

© Коллектив авторов, 2012

В. А. Анисимова¹, А. А. Спасов^{2,3,4}, В. А. Косолапов^{2,3}, И. Е. Толпыгин¹,
Е. В. Тибирькова², О. А. Салазникова², В. А. Кузнецова³, Н. А. Гурова²,
К. В. Ленская², Д. С. Яковлев^{2,4}, Д. В. Мальцев², Н. А. Колобродова⁴,
Т. М. Митина², О. Ю. Гречко²

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО- И 2,3,4,10-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДО[1,2-а]- БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-*N*-УКСУСНЫХ КИСЛОТ

¹ НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: anis@ipos.sfedu.ru;

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

³ НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

⁴ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Синтезированы амиды 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолил-*N*-уксусных кислот и изучена их фармакологическая активность. Установлено, что данные соединения проявляют антиагрегантные свойства, антиаритмическую активность. Для некоторых исследованных веществ характерно наличие антиоксидантного и гипогликемического действия, а также антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT₂- и пуриновым P2Y₁-рецепторам.

Ключевые слова: синтез; ацетамиды; 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолы; антиагрегантные свойства; антиаритмическая активность; P2Y₁- и 5-HT₂-антагонистическая активность; гипогликемические свойства; антиоксидантное действие.

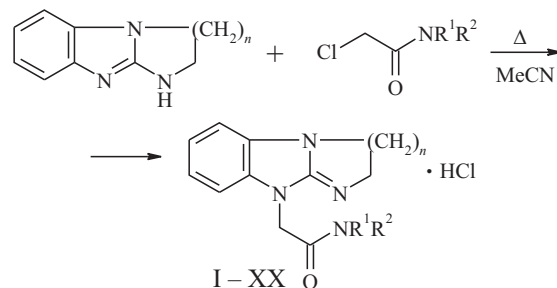
Производные трициклических бензимидазольных систем с общим атомом азота, имеющие в своем составе внешние гидрированные имидазольное или пиримидиновое кольца, проявляют различные виды активности, при этом эффективность их часто превышает таковую известных лекарственных средств [1–7]. Учитывая, что фармакологическая активность гетероциклических соединений, в том числе и изучаемых нами, зависит от присутствия в них фармакофорных группировок, мы продолжили работу по поиску новых биологически активных веществ в этом ряду.

Известно, что ацетамидные группировки являются фармакофорами, которые отвечают за появление антимикробных [8], противотуберкулезных [9, 10], нейротропных [11], антиконвульсивных [12], антиканцерогенных [13] и других свойств.

С целью исследования влияния ацетамидных группировок на биологическую активность трициклов изучено взаимодействие 1*H*-2,3-дигидроимидазо- и 1*H*-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов с различно замещенными амидами хлоруксусной кислоты. Так как исходные трициклы существуют в виде 1*H*-таутомеров [14] реакция алкилирования хлор-ацетамидами в нейтральной среде (нагревание в ацетонитриле или ацетоне) протекает по пиридиновому атому азота с образованием гидрохлоридов амидов

I–XX. Конечные продукты образуются с высокими выходами.

Характеристические сигналы протонов CH₂CO-групп проявляются в спектрах ЯМР ¹H в области 4,98–5,76 м. д., а солевого протона — в области 10,64–11,47 м. д. Одновременно с этим протоны кольцевых CH₂-фрагментов испытывают слабopольный сдвиг относительно значений для незамещенных структур. В ИК-спектрах полосы поглощения карбонильной группы наблюдаются в области 1655–1670 см⁻¹.



Значения *n* и NR¹R² приведены в табл. 1

Экспериментальная химическая часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al₂O₃ (элюент — хлороформ,

Амиды 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолил-N-уксусных кислот

