

А. А. Спасов<sup>1</sup>, Д. С. Яковлев<sup>1</sup>, К. Ф. Суздалев<sup>2</sup>, В. А. Косолапов<sup>1</sup>,  
А. Ф. Кучерявенко<sup>1</sup>, Н. А. Гурова<sup>1</sup>, О. Ю. Гречко<sup>1</sup>, Л. В. Науменко<sup>1</sup>,  
Н. А. Колобродова<sup>3</sup>, Т. М. Митина<sup>1</sup>, Д. В. Мальцев<sup>1</sup>, М. Н. Бабакова<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 2-АМИНО-3-ИНДОЛИЛАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

<sup>2</sup> НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>3</sup> Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Раскрытием пятичленного цикла индолилметиленаксазолонов под действием алифатических аминов синтезирован ряд амидов 2-амино-3-индолилакриловых кислот. Соединения изучены *in vitro* на различные виды фармакологической активности, характерные для данного класса, включая рецепторные (5-НТ<sub>2</sub>-, 5-НТ<sub>3</sub>-, P2Y<sub>1</sub>-ергическую, к-опиоидную), антиагрегантную, гемореологическую, антиаритмическую и антиоксидантную.

**Ключевые слова:** индол; индолилметиленаксазолны; амиды 2-амино-3-индолилакриловой кислоты; гемореологическая активность; антиагрегант; антиоксидант; антиаритмик; 5-НТ<sub>2</sub>-антагонист; 5-НТ<sub>3</sub>-антагонист; к-опиоидная активность; P2Y<sub>1</sub>-антагонист; кетансерин; ондансетрон; базиленовый синий; U50,488; хинидин; кислота ацетилсалициловая; пентоксифиллин; дибунол.

В ранее проведенных исследованиях нами выявлены некоторые виды рецепторного (серотонинергического, пуринергического, каппа-опиоидного), антиаритмического, антиагрегантного и антиоксидантного действия у представителей гетероциклических систем, содержащих атомы азота в ядре молекулы [1–4] и фенилсодержащие заместители [5]. Фрагмент индола присутствует в огромном числе биологически активных соединений [6]. Учитывая это, а также основываясь на принадлежности к классу индолов некоторых лекарственных веществ, таких как ринхофиллин (антиаритмическое средство), индобуфен (антиагрегантное средство), б'-GNTI (каппа-агонист) [7–9], представляется интересным изучение новых производных индола на данные виды специфической фармакологической активности.

Нами были синтезированы и испытаны замещенные амиды 2-ациламино-3-индолилакриловых кислот. Они включают в свою структуру аминогруппу, отделенную 2 атомами углерода от индольного бицикла. Такое строение характерно для многих биологически активных природных индолов — аминокислоты триптофана, нейромедиатора серотонина, структур алкалоидов ряда β-карболина [10]. Ранее нами показано, что некоторые амиды 2-амино-3-индолилакриловых кислот обладают местноанестезирующей и антиаритмической активностью [11]. С целью получения аналогичных веществ нами предпринят 3-стадийный синтез таких амидов IVa – о. На первой стадии реакцией индол-3-альдегида (I) с диэтилсульфатом или диметилсульфамоилхлоридом были введены заместители в положение 1 индола. Далее из 1-замещенных индол-3-альдегидов (II) по реакции Эрленмейера – Плехля были получены индолилметиленаксазолны (IIIa – з) и исследована их реакция с аминами (схема).

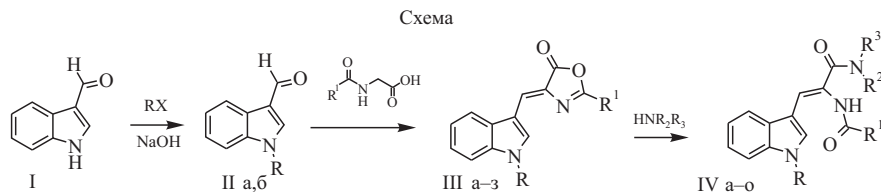
В результате синтезирован ряд амидов 2-амино-3-индолилакриловых кислот (IVa – о). Сведения о заместителях и температурах плавления соединений приведены в табл. 1. Строение оксазолонов IIIa – з и амидов IVa – о доказано с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 1 – 3). Соединения IVa – о были испытаны на биологическую активность в виде растворов в воде гидрохлоридов (т. пл. приведены в табл. 2).

### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H сняты на спектрометре Bruker DPX-250. N-Ароилглицины получены по методике [12]. Индол-3-карбальдегид (I) синтезирован по методике [13]. Данные элементного анализа (С, Н, N) синтезированных соединений соответствуют теоретически рассчитанным значениям.

**1-Этил-1H-индол-3-карбальдегид (IIIa).** 29,03 г соединения I (0,2 моль) растворяют при слабом нагревании (~40 °С) в 50 мл диметилсульфоксида (ДМСО). Охлаждают до комнатной температуры и добавляют одновременно раствор 13 г (0,325 моль) NaOH в 13 мл воды и 33 мл диэтилсульфата (0,25 моль) в течение 30 мин. Температуру поддерживают так, чтобы она не была выше 30 °С. После добавления реагентов смесь выдерживают 1 ч при комнатной температуре и затем постепенно в течение 1 ч доводят температуру до 50 °С и выливают в 600 мл воды. Выпавший осадок бледно-розового цвета отфильтровывают. Выход — 33,35 г (96 %). Т. пл. 103 – 105 °С. Данные спектра ЯМР <sup>1</sup>H совпадают с приведенными в работе [14].

**3-Формил-N,N-диметил-1H-индол-1-сульфонамид (IIIб).** Получен аналогично из альдегида I и диметилсульфамоилхлорида. Выход — 97 %, т. пл. 122 – 124 °С, спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2,93 [с, 6H, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 7,30 – 7,45 (м, 2H, 5-H, 6-H),



I: а) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ;

б) R = SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

II: а) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

б) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sup>1</sup> = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

в) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sup>1</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

г) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

д) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

е) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; R<sup>1</sup> = 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

ж) R = SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

з) R = SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; R<sup>1</sup> = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

III а-з R  
IV а-о R  
III а-и: R-R<sup>3</sup> - см. табл. 2.

7,85 – 7,93 (м, 1H, 7-H), 8,08 (с, 1H, 2-H), 8,27 – 8,37 (м, 1H, 4-H), 10,08 (с, 1H, CHO).

**(3Z)-3-[(2-Арил-5(4H)-оксо-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1-R-1H-индолы (IIIа – з) (общая методика).** Смесь 0,1 моль соответствующего N-арилглицина и 0,1 моль IIIа или IIIб нагревают в 40 мл уксусного ангидрида 3 ч при 120 °С. Выпавший из остывшего раствора осадок промывают уксусной кислотой, бензолом и перекристаллизовывают из толуола, получая красные кристаллы. Выходы, температуры плавления и спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений IIIа – з приведены в табл. 1.

**Амиды (2-ароиламино)-3-(1-R-1H-индол-3-ил)-акриловой кислоты (IVа – о) и их гидрохлориды. Общая методика.** К суспензии 3 ммоль вещества IIIа – з в смеси 3,5 мл бензола и 3,5 мл ацетонитрила добавляют 4 ммоль соответствующего амина, кипятят до исчезновения окраски исходного оксазолон (1 – 2 ч). По охлаждении выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Заместители, температуры плавления со-

единений IVа – о приведены в табл. 2, выходы и спектры ЯМР <sup>1</sup>H — в табл. 3. Для получения гидрохлоридов 0,001 моль амида IVа – о растворяют в 5 мл сухого ацетона и добавляют насыщенный раствор HCl в изопропиловом спирте до кислой реакции. Если продукт не выпадает при потирании стеклянной палочкой, смесь разбавляют диэтиловым эфиром. Выпавшие бесцветные соединения отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром. Выходы гидрохлоридов составляют 90 – 99 %. Температуры плавления гидрохлоридов приведены в табл. 2.

