гц, 1H), 1.8 (м, 1H), 0.8 (м, 6H).

4-(этил-(2-амино-N-метилацетамидо))бензоат гидрохлорид (4.6)

Получено 0.23 г (59 %). Т.пл. 90–92 °С. R_f 0.18. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 1748 (C=O), 1660 (C=O), 1612 (C_6H_4), 1549 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.60 (с, 1H), 7.87 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.78 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 4.2 (с, 1H), 3.85 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.15 (с, 3H).

4-(2-аминоацетамид)-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид дигидрохлорид (3.1)

Получено 0.19 г (56%). Т.пл. 88–90 °С. R_f 0.32. ИК, ν , см^{-1} : 3390 (N-H), 1745 (C=O), 1680 (C=O), 1621 (C_6H_4), 1555 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.8 (с, 1H), 8.05 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.6 (уш. с, 1H), 4.4 (уш. с, 1H), 4.30 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.80 (с, 2H), 2.82 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.29 (с, 6H).

4-(2-аминометилбутанамид)-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид дигидрохлорид (3.3)

Получено 0.16 г (53%). Т.пл. 80–83 °С. R_f 0.35. ИК, ν , см^{-1} : 3375 (N-H), 1746 (C=O), 1679 (C=O), 1619 (C_6H_4), 1556 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.2 (с, 1H), 8.05 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.5 (уш. с, 1H), 4.3 (уш. с, 1H), 4.30 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.52 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 2.82 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.29 (с, 6H), 1.95 (м, 1H), 0.78–0.89 (м, 6H).

4-(2-амино-N-метилацетамид)-N¹-[2-(диметиламино)этил]бензамид дигидрохлорид (3.6)

Получено 0.15 г (51%). Т.пл. 94–96 °С. R_f 0.29. ИК, ν , см^{-1} : 3379 (N-H), 1738 (C=O), 1685 (C=O), 1617 (C_6H_4), 1551 (C=O). ^1H ЯМР, δ , м.д.: 10.1 (с, 1H), 7.85 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.8 (уш. с, 1H), 4.6 (уш. с, 1H), 4.28 (тр, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.78 (с, 2H), 2.81 (тр, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.34 (с, 3H), 2.28 (с, 6H).

Список источников

1. **Vardanyan R., Hrybu V.** Synthesis of Best-Seller Drugs. Chapter 2. Local Anesthetics. Academic Press. 2016. DOI: 10.1016/C2012-0-07004-4.
2. **Becker D.E., Reed K.L.** Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations // *Anesth. Prog.* 2012. 59. P. 90–102. DOI: 10.2344/0003-3006-59.2.90.
3. **Ruetsch Y.A., Bönibc T., Borgeat A.** From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs // *Curr. Top. Med. Chem.* 2001. Vol. 1. P. 175–182. DOI: 10.2174/1568026013395335.
4. **Bezerra M.M., Leão R.A.C., Miranda L.S.M., De Souza R.O.M.** A Brief History Behind the Most Used Local Anesthetic // *Tetrahedron.* 2020. Vol. 76, iss. 47. 131628. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131628.
5. **Kalinin D.V., Pantsurkin V.I., Syropyatov S.Y. et al.** Synthesis, local anaesthetic and antiarrhythmic activities of N-alkyl derivatives of proline anilides // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 144–150. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.02.003.



6. Yang Y., Li L., You Z., Zhang X. A convenient and highly enantioselective synthesis of (S)-2-pipecolic acid: an efficient access to caine anesthetics // *Synth. Commun.* 2021. Vol. 51, iss. 20. P. 3084-3089. DOI: 10.1080/00397911.2021.1961155.
7. Costa J. C. S., Neves J.S. et al. Synthesis and antispasmodic activity of lidocaine derivatives endowed with reduced local anesthetic action // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 1162-1166. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.11.122.
8. Ермохин В.А., Пурьгин П.П., Зарубин Ю.П. Адамантановые производные эфиров амидов 4-аминобензойной кислоты // *Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия.* 2006. № 9 (49). С. 92-96.
9. Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А., Сарымзакова Р.К., Эралиева М.Г. Синтез углеводовных производных *n*-аминобензойной кислот // *Успехи Современного естествознания.* 2019. № 3. С. 127-132.
10. Ahirwar J., Ahirwar D., Lanjhiyana S. et al. Analgesic and Anti-inflammatory Potential of Merged Pharmacophore Containing 1,2,4-triazoles and Substituted Benzyl Groups via Thio Linkage // *J. Heterocyclic Chem.* 2018. Vol. 49, iss. 4. P. 726-731. DOI 10.1002/jhet.3258.
11. Zhang M., Wei W. et al. Discovery of novel pyrazolopyrimidine derivatives as potent TOR/HDAC bi-functional inhibitors via pharmacophore-merging strategy // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 49. 128286. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.128286.
12. Chen L., Geng H. et al. Rapid entry to bispiro heterocycles merging five pharmacophores using phase-transfer catalysis // *Tetrahedron Lett.* 2021. Vol. 78. 153276. DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153276.
13. Yanagimoto T., Kishimoto S., Kasai Y. et al. Design and synthesis of dual active neovibsanin derivatives based on a chemical structure merging method // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 30, iss. 20. 127497. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127497.
14. Xu Q., Hu M., Li J. et al. Discovery of novel brain-penetrant GluN2B NMDAR antagonists via pharmacophore-merging strategy as anti-stroke therapeutic agents // *Europ. Med. Chem.* 2022. Vol. 227. 113876. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113876.
15. Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Filimonov D.A. et al. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing // *Rus. Chem. Bull. Inter. Ed.* 2017. Vol. 66. № 10. P. 1832-1841. DOI: 10.1007/s11172-017-1954-x
16. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // *Mol. Inf.* 2011. Vol. 30. P. 241-250. DOI: 10.1002/minf.201000151.
17. Ivanov S.M., Lagunin A.A., Rudik A.A., Filimonov D.M. et al. ADVERPred – web service for prediction of adverse effects of drugs // *J. Chem. Inf. Model.* 2017. DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00568.
18. Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V. Multi-Targeted Natural Products Evaluation Based on Biological Activity Prediction with PASS // *Current Pharmaceutical Design.* 2010, Vol. 16, № 15. P. 1703-1717. DOI: 10.2174/138161210791164063.
19. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource // *Chem. Heter. Compounds.* 2014. Vol. 50. № 3. P. 444-457. DOI:10.1007/s10593-014-1496-1.
20. Спиридонова А.В., Уваровская П.А., Красникова Н.В., Красников С.В., Розаева Е.Е. Короткие *N*-ацилдипептиды с адамантилбензоильным фрагментом с потенциальной противовирусной активностью // *От химии к технологии шаг за шагом.* 2021. Т. 2, № 2. С. 60-68. DOI: 10.52957/27821900_2021_02_60. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2021-2-2>.
21. Хайрутдинов Ф.Г, Ахтямова З.Г, Головин В.В., Князев А.В., Гафаров А.Н., Гильманов Р.З., Собачкина Т.Н. Синтез лекарственных веществ: учебно-методическое пособие. Казань: Изд-во КНИТУ, 2014. 136 с.

Поступила в редакцию 08.11.2022

Одобрена после рецензирования 15.11.2022

Принята к опубликованию 09.12.2022