Соединение	n	NR ¹ R ²	Т. пл., °С (разл) (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %	Брутто-формула
I	1	NEt ₂	209 – 210 (EtOH)	83	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O·HCl
II	2	NEt ₂	238 – 239 (MeCN)	81	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O·HCl
III	1	N(CH ₂ CH ₂)O	271 – 272 (EtOH)	86	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ ·HCl
IV	2	N(CH ₂ CH ₂)O	290 – 292 (EtOH)	82	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ ·HCl
V	1	NHC ₆ H ₄ F-2	222 – 223* (H ₂ O)	85	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ O·HCl
VI	2	NHC ₆ H ₄ F-2	261 – 262 (MeCN-EtOH)	93	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O·HCl
VII	1	NHC ₆ H ₄ F-4	245 (EtOH)	64	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ O·HCl
VIII	2	NHC ₆ H ₄ F-4	268 – 269 (90% EtOH)	83	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O·HCl
IX	2	NHC ₆ H ₄ CF ₃ -3	218 – 219 (MeCN)	80	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₄ O·HCl
X	1	N(Me)Ph	248 – 249 (MeCN)	74	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O·HCl
XI	2	N(Me)Ph	231 – 232 (MeCN)	91	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O·HCl
XII	1	NHC ₆ H ₄ (Me) ₂ -2,6	294 – 295 (EtOH)	70	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O·HCl
XIII	2	NHC ₆ H ₄ (Me) ₂ -2,6	300 – 301 (EtOH)	82	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O·HCl
XIV	1	NHC ₆ H ₄ OEt-4	250 – 251 (2-PrOH-EtOH-H ₂ O)	89	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ ·HCl
XV	1	NHC ₆ H ₄ (CHMe ₂)-4	254 – 255 (MeCN-EtOH)	70	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O·HCl
XVI	2	NHC ₄ HS(CO ₂ Et)-2-Ph-3	235 – 236 (2-PrOH-EtOH)	85	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃ S·HCl
XVII	2	NH ₂	285 – 286 (90 % EtOH)	60	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O·HCl
XVIII	1	NH ₂	285 – 287 (EtOH)	87	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O·HCl
XIX	1	N(CH ₂) ₅	282 – 284 (2-PrOH-MeCN)	78	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O·HCl
XX	2	N(CH ₂) ₅	284 – 285 (EtOH)	84	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O·HCl

* Плавятся без разложения.