#### Экспериментальная фармакологическая часть

Исследование антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT<sub>2</sub>-рецепторам, пуриновым P2Y<sub>1</sub>-рецепторам, а также агонистической активности по отношению к-опиоидным рецепторам проводили на модели активации тромбоцитов *in vitro* [15] методом малоуглового светорассеяния. Исследование проводили на тромбоцитах кролика с использованием солевой среды следующего состава: 140 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl (pH = 7,4). Для изучения 5-HT<sub>2</sub>-антагонистического действия в качестве индуктора активации тромбоцитов использовали 5-гидрокситриптамин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ. Определение P2Y<sub>1</sub>-антагонистической активности проводили с добавлением в солевую среду 5 мМ ЭДТА (для исключения развития P<sub>2</sub>X-опосредованных эффектов) и использованием АДФ (Sigma, США) в качестве индуктора активации тромбоцитов в концентрации 70 нМ. При этом изучаемые соединения исследовали в концентрации 1 мкМ. Каппа-агонистическая активность оценивалась по степени активации тромбоцитов, индуцированной исследуемым веществом в концентрации 0,1 мМ; для подтверждения специфичности опиоидного характера действия соединений проводились тесты с антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном ФВ (ОАО “Московская фармацевтическая фабрика”, Россия). Использованы вещества сравнения: 5-HT<sub>2</sub>-антагонист — кетансерин (Sigma, США), P2Y<sub>1</sub>-антагонист — базиленовый синий (Sigma, США), селективный агонист к-опиоидных рецепторов U-50,488 (Sigma, США). Регистрацию малоуглового рассеяния проводили датчиком с угловыми координатами 12 градусов на приборе “ЛАСКА-1К” (Люмекс, Россия). О величине антагонистической/аго-

Таблица 1  
Выходы, т. пл. и спектры ЯМР <sup>1</sup>H оксазолонов IIIа – з

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., растворитель — CDCl <sub>3</sub>
IIIа	45	145 – 147	1,75 (т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,30 (кв, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7,26 – 8,25 (м, 10H, HAr), 8,52 (с, 1H, -CH=).
IIIб	36	143 – 145	1,80 (т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,28 (кв, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7,28 – 8,11 (м, 9H, HAr), 8,52 (с, 1H, -CH=).
IIIв	43	186 – 187	1,78 (т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,30 (кв, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7,28 – 8,13 (м, 9H, HAr), 8,64 (с, 1H, -CH=).
IIIг	40	146 – 148	1,60 (т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,05 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,30 (кв, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7,00 – 8,20 м (9H, H <sub>аром</sub> ); 8,50 с (1H, CH=).
IIIд	45	161 – 163	1,81 (т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,95 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,28 (кв, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,83 – 8,14 (м, 9H, HAr), 8,43 (с, 1H, -CH=).
IIIе	60	185 – 187	1,57 (т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,96 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,05 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,32 (кв, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,94 – 8,06 м (8H, H <sub>аром</sub> ); 8,44 с (1H, CH=).
IIIж	61	215 – 216	2,43 (с, 1H, CH <sub>3</sub> ), 2,95 [с, 6H, SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 7,27 – 8,12 (м, 9H, HAr), 8,72 (с, 1H, -CH=).
IIIз	55	207 – 209	2,93 [с, 6H, SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 7,29 – 8,13 (м, 9H, HAr), 8,75 (с, 1H, -CH=).

нистической активности веществ судили по изменению степени светорассеяния, вызванного активацией тромбоцитов (в %) по отношению к контрольному значению.

Исследование антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторам проводили по [16]. Действие веществ оценивали по их влиянию на степень выраженности серотонин-индуцированного спазмогенного эффекта изолированной подвздошной кишки морской свинки (буферный раствор Кребса, рН 7,4; t 37 °С). Спазмогенный эффект вызывали 5-гидрокситриптамином (Sigma, США) в концентрации 3 мкМ. Все вещества исследовались в эквимолярной концентрации. В качестве препарата сравнения использовали ондансетрон (Ленс-Фарм, Россия). О степени 5-НТ<sub>3</sub>-серотонинергической активности судили по изменению спазмогенного эффекта в контрольном и опытном измерениях.

Влияние на агрегацию тромбоцитов кроликов определяли *in vitro* по [17]. Исследуемые вещества инкубировали с плазмой в течение 5 мин. Агрегацию индуцировали АДФ (Reanal, Венгрия) в концентрации 5 мкМ. Исследование проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230 LA (НПФ “Биола”, Россия). Об активности веществ судили по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в %). В качестве препарата сравнения изучалась кислота ацетилсалициловая (Sigma, США).