Таблица 2

Данные ЯМР ¹H спектроскопии некоторых полученных соединений

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ, м.д.
I	1,10 (т, 3H, CH ₃), 1,33 (т, 3H, CH ₃), 3,32 (к, 2H, NCH ₂), 3,46 (к, 2H, NCH ₂), 4,25 – 4,55 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,47 (с, 2H, COCH ₂), 7,10 – 7,46 (м, 4H, H _{Ar}), 11,00 (с, 1H, N ⁺ H)
II	1,14 (т, 3H, CH ₃), 1,38 (т, 3H, CH ₃), 3,30 (к, 2H, NCH ₂), 3,47 (к, 2H, NCH ₂), 5,26 (с, 2H, COCH ₂), 7,10 – 7,38 (м, 4H, H _{Ar}), 10,64 (с, 1H, N ⁺ H)
III	3,34 – 3,67 (м, 8H, N(CH ₂) ₂ , O(CH ₂) ₂), 4,22 – 4,50 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,50 (с, 2H, COCH ₂), 7,06 – 7,42 (м, 4H, H _{Ar}), 11,05 (с, 1H, N ⁺ H)
IV	2,00 – 2,16 (м, 2H, CH ₂), 3,40 – 3,80 [м, 10H, NCH ₂ , N(CH ₂) ₂ , O(CH ₂) ₂], 4,04 (т, 2H, NCH ₂), 5,17 (с, 2H, COCH ₂), 7,00 – 7,26 (м, 4H, H _{Ar}), H ⁺ в обмене
V	4,30 – 4,56 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,38 (с, 2H, COCH ₂), 7,00 – 7,56 (м, 7H, H _{Ar}), 7,88 – 8,06 (м, 1H, H _{Ar}), 10,54 (с, 1H, NH), 10,78 (с, 1H, N ⁺ H)
VI	2,17 – 2,36 (м, 2H, CH ₂), 3,68 (т, 2H, NCH ₂), 4,22 (т, 2H, NCH ₂), 5,38 (с, 2H, COCH ₂), 7,05 – 7,75 (м, 8H, H _{Ar}), 10,38 (с, 1H, NH), 10,92 (с, 1H, N ⁺ H)
VII	4,32 – 4,51 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,31 (с, 2H, COCH ₂), 6,93 – 7,66 (м, 8H, H _{Ar}), 10,64 (с, 1H, NH), 11,04 (с, 1H, N ⁺ H)
VIII	2,11 – 2,33 (м, 2H, CH ₂), 3,62 (т, 2H, NCH ₂), 4,20 (т, 2H, NCH ₂), 5,30 (с, 2H, COCH ₂), 6,89 – 7,80 (м, 8H, H _{Ar}), 10,46 (с, 1H, NH), 11,27 (с, 1H, N ⁺ H)
IX	2,13 – 2,33 (м, 2H, CH ₂), 3,61 (т, 2H, NCH ₂), 4,20 (т, 2H, NCH ₂), 5,40 (с, 2H, COCH ₂), 7,20 – 7,77 (м, 8H, H _{Ar}), 10,36 (с, 1H, NH), 10,80 (с, 1H, N ⁺ H)
X	3,28 (с, 3H, CH ₃), 4,28 – 4,55 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 4,98 (с, 2H, COCH ₂), 7,12 – 7,80 (м, 4H, H _{Ar}), 11,15 (с, 1H, N ⁺ H)
XI	2,08 – 2,30 (м, 2H, CH ₂), 3,22 (с, 3H, CH ₃), 3,60 (т, 2H, NCH ₂), 4,14 (т, 2H, NCH ₂), 5,15 (с, 2H, COCH ₂), 6,97 – 7,74 (м, 8H, H _{Ar}), 10,77 (с, 1H, N ⁺ H)
XII	2,21 (с, 6H, 2CH ₃), 4,26 – 4,52 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,28 (с, 2H, COCH ₂), 6,95 – 7,07 (м, 3H, 3',4',5'-H _{Ar}), 7,23 – 7,55 (м, 4H, 5,6,7,8-H _{Ar}), 10,47 (с, 1H, NH), 10,97 (с, 1H, N ⁺ H)
XIII	2,09 – 2,36 (м, 8H, 2CH ₃ , CH ₂), 3,62 (т, 2H, NCH ₂), 4,19 (т, 2H, NCH ₂), 5,42 (с, 2H, COCH ₂), 6,93 – 7,09 (м, 3H, 3',4',5'-H _{Ar}), 7,20 – 7,60 (м, 4H, 6,7,8,9-H _{Ar}), 10,17 (с, 1H, NH), 10,76 (с, 1H, N ⁺ H)
XIV	1,37 (т, 3H, CH ₃), 3,96 (к, 2H, OCH ₂), 4,30 – 4,57 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,23 (с, 2H, COCH ₂), 6,78 (д, 2H, 3',5'-H _{Ar}), 7,18 – 7,47 (м, 4H, H _{Ar}), 7,57 (д, 2H, 2',6'-H _{Ar}), 10,55 (с, 1H, NH), 10,95 (с, 1H, N ⁺ H)
XV	1,20 (д, 6H, 2CH ₃), 2,74 – 2,95 (м, 1H, CH), 4,20 – 4,57 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,27 (с, 2H, COCH ₂), 6,96 – 7,66 (м, 8H, H _{Ar}), 10,57 (с, 1H, NH), 11,00 (с, 1H, N ⁺ H)
XVI	0,98 (т, 3H, CH ₃), 2,15 – 2,36 (м, 2H, CH ₂), 3,64 (т, 2H, NCH ₂), 4,10 (к, 2H, OCH ₂), 4,24 (т, 2H, NCH ₂), 5,76 (с, 2H, COCH ₂), 6,77 (с, 1H, H _{Ar}), 7,15 – 7,60 (м, 9H, H _{Ar}), 10,82 (с, 1H, NH), 11,44 (с, 1H, N ⁺ H)
XVII	2,09 – 2,33 (м, 2H, CH ₂), 3,60 (т, 2H, NCH ₂), 4,18 (т, 2H, NCH ₂), 5,04 (с, 2H, COCH ₂), 7,14 – 7,53 (м, 5H, H _{Ar} , NH ₂), 7,87 – 8,09 (м, 1H, H _{Ar}), 10,53 (с, 1H, N ⁺ H)
XVIII	4,20 – 4,50 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,33 (с, 2H, COCH ₂), 7,03 – 7,50 (м, 4H, H _{Ar}), 11,11 (с, 1H, N ⁺ H)
XIX	1,42 – 1,88 [м, 6H, (CH ₂) ₃], 3,33 – 3,60 [м, 4H, N(CH ₂) ₂], 4,25 – 4,54 [м, 4H, (CH ₂) ₂], 5,51 (с, 2H, COCH ₂), 7,11 – 7,50 (м, 4H, H _{Ar}), 11,03 (с, 1H, N ⁺ H)
XX	1,42 – 1,88 [м, 6H, (CH ₂) ₃], 2,05 – 2,22 (м, 2H, CH ₂), 3,27 – 3,84 [м, 6H, N(CH ₂) ₂ , NCH ₂], 4,17 (т, 2H, NCH ₂), 5,21 (с, 2H, COCH ₂), 6,96 – 7,20 (м, 4H, H _{Ar}), H ⁺ в обмене

проявление парами йода во влажной камере). ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборе "Specord-75-IR". Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре "Varian XL-300" с рабочей частотой 300 МГц в смеси $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$; в качестве внутреннего стандарта использовали сигнал остаточных протонов растворителя. Сведения о физико-химических свойствах полученных ацетамидов приведены в табл. 1, 2. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

Синтез используемых хлорацетамидов проводят по стандартной методике [15].

Амиды 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-*N*-уксусных кислот (I – XX). Общая методика синтеза. Раствор 5 ммоль 1*H*-2,3-дигидроимидазо- или 1*H*-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола и 6 ммоль соответствующего хлорацетамида в 30 мл ацетонитрила кипятят до полного протекания реакции (5 – 12 ч, исчезновение пятна исходного соединения на ТСХ). Вы-

павший по охлаждению осадок отфильтровывают, обрабатывают ацетоном и перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Если из реакционной массы осадок не выпадает, то раствор упаривают досуха на ротаторном испарителе. Остаток сушат в сушильном шкафу вначале при 85° С, затем при 115° С, после чего перекристаллизовывают.

Реакцию также можно проводить в ацетоне (50 – 60 мл), но время реакции при этом значительно возрастает.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антиоксидантную активность веществ изучали в экспериментах *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16]. Соединения исследовали в концентрации 1 мкМ. В качестве субстрата использовали 4 % гомогенат печени крыс. Реакцию инициировали 50 мМ аскорбиновой кислоты (Chemapol, Чехия). О скорости окисления судили по

Таблица 3
Антиоксидантная, антиагрегантная, гемореологическая, антиаритмическая и гипогликемическая активность исследованных амидов 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-*N*-уксусных кислот

Соединение	Антиоксидантная активность (С 1 мкМ), % ингибирования ($M \pm m$)	Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (С 100 мкМ), $\Delta\%$ ($M \pm m$)	Изменение индекса агрегации эритроцитов (С 100 мкМ), $\Delta\%$ ($M \pm m$)	Антиаритмическая активность, МЭК (моль/л)	Гипогликемическая активность (С 50 мг/кг), изменение уровня глюкозы в плазме крови (баллы)	
					4 ч	6 ч
I	-	9,61 ± 3,16	63,27 ± 43,0 ⁺	1 · 10 ⁻⁴⁺	0,96* ⁺	0,89* ⁺
II	-	11,5 ± 2,57	16,08 ± 11,2 ⁺	5 · 10 ⁻⁴	1,09	0,92* ⁺
III	-	35,6 ± 6,75*	15,15 ± 7,1 ⁺	6 · 10 ⁻⁴	1,13	1,09
IV	-	26,41 ± 8,11*	3,15 ± 3,5 ⁺	> 1 · 10 ⁻³⁺	0,99	1,18
V	5,02 ± 10,32 ⁺	54,9 ± 6,12* ⁺	3,11 ± 8,2 ⁺	6 · 10 ⁻⁵	1,13	1,08
VI	-	43,3 ± 10,71*	- 1,66 ± 5,65 ⁺	1 · 10 ⁻⁴⁺	0,87* ⁺	1,16
VII	-	54,9 ± 8,11*	12,91 ± 13,5 ⁺	2 · 10 ⁻⁴⁺	0,96* ⁺	0,89* ⁺
VIII	25,90 ± 0,00* ⁺	57,1 ± 13,7* ⁺	18,07 ± 12,4 ⁺	1 · 10 ⁻⁴⁺	0,96* ⁺	1,09
IX	-	52,37 ± 7,9* ⁺	1,16 ± 9,3 ⁺	3 · 10 ⁻⁵	1,30	1,50
X	-	34,7 ± 3,12*	3,93 ± 3,9 ⁺	6 · 10 ⁻⁵	1,00	1,10
XI	-	36,0 ± 6,42*	7,05 ± 3,0 ⁺	6 · 10 ⁻⁵	0,97	1,06
XII	17,53 ± 2,79 ⁺	57,1 ± 10,75* ⁺	- 3,18 ± 3,1 ⁺	3 · 10 ⁻⁵	-	-
XIII	28,29 ± 0,80 ⁺	73,86 ± 14,2* ⁺	25,38 ± 1,7 ⁺	3 · 10 ⁻⁵	-	-
XIV	15,94 ± 7,57 ⁺	30,06 ± 7,9*	- 2,00 ± 1,5 ⁺	2 · 10 ⁻⁴⁺	1,10	1,08
XV	28,69 ± 2,79	25,85 ± 9,12*	5,47 ± 7,3 ⁺	2 · 10 ⁻⁴⁺	1,27	1,18
XVI	30,68 ± 3,98	35,98 ± 6,12*	- 5,35 ± 4,0 ⁺	2 · 10 ⁻⁴⁺
XVII	13,55 ± 1,20* ⁺	52,4 ± 6,85* ⁺	20,76 ± 2,4 ⁺	> 1 · 10 ⁻³⁺	0,92* ⁺	0,78* ⁺
XVIII	17,53 ± 4,38 ⁺	39,5 ± 11,2*	7,03 ± 6,5 ⁺	7 · 10 ⁻⁴	0,70*	0,86* ⁺
XIX	11,16 ± 6,77 ⁺	39,26 ± 4,85*	- 1,45 ± 2,6 ⁺	2 · 10 ⁻⁴⁺	0,85* ⁺	0,96* ⁺
XX	-	41,8 ± 9,11*	12,19 ± 6,4 ⁺	1 · 10 ⁻⁴⁺	0,89* ⁺	0,92* ⁺
Дибунол	38,2 ± 3,36*
Кислота ацетилсалициловая	...	29,3 ± 3,4*
Пентоксифиллин	- 18,6 ± 3,83*
Хинидин	3,1 · 10 ^{-4*}
Этмозин	3,9 · 10 ^{-5*}
Метформин	0,73*	0,97*
Глибенкламид	0,7*	0,7*