О гемореологической активности судили по изменению вязкости крови кролика в условиях моделирования нарушений реологических свойств крови *in vitro* по [18], заключающегося в инкубировании крови при 42,5 °С в течение 60 мин. Производилась стандартизация образцов крови к единому гематокриту 45 у.е. Изучаемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 10 мкМ. В качестве препарата сравнения использован пентоксифиллин (Aventis, Гер-

Т а б л и ц а 2

Заместители, температуры плавления амидов IVa – о и их гидрохлоридов

Соединение	R	R <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Брутто-формула	Т. пл., °С	Т. пл. гидрохлорида, °С
IVa	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Ph		C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	171 – 173	208 – 210
IVб	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	178 – 179	156 – 157
IVв	SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>			C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> OS	189 – 190	148 – 150
IVг	SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>			C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	204 – 206	189 – 191
IVд	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	182 – 183	148 – 150
IVе	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	170 – 172	179 – 181
IVж	SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>			C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	226 – 227	186 – 187
IVз	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	191 – 193	237 – 240
IVи	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	123 – 124	232 – 233
IVк	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	179 – 180	166 – 168
IVл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Ph		C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	152 – 154	173 – 175
IVм	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	123 – 124	204 – 205
IVн	SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>			C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	177 – 178	216 – 218
IVо	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	154 – 155	214 – 215

мания). Измерение вязкости крови проводили на вискозиметре АКР-2 (Россия). Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по изменению индекса агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига  $3 \text{ с}^{-1}$  к вязкости крови при  $100 \text{ с}^{-1}$ .

Об антиаритмических свойствах соединений судили по их влиянию на усвоение навязанного ритма [19]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса при температуре  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  и оксигенации. Об активности судили по минимальной эффективной концентрации (МЭК) веществ, препятствующей навязанному ритму (3 Гц, длительность импульса 0,5 мс, напряжение тока, в 2 раза превышающее пороговую величину; электростимулятор ЭСЛ-2, Россия) в 15-секундном интервале времени. Активность веществ сравнивали с действием хинидина (Sigma, США) и этмозина (НИИ фармакологии им. Закусова РАМН, Россия).

Антиоксидантное действие соединений определяли *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени крыс согласно [20]. Вещества изучали в концентрации 10 мкМ. О скорости окисления судили по накоплению малонового диальдегида, определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты, при этом рассчитывали процент ингибирования ПОЛ. Действие веществ сравнивали с активностью дибунола (Merck, Германия).

Данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, метода регрессионного анализа.

## Результаты и их обсуждение

На модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов установлено, что изученные амиды 2-амино-3-индолилакриловых кислот IVa – о оказывают незначительное 5-НТ<sub>2</sub>-антагонистическое действие (табл. 4). При этом наиболее выраженный эффект демонстрируют вещества IVг, IVе, IVи, IVо, подавляя серотонин-индуцированную активацию тромбоцитов на 21,6 – 34,8 % относительно контрольного значения, уступая при этом кетансерину.

Наибольшую антагонистическую активность в отношении 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов проявляют соединения IVa, IVе, IVм, содержащие в качестве заместителя R<sup>1</sup> фенил, *o*-хлорфенил или *o*-фторфенил соответственно, совместно с наличием диэтиламиноэтильного фрагмента в качестве заместителя R<sup>2</sup> (при R<sup>3</sup>=H). При этом замена заместителя R<sup>2</sup> на морфолинопропил или морфолиноэтил (IVв, IVд, IVк) несколько снижает фармакологический ответ. В то же время установлено, что эффект ондансетрона достоверно превосходит действие всех изученных соединений.

Ни одно из представленных веществ IVa – о не обладает к-агонистической активностью. Установлено, что уровни действия соединений достоверно не отличаются от контрольных показателей.

На модели АДФ-индуцированной активации тромбоцитов в безкальциевой среде показано, что вещество IVе также демонстрирует высокое P2Y<sub>1</sub>-антагонистическое действие, по уровню активности приближаясь к базиленовому синему. Этот эффект соединения