* — данные статистически значимы (Т) по отношению к контролю ($p < 0,05$); ⁺ — данные статистически значимы по отношению к препарату сравнения ($p < 0,05$).

накоплению малонового диальдегида в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Оптическую плотность окрашенного продукта измеряли при длине волны 532 нм на спектрофотометре PD-303 UV (APEL, Япония) в кювете с длиной оптического пути 10 мм. Активность веществ оценивали в % по отношению к пробе без соединения. В качестве препарата сравнения использовали дибунол (Merck, Германия).

Влияние соединений в концентрации 100 мкМ на агрегацию тромбоцитов кроликов определяли *in vitro* [17]. Агрегацию индуцировали АДФ (Reanal, Венгрия) в концентрации 5 мкМ. Исследование проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230 LA (НПФ "Биола", Россия). Активность веществ определяли по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в %). Препаратом сравнения служила ацетилсалициловая кислота (Sigma, США).

О гемореологической активности судили по изменению вязкости крови кролика в условиях моделирования нарушений реологических свойств крови *in vitro*, заключающегося в инкубировании крови при 42,5 °С в течение 60 мин [18]. Производили стандар-

тизацию образцов крови к единому гематокриту 45 у.е. Исследуемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 100 мкМ. В качестве препарата сравнения использовали пентоксифиллин (Aventis, Германия). 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 10 с^{-1} к вязкости крови при 300 с^{-1} .

Антиаритмические свойства соединений оценивали по их влиянию на усвоение навязанного ритма [19]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса при температуре 25 °С и оксигенации. Об активности веществ судили по минимальной эффективной концентрации (МЭК), 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. Действие соединений сравнивали с активностью хинидина (Sigma, США) и этмозина

Таблица 4

Серотонинергическая, пуринергическая и каппа-опиоидная активность исследованных амидов 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол-Н-уксусных кислот

Соединение	5-НТ _{2А} -антагонистическая активность (С 1 мкМ), Δ % (M ± m)	5-НТ ₃ -антагонистическая активность (С 1 мкМ), Δ % (M ± m)	P2Y ₁ -антагонистическая активность (С 1 мкМ), Δ % (M ± m)	κ-Опиоидная активность (С 100 мкМ), Δ % (M ± m)
I	-9,7 ± 9,21 ⁺	6,2 ± 6,1 ⁺	7,58 ± 6,04	16 ± 2,2 ^{*+}
II	-33,3 ± 7,47 [*]	0,4 ± 6,8 ⁺	4,36 ± 1,27 ⁺	-
III	-12,1 ± 10,53 ⁺	-2,8 ± 1,0 ⁺	,3 ± 1,62 ⁺	-
IV	-0,1 ± 10,63 ⁺	-9,0 ± 9,8 ⁺	7,22 ± 1,73 ⁺	-
V	-17,8 ± 10,80 ⁺	-2,0 ± 2,9 ⁺	-19,41 ± 3,94 [*]	3,3 ± 0,3 ⁺
VI	-4,1 ± 5,79 ⁺	-15,8 ± 7,0 ⁺	10,8 ± 1,07 ^{*+}	3,2 ± 0,2 ⁺
VII	-41,6 ± 1,50 ^{*+}	-1,1 ± 1,5 ⁺	-13,06 ± 6,45	-
VIII	-17,4 ± 5,59 ⁺	-7,5 ± 4,6 ⁺	-8,41 ± 1,42 ^{*+}	7 ± 0,6 ⁺
IX	-6,7 ± 5,79 ⁺	-20,1 ± 11,7 ⁺	-13,91 ± 1,47 [*]	-
X	-27,1 ± 8,51 [*]	-5,1 ± 4,1 ⁺	5,1 ± 3,88 ⁺	2 ± 0,1 ⁺
XI	-28,1 ± 4,32 [*]	-1,1 ± 1,5 ⁺	3,32 ± 1,67 ⁺	2,9 ± 0,2 ⁺
XII	-32,2 ± 5,87 [*]	-19,3 ± 8,1 ⁺	-15,41 ± 3,41 [*]	-
XIII	-6,0 ± 1,13 ⁺	-9,9 ± 7,7 ⁺	-2,95 ± 1,14 ⁺	-
XIV	-23,7 ± 5,43 ^{*+}	-0,3 ± 5,5 ⁺	13,13 ± 2,98 [*]	-
XV	-20,3 ± 4,62 ^{*+}	5,8 ± 8,2 ⁺	4,23 ± 2,91 ⁺	-
XVI	-21,6 ± 10,13 ^{*+}	-5,0 ± 4,0 ⁺	-10,32 ± 2,05 [*]	-
XVII	-22,1 ± 5,85 ^{*+}	1,1 ± 1,6 ⁺	-19,43 ± 1,87 [*]	-
XVIII	-13,1 ± 10,90	4,9 ± 9,4 ⁺	-6,45 ± 2,16 ^{*+}	3,5 ± 0,3 ⁺
XIX	-32,0 ± 8,90 [*]	-11,9 ± 6,0 ⁺	-16,6 ± 2,84 [*]	1,7 ± 0,1 ⁺
XX	-23,9 ± 2,82 ^{*+}	-15,6 ± 6,3 ⁺	-0,01 ± 5,47	1,4 ± 0,1 ⁺
XXI	-23,2 ± 9,57 ^{*+}	-4,5 ± 3,3 ⁺	5,99 ± 2,66 ⁺	1,2 ± 0,1 ⁺
Базиленовый синий	-21,5 ± 2,43 [*]	...
U-50,488	22,8 ± 1,6 [*]
Кетансерин	-73,8 ± 7,8 [*]
Ондансетрон	...	-80,1 ± 2,1 [*]

* — данные статистически значимы (Т) по отношению к контролю ($p < 0,05$); + — данные статистически значимы по отношению к препарату сравнения ($p < 0,05$).
 - отсутствие эффекта, ... вещество не изучалось

(ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Россия).

Гипогликемическое действие соединений изучали при однократном внутривенном введении интактным белым беспородным крысам линии Wistar в дозе 50 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали метформин и глибенкламид в дозах 100 и 25 мг/кг соответственно. Забор крови осуществляли через 4 и 6 ч. Количественное определение содержания глюкозы в крови проводили глюкоксидазным методом с помощью набора "Глюкоза-ФКД" (Россия). Динамику изменений уровня глюкозы в плазме крови крыс оценивали в относительных величинах (отношение концентрации глюкозы в плазме крови опытной группы животных к контрольной группе).