Таблица 3

### Выходы и спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений IVa – о

Соединение	Выход, %	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., растворитель — CDCl <sub>3</sub>
IVa	78	0,95 [т, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,32 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,45 [кв, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,52 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,26 – 3,42 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,05 (кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,95 (ушир. с, 1H, NH), 7,10 – 8,05 (м, 12H, ArH, -CH=, NH).
IVб	80	0,95 [т, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,36 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,45 [кв, 4H, кв, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,50 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,25 – 3,40 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,90 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,07 [кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 6,83 – 8,03 (м, 12H, ArH, -CH=, 2NH).
IVв	70	1,75 – 1,90 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,40 – 2,60 [м, 6H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 2,92 [с, 6H, SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,45 – 3,70 [м, 6H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 7,95 – 8,25 (м, 12H, ArH, -CH=, 2NH).
IVг	75	2,10 – 2,25 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,88 [с, 6H, SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,18 – 3,30 (м, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4,06 (т, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,80 – 8,05 (м, 13H, ArH, -CH=), 8,23 (т, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 9,80 (ушир. с, 1H, NHCO).
IVд	76	1,43 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,72 – 1,88 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,36 – 2,60 [м, 6H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 3,42 – 3,58 (м, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 3,60 – 3,70 [м, 4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 4,16 [кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 7,10 – 7,90 (м, 10H, ArH, -CH=).
IVе	88	1,00 [т, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,43 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,52 [кв, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,62 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,42 – 3,55 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,05 (кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7,10 – 7,90 (м, 12H, ArH, -CH=, 2NH).
IVж	85	2,15 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,28 – 2,32 [м, 4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,88 [с, 6H, SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,75 – 3,90 [м, 4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 6,30 (с, 1H, -CH=), 7,07 – 8,28 (м, 10H, ArH, -CH=, NH).
IVз	72	1,43 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,28 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,45 – 2,37 [м, 4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,78 – 3,97 [м, 4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 4,20 [кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 6,37 (с, 1H, -CH=), 6,93 – 8,35 (м, 9H, ArH), 9,78 (ушир. с, 1H, NH).
IVи	76	0,98 [т, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,36 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,35 – 2,55 [м, 6H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 3,20 – 3,35 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,88 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,92 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,08 [кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 6,80 – 7,80 (м, 10H, ArH, -CH=, NH), 8,12 (ушир. с, 1H, NH).
IVк	81	1,40 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,33 – 2,50 [м, 4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,55 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3,40 – 3,63 [м, 6H, NHCH <sub>2</sub> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,95 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,13 [кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 6,88 (ушир. т, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 7,00 – 8,35 (м, 11H, ArH, -CH=, NH).
IVл	74	1,38 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,70 – 1,85 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,35 – 2,60 [м, 6H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ], 3,40 – 3,56 (м, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 3,60 – 3,80 [м, 4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 4,16 [кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 7,18 – 8,12 (м, 13H, ArH, -CH=, 2NH).
IVм	74	0,95 [т, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,42 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,52 [кв, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,63 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,40 – 3,55 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,13 (кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,90 (ушир. т, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 7,15 – 8,26 (м, 11H, ArH, -CH=, NH).
IVн	73	2,33 – 2,45 [м, 7H, CH <sub>3</sub> , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,50 (т, 3H, NCH <sub>2</sub> ), 2,68 [с, 6H, SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,35 – 3,48 (м, NHCH <sub>2</sub> ), 3,48 – 3,60 [м, 4H, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 6,96 (ушир. т, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 7,20 – 7,95 (м, 11H, ArH, -CH=, NH).
IVо	80	1,43 (т, 3H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,37 – 2,52 [м, 4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,55 (т, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3,45 – 3,63 [м, 6H, NHCH <sub>2</sub> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 4,15 [кв, 2H, N <sub>инд</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ], 6,85 (ушир. т, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 7,17 – 8,28 (м, 11H, ArH, -CH=, NH).

коррелирует с данными о его высокой антиагрегантной активности (табл. 5), и по всей вероятности, связан именно с антипуринергическими и антисеротониновыми свойствами. Кроме того, еще 2 соединения IVв и IVд, имея общий морфолинопропильный заместитель R<sup>2</sup> (R<sup>3</sup>=H), проявляют высокое пурино-

блокирующее действие, не уступая базиленовому синему. При этом попытка уменьшить алифатическую цепочку в структуре заместителя, заменяя его на морфолиноэтил (IVк, о), приводит к резкому снижению указанного вида активности.