Антагонистическую активность веществ по отношению к серотониновым 5-HT₂- и пуриновым P2Y₁-рецепторам, а также их агонистическую активность по отношению к κ(каппа)-опиоидным рецепторам исследовали на модели активации тромбоцитов *in vitro* [20] методом малоуглового светорассеяния [21]. Эксперименты выполняли на тромбоцитах кролика с использованием солевой среды, содержащей 140 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl (pH 7,4). При изучении 5-HT₂-антагонистического действия индуктором активации тромбоцитов служил 5-гидрокситриптамиин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ. Определение P2Y₁-антагонистической активности проводили с добавлением в солевую среду 5 мМ ЭДТА (для исключения развития P2X-опосредованных эффектов) и использованием АДФ (Sigma, США) в качестве индуктора активации тромбоцитов в концентрации 70 нМ. Соединения исследовали в концентрации 1 мкМ. κ-Агонистическую активность оценивали по степени активации тромбоцитов, индуцированной исследуемым веществом в концентрации 100 мкМ. С целью подтверждения специфичности опиоидного характера действия соединений проводили тесты с антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном ФВ (ОАО "Московская фармацевтическая фабрика", Россия). Для сравнения использовали 5-HT₂-антагонист кетансерин (Sigma, США), P2Y₁-антагонист базиленовый синий (Sigma, США), селективный агонист κ-опиоидных рецепторов U-50,488 (Sigma, США). Малоугловое рассеяние регистрировали датчиком с угловыми координатами 12 градусов на приборе "ЛАСКА-1К" (Люмекс, Россия). О величине антагонистической/агонистической активности веществ судили по изменению степени светорассеяния, вызванного активацией тромбоцитов (в %) по отношению к контрольному значению.

Антагонистическую активность соединений по отношению к серотониновым 5-HT₃-рецепторам оценивали по их влиянию на степень выраженности серотонин-индуцированного спазмогенного эффекта изолированной подвздошной кишки морской свинки [22]. Работу проводили на установке для изолированных органов (Ugo basile, Италия) с использованием буферного раствора Кребса (pH 7,4) при постоянной аэрации и термостатировании при 37 °С. Спазмогенный

эффект вызывали серотином (Sigma, США) в концентрации 3 мкМ. Вещества исследовали в концентрации 1 мкМ. В качестве препарата сравнения использовали ондансетрон (Ленс-Фарм, Россия). О степени 5-HT₃-серотонинергической активности судили по изменению спазмогенного эффекта в контрольном и опытных измерениях.

Данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента (Т).

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования веществ на модели аскорбат-зависимого ПОЛ установлено, что значимые антиоксидантные свойства проявили амиды VIII, XIII, XV, XVI (табл. 3). Однако они были менее активны, чем препарат сравнения дибунол.

На модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов большая часть веществ продемонстрировала антиагрегантные свойства, сравнимые с действием ацетилсалициловой кислоты (табл. 3). Амиды V, VII, VIII, IX, XII, XVII превосходили препарат сравнения по активности в 1,8 – 1,9 раз, а соль XIII в 2,5 раза.

При изучении гемореологических свойств ацетамидов выявлено, что только некоторые из них уменьшали вязкость крови, снижая индекс агрегации эритроцитов, при этом значительно уступая по активности препарату сравнения пентоксифиллину (табл. 3).

По результатам исследования антиаритмического действия веществ особого внимания заслуживают соединения IX, XII, XIII, которые превосходили по величине минимальной эффективной концентрации как хинидин, так и этмозин (табл. 3). Уровень активности веществ V, X, XI был сопоставим с этмозином и существенно превышал действие хинидина.

Субстанции I, II, VII, XVII – XX вызывали снижение уровня сахара в крови, при этом только соединение XIX превосходило по активности метформин и было сравнимо по силе гипогликемического действия с глибенкламидом (табл. 3). Введение веществ XII и XIII сопровождалось гибелью всех испытуемых животных.

На модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов установлено, что изучаемые соединения оказывают незначительное 5-HT₂-антагонистическое действие (табл. 4). При этом наиболее выраженный эффект продемонстрировало вещество VII, подавляя серотонин-индуцированную активацию тромбоцитов на 40,1 – 43,1 % относительно контроля, уступая при этом кетансерину в 1,8 раз.

В ходе изучения соединений установлено, что полученные вещества не проявляют 5-HT₃-блокирующих свойств, сопоставимых с таковыми у препарата сравнения ондансетрона (табл. 4).

Соль V показала пуринергическую антагонистическую активность, практически соизмеримую с действием базиленового синего (табл. 4).

У исследуемых веществ κ-опиоидное агонистическое действие либо отсутствовало, либо было выраже-

но в незначительной степени (табл. 4). Умеренный эффект продемонстрировало соединение I, однако оно уступало по активности веществу сравнения U-50,488.