Таблица 4

**Серотонинергическая, пуринергическая и κ-опиоидная активность амидов 2-амино-3-индолил-акриловых кислот IVа – о**

Соединение	Антагонистическая активность (1 мкМ), Δ % (M ± m):			Каппа-опиоидная активность (0,1 мМ), Δ % (M ± m)
	5-НТ <sub>2</sub>	5-НТ <sub>3</sub>	P2Y <sub>1</sub>	
IVа	-0,6 ± 5,3 <sup>#</sup>	-25,6 ± 6,5* <sup>#</sup>	8,6 ± 1,7* <sup>#</sup>	3,0 ± 0,4 <sup>#</sup>
IVб	-18,8 ± 4,8* <sup>#</sup>	-4,7 ± 1,9 <sup>#</sup>	-12,9 ± 7,9	5,4 ± 0,8 <sup>#</sup>
IVв	3,0 ± 5,7 <sup>#</sup>	-27,1 ± 2,2* <sup>#</sup>	-24,9 ± 1,2*	2,1 ± 0,3 <sup>#</sup>
IVг	-34,8 ± 7,7* <sup>#</sup>	-19,7 ± 0,9* <sup>#</sup>	13,7 ± 2,6*	4,1 ± 1,5 <sup>#</sup>
IVд	-20,4 ± 11,2 <sup>#</sup>	-13,5 ± 7,3 <sup>#</sup>	-21,2 ± 2,8*	2,8 ± 0,5 <sup>#</sup>
IVе	-31,4 ± 11,2* <sup>#</sup>	-31,6 ± 7,2* <sup>#</sup>	-16,8 ± 2,8*	1,7 ± 0,3 <sup>#</sup>
IVж	...	...	-6,8 ± 8,1 <sup>#</sup>	-1,0 ± 0,5 <sup>#</sup>
IVз	-7,6 ± 9,7 <sup>#</sup>	-24,1 ± 1,9* <sup>#</sup>	-13,8 ± 6,8	3,4 ± 1,0 <sup>#</sup>
IVи	-21,6 ± 4,5* <sup>#</sup>	-11,0 ± 3,1* <sup>#</sup>	5,6 ± 3,2 <sup>#</sup>	-2,1 ± 1,0 <sup>#</sup>
IVк	-4,7 ± 5,1 <sup>#</sup>	-20,9 ± 2,3* <sup>#</sup>	-7,5 ± 1,4* <sup>#</sup>	2,0 ± 0,5 <sup>#</sup>
IVл	...	-6,7 ± 6,1 <sup>#</sup>	-7,3 ± 6,8	10,6 ± 1,1 <sup>#</sup>
IVм	-5,1 ± 6,1 <sup>#</sup>	-30,3 ± 6,5* <sup>#</sup>	6,5 ± 9,3	1,8 ± 1,5 <sup>#</sup>
IVн	-7,6 ± 5,4 <sup>#</sup>	-5,0 ± 2,4 <sup>#</sup>	...	-3,2 ± 1,0 <sup>#</sup>
IVо	-26,6 ± 6,5* <sup>#</sup>	...	-3,6 ± 5,8 <sup>#</sup>	2,4 ± 0,9 <sup>#</sup>
Кетансерин	-81,4 ± 1,5*	...	...	...
Ондансетрон	...	-80,1 ± 2,1*	...	...
Базиленовый синий	...	...	-20,8 ± 2,3*	...
U50,488	...	...	...	22,8 ± 1,6*

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  достоверно по сравнению с контролем, <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  достоверно относительно вещества сравнения, ... — не исследовалось.

Таблица 5

**Антиаритмическая, антиагрегантная, гемореологическая и антиоксидантная активность амидов 2-амино-3-индолил-акриловых кислот IVа – о**

Соединение	Антиаритмическая активность, МЭК, М	Влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (0,1 мМ), Δ % (M ± m)	Изменение индекса агрегации эритроцитов (0,1 мМ), Δ % (M ± m)	Антиоксидантная активность (модель аскорбат-зависимого ПОЛ, 10 мкМ), % ингибирования
IVа	$7,0 \cdot 10^{-5}$	-55,2 ± 2,3* <sup>#</sup>	-8,4 ± 3,0*	37,2 ± 5,2*
IVб	$5,0 \cdot 10^{-4}$	-21,25 ± 5,2*	-2,9 ± 4,6 <sup>#</sup>	47,6 ± 3,7*
IVв	$9,0 \cdot 10^{-5}$	-44,2 ± 2,3*	-7,9 ± 4,1	23,4 ± 2,9* <sup>#</sup>
IVг	$1,0 \cdot 10^{-4}$	-42,4 ± 0,8*	-5,0 ± 1,9 <sup>#</sup>	10,6 ± 3,2 <sup>#</sup>
IVд	$2,0 \cdot 10^{-4}$	-24,25 ± 4,6*	-7,3 ± 2,8 <sup>#</sup>	33,1 ± 6,2* <sup>#</sup>
IVе	$1,3 \cdot 10^{-4}$	-37,97 ± 2,5*	-1,8 ± 0,7 <sup>#</sup>	56,4 ± 7,8*
IVж	$1,2 \cdot 10^{-4}$	-42,53 ± 3,8*	1,5 ± 1,7 <sup>#</sup>	50,3 ± 4,9*
IVз	$2,2 \cdot 10^{-4}$	-53,52 ± 1,1* <sup>#</sup>	-7,2 ± 1,9* <sup>#</sup>	44,1 ± 3,8* <sup>#</sup>
IVи	$3,8 \cdot 10^{-4}$	-29,14 ± 3,6*	-4,8 ± 1,1 <sup>#</sup>	51,2 ± 6,1*
IVк	$1,3 \cdot 10^{-4}$	-30,49 ± 1,0*	2,8 ± 2,8 <sup>#</sup>	21,8 ± 3,3* <sup>#</sup>
IVл	$7,0 \cdot 10^{-5}$	-41,1 ± 2,2*	-0,81 ± 1,4 <sup>#</sup>	34,7 ± 2,8* <sup>#</sup>
IVм	$2,0 \cdot 10^{-4}$	-52,46 ± 7,2*	...	42,5 ± 3,7* <sup>#</sup>
IVн	$5,5 \cdot 10^{-5}$	-45,2 ± 2,8* <sup>#</sup>	-3,1 ± 1,5 <sup>#</sup>	13,7 ± 2,6 <sup>#</sup>
IVо	$1,1 \cdot 10^{-4}$	-41,05 ± 6,3*	-2,7 ± 2,7 <sup>#</sup>	21,7 ± 3,4* <sup>#</sup>
Этмозин	$5,1 \cdot 10^{-5}$	...	...	...
Хинидин	$3,4 \cdot 10^{-4}$	...	...	...
Кислота ацетилсалициловая	...	-32,8 ± 4,6*	...	...
Пентоксифиллин	...	...	-18,6 ± 2,5*	...
Дибунол	...	...	...	87,1 ± 7,2*

\* —  $p < 0,05$  достоверно по сравнению с контролем, ... — не исследовалось, <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  достоверно относительно вещества сравнения.

В ходе исследования установлено, что для большинства изученных амидов 2-амино-3-индолилакриловых кислот IVa, IVb, IVг, IVе – з, IVл – о характерны антиагрегантные свойства, превосходящие, либо не уступающие действию кислоты ацетилсалициловой. Этот факт может свидетельствовать о перспективности изучаемого класса соединений в плане поиска и разработки новых антиагрегантных средств на его основе. При этом интересным представляется строение большинства соединений с низкими антиагрегантными свойствами (IVб, IVи, IVк), имеющих метоксифенильный или диметоксифенильный R<sup>1</sup>-заместитель в сочетании с различными R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-заместителями, за исключением 4-метилпиперазинильного (IVз).

По влиянию на процессы агрегации эритроцитов практически все изучаемые производные индола оказались малоактивными. Исключение составляют 2 соединения IVa и IVз, содержащие фенольный (R<sup>1</sup>) и диэтиламиноэтильный (R<sup>2</sup>) заместители, либо *о*-метоксифенильный (R<sup>1</sup>) в сочетании с 4-метилпиперазинильным (R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) заместителем соответственно, по уровню активности превосходя все остальные изученные вещества, но уступая пентоксифиллину по абсолютным значениям индекса агрегации эритроцитов.

Умеренное антиоксидантное действие, связанное с влиянием на процессы аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов, наблюдается у соединений IVе, IVж, IVи, уступающее при этом по эффективности дибунолу.