Таким образом, большинство субстанций из ряда амидов 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-*N*-уксусных кислот проявляют антиагрегантные свойства, демонстрируют антиаритмическую активность. Для некоторых исследованных соединений характерно наличие антиоксидантного и гипогликемического действия, а также антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT₂- и пуриновым P2Y₁-рецепторам.

ЛИТЕРАТУРА

1. V. A. Anisimova, M. M. Osipova, T. A. Kuzmenko, et al., Патент Франции 2765223 (1998); WO 99 / 00390 (1999).
2. В. А. Анисимова, М. И. Балаболкин, Г. П. Вдовина и др., Патент РФ 2386634; *Бюл. изобрет.*, № 11 (2010).
3. В. А. Анисимова, В. В. Пономарев, А. П. Галенко-Ярошевский, Л. П. Дерлугов, Патент РФ 2233280; *Бюл. изобрет.*, № 21 (2004).
4. В. А. Анисимова, М. М. Осипова, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(9), 11 – 16 (2002).
5. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(5), 27 – 33 (2006).
6. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(3), 9 – 13 (2007).
7. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(5), 8 – 12 (2010).
8. N. M. Raghavendra, P. Thampi, P. M. Gurubasavarajaswamy, D. Sriram, *Chem. Pharm. Bul.*, **55**(11), 1615 – 1619 (2007).
9. J. Pandey, V. K. Tiwari, S. S. Verma, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **44**(8), 3350 – 3355 (2009).
10. G. Aridoss, S. Amirthaganesan, N. A. Kumar, et al., *Bio. Med. Chem. Let.*, **18**(24), 6542 – 6548 (2008).
11. А. В. Кадушкин, В. А. Паршин, В. В. Аснина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(9), 20 – 22 (1995).
12. Z. Akturk, F. Kilic. K. Erol, V. Pabuccuoglu, *Farmaco*, **57**(3), 201 – 206 (2002).
13. S. Kasai, H. Nagasawa, M. Yamashita, et al., *Bio. Med. Chem.*, **9**(2), 453 – 464 (2001).
14. В. А. Анисимова, М. М. Осипова, *Тез. докл. Межинститутского colloquium "Химия азотистых гетероциклов"*, Черногловка (1995), с. 54.
15. *Синтезы гетероциклических соединений*, Вып. 9, Изд-во АН АрмССР, Ереван (1972), с. 68.
16. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, *Биоантиокислители*, Т. 52, Наука, Москва (1975), сс. 73 – 78.
17. G. V. R. Born, *Nature*, **194** (4858), 927 – 929 (1962).
18. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
19. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
20. М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиовская и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
21. Э. Ф. Деркачев, И. В. Миндукшев, А. И. Кривченко, А. А. Крашениников, Патент РФ 2108579; *Бюл. изобрет.*, **10**(II), 298 (1998).
22. S. Yoshida, T. Watanabe, Y. Sato. *Bio. Med. Chem.*, **15**(10), 3515 – 3523 (2007).

Поступила 23.09.11

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF AMIDES OF 2,3-DIHYDROIMIDAZO- AND 2,3,4,10-TETRAHYDROPIRIMIDO[1,2-*a*]BENZIMIDAZOLYL N-ACETIC ACIDS

V. A. Anisimova¹, A. A. Spasov², V. A. Kosolapov², I. E. Tolpygin¹, E. V. Tibir'kova², O. A. Salaznikova², V. A. Kuznetsova³, N. A. Gurova², K. V. Lenskaya², D. S. Yakovlev^{2,4}, D. V. Mal'tsev², N. A. Kolobrodova⁴, T. M. Mitina², and O. Yu. Grechko²

¹ Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

³ Research Institute for Pharmacology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁴ Volgograd Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, Russia

A series of amides of 2,3-dihydroimidazo- and 2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazolyl N-acetic acids have been synthesized and their pharmacological properties have been studied. It is established that the synthesized substances possess antiaggregant properties and antiarrhythmic activity. Some of these amides exhibit antioxidant and hypoglycemic effects as well as antagonist activity with respect to serotonin 5-HT₂ and purine P2Y₁ receptors.

Key words: Synthesis; acetamides; 2,3-dihydroimidazo- and 2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles; antiaggregant action; antiarrhythmic activity; P2Y₁- and 5-HT₂-antagonist activity; hypoglycemic properties; antioxidant action