Интересной особенностью фармакологического действия изучаемых соединений является их выраженная антиаритмическая активность, связанная с влиянием на длительность эффективного рефрактерного периода изолированных предсердий крыс. Так уровень активности веществ, имеющих фенольный либо толилный заместители в качестве R<sup>1</sup> (IVa, IVл, IVн), сопоставим с этмозином и существенно превосходит действие хинидина. Введение атома фтора или хлора в бензольное кольцо фенольной группы R<sup>1</sup>, а также замена последних на оксиметил несколько снижают антиаритмическое действие соединений (IVг, IVе – з, IVк, IVм, IVо). Последние вещества уступают этмозину, но превосходят по величине минимальной эффективной концентрации хинидин.

Таким образом, амиды 2-амино-3-индолилакриловых кислот IVa – о имеют достаточно широкий спектр фармакологической активности. При этом наиболее

значимым представляется их способность оказывать выраженное антиагрегантное действие. Кроме того, можно выделить возможность проявления антиаритмической и пуринергической активности. Некоторые соединения способны незначительно подавлять эффекты серотонина, понижать вязкость крови, а также влиять на процессы перекисного окисления липидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Спасов, М. В. Черников, Д. С. Яковлев, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(11), 23 – 26 (2006).
2. D. S. Yakovlev, I. I. Goryagin, M. V. Chernikov, et al., *European Neuropsychopharmacology*, **15**(2), 126 – 127 (2005).
3. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, А. В. Степанов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(9), 23 – 26 (2006).
4. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(5), 8 – 12 (2010).
5. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 7 – 13 (2010).
6. В. Г. Карцев (ред.), *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, т. 4, Химия и биологическая активность природных индольных систем, ICSPF Press, Москва, (2005).
7. M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **62**, 2885 (1997).
8. S. Eligni, F. Violi, S. Barbieri, et al., *Cardiovascul. Res.*, **69**(1), 218 – 226 (2006).
9. M. A. Ansonoff, P. S. Portoghese, J. E. Pintar, *Psychopharm.*, **210**(2), 161 – 168 (2010).
10. В. Г. Карцев (ред.), *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, т. 5, Карболины: химия и биологическая активность, ICSPF Press, Москва (2006).
11. Патент РФ 2408579; *Chem. Abstr.*, **154**, 125247 (2011).
12. J. DeRuiter, B. E. Swearingen, V. Wandrekar, C. A. Mayfield, *J. Med. Chem.*, **32**, 1033 (1989).
13. Г. И. Жунгиету, Н. Н. Суворов, А. Н. Кост, *Новые препаративные синтезы в индольном ряду*, ШТИИИИЦА, Кишинев (1983), с. 53.
14. T. Kurihara, T. Fujimoto, S. Harusawa, R. Yoneda, *Synthesis*, **4**, 396 – 397 (1987).
15. М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиновская и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
16. S. Yoshida, T. Watanabe, Y. Sato, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 3515 – 3523 (2007).
17. G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
18. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
19. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
20. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, *Биоантиокислители*, Т. 52, Наука, Москва (1975), сс. 73 – 78.

Поступила 23.09.11

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 2-AMINO-3-INDOLYLACRYLAMIDES

A. A. Spasov<sup>1</sup>, D. S. Yakovlev<sup>1</sup>, K. F. Suzdalev<sup>2</sup>, V. A. Kosolapov<sup>1</sup>, A. F. Kucheryavenko<sup>1</sup>, N. A. Gurova<sup>1</sup>, O. Yu. Grechko<sup>1</sup>, L. V. Naumenko<sup>1</sup>, N. A. Kolobrodova<sup>3</sup>, T. M. Mitina<sup>1</sup>, D. V. Mal'tsev<sup>1</sup>, and M. N. Babakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>3</sup> Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia

A series of 2-amino-3-indolylacrylamides has been obtained via ring-opening of indolylmethylenoxazolones under the action of aliphatic amines. The synthesized compounds have been investigated for various types of pharmacological activity characteristic of this class, including (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, P2Y<sub>1</sub>, κ-opioid) receptor antagonist, antiaggregant, hemorheological, antiarrhythmic, and antioxidant.

**Key words:** Indole, indolylmethylenoxazolones, 2-amino-3-indolylacrylamides, hemorheological activity, antiaggregant activity, antioxidant, antiarrhythmic, 5-HT, antagonist, 5-HT<sub>3</sub> antagonist, κ-opioid activity, P2Y<sub>1</sub> antagonist, ketanserin, ondansetron, basilen blue, U50,488, chinidin, acetylsalicylic acid, pentoxifylline, dibunol