

© Коллектив авторов, 2012

*В. А. Анисимова*¹, *А. А. Спасов*^{2,3,4}, *В. А. Косолапов*^{2,3}, *И. Е. Толпыгин*¹,
*Л. В. Ельцова*³, *А. Ф. Кучерявенко*², *Л. В. Науменко*³, *Н. А. Гурова*²,
*К. В. Ленская*², *Д. С. Яковлев*^{2,4}, *Д. В. Мальцев*², *Т. М. Митина*², *О. Ю. Гречко*²

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИДОВ 3-(N,N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ)АЦЕТАМИДОВ-1-R-2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ

¹ НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия;

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

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

⁴ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

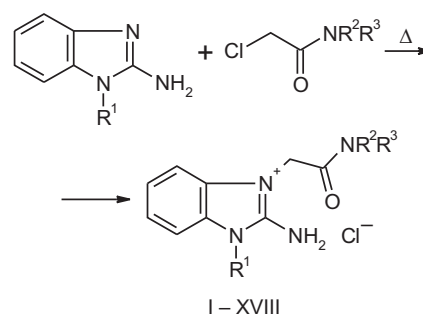
Синтезированы хлориды 3-(N,N-дизамещенных)ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия и исследованы их фармакологические свойства. Установлено, что синтезированные вещества снижают агрегацию тромбоцитов, обладают антиоксидантной и антиаритмической активностью. Некоторые из них проявляют гипогликемическое действие, а также антагонистическую активность в отношении серотониновых 5-HT₂-рецепторов.

Ключевые слова: синтез; ацетамиды; 2-аминобензимидазолы; антиагрегантная активность; антиаритмическое действие; 5-HT₂-антагонистическая активность; гипогликемические свойства; антиоксидантное действие

Молекулы, содержащие ядро бензимидазола, проявляют антиаритмическую, адаптогенную, противораковую, противовозвращную, антивирусную и другие виды активности [1 – 3]. На основе 2-аминобензимидазола синтезированы антигистаминовый (астемизол) и антигельминтные (мебендазол, альбендазол и др.) препараты. В последние годы большой интерес у исследователей вызывает введение ацетамидных группировок в различные гетероциклы, например, имидазол [4, 5], пиразол [6], пиразин [7], индол и бензимидазол [8 – 10], при этом среди полученных веществ выявлены соединения с широким спектром фармакологического действия (антитромботического, седативного, местноанестетического, антикоагулянтного и др.). В работе [11] описаны N-адамантиламиды 1-алкил-2-аминобензимидазолин-2-уксусной кислоты, проявляющие психостимулирующую активность.

Учитывая вышеизложенное, мы поставили целью синтезировать на основе 1-замещенных 2-аминобензимидазолов ацетамиды 3-уксусной кислоты. Ацетамиды I – XVIII синтезированы кипячением 1-алкил(аралкил)-2-аминобензимидазолов с N,N-дизамещенными хлорацетамидами в ацетонитриле или бутан-2-оне. Конечные соли выпадают из реакционной массы с хорошими выходами. Реакцию можно проводить и в ацетоне, но при этом значительно увеличивается время её протекания. В спирте реакция идет быстрее, но при этом возникают сложности с выделением конечных соединений в связи с хорошей растворимостью большинства ацетамидов в нем. Исходные N,N-замещенные хлорацетамиды синтезированы взаимодействием

хлорацетилхлорида с замещенными аминами в среде сухого бензола по стандартной методике [12]. Их физико-химические характеристики соответствовали литературным.



Значения заместителей R¹ и NR²R³ приведены в табл. 1

Значения заместителей R¹ и NR²R³ приведены в табл. 1

Структура полученных солей подтверждается ЯМР ¹H (табл. 2) и ИК спектрами. По данным последних ацетамиды I – XVIII в кристаллическом состоянии существуют в виде солей 2-аминобензимидазолия, на что указывает присутствие 2 полос валентных колебаний первичной аминогруппы в области 3350 – 3150 см⁻¹. Полосы поглощения карбонильной группы наблюдаются в области 1665 – 1660 см⁻¹. Сигнал протонов CH₂CO-группы проявляется в спектрах ЯМР ¹H в области 4,90 – 5,60 м. д.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al_2O_3 (элюент — хлороформ,

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 $DMSO-d_6-CCl_4$; в качестве внутреннего стан-

Т а б л и ц а 1

Хлориды 3-(N,N-дизамещенных)ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия

Соединение	R ¹	NR ² R ³	Время реакции, ч	Т. пл., °С (разл.) (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %	Брутто-формула
I	Me	NH ₂	7	309 – 310 (EtOH-H ₂ O)	75	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O · HCl
II	Me	N(Me)Ph	9 – 10	264 – 265 (PrOH-EtOH)	87	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O · HCl
III	Me	NEt ₂	10	266 – 267 (EtOH)	84	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O · HCl
IV	Me	N(CH ₂) ₅	5	292 – 293 (EtOH)	88	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O · HCl
V	Me	NHC ₆ H ₄ F-2	7 – 8	276 – 277 (EtOH-H ₂ O)	72	C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ O · HCl
VI	Me	NHC ₆ H ₄ CF ₃ – 2	8	311 – 312 (EtOH)	80	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O · HCl
VII	Me	NHC ₆ H ₄ CHMe ₂ – 4	10	274 – 275 (EtOH)	85	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O · HCl
VIII	Me	NHC ₆ H ₃ Me ₂ – 2,6	8	312 – 313 (70 % EtOH)	81	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O · HCl
IX	Me	NHC ₆ H ₃ Cl ₂ – 3,5	10	276 – 278 (60 % EtOH)	70	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O · HCl
X	Bu	NHC ₆ H ₄ CF ₃ – 2	5	297 – 299 (EtOH-ДМФА)	84	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₄ O · HCl
XI	Bu	NHC ₆ H ₃ Me ₂ – 2,6	4	287 – 288 (90 % EtOH)	84	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O · HCl
XII	Bu	NHC ₆ H ₃ Cl ₂ – 3,5	10	300 – 302 (60 % EtOH)	73	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O · HCl
XIII	All	NH ₂	4	246 – 247 (50 % EtOH)	62	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O · HCl
XIV	All	NEt ₂	5	257 – 258 (90 % EtOH)	32	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O · HCl
XV	All	NHC ₆ H ₄ OEt-4	4	255 – 256 (EtOH)	79	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ · HCl
XVI	Bzl	NEt ₂	5	262 – 263 (50 % EtOH)	65	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O · HCl
XVII	Bzl	N(CH ₂) ₅	4	270 – 271 (50 % EtOH)	73	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O · HCl
XVIII	Bzl	NHC ₆ H ₄ F-4	11	274 – 275 (70 % EtOH)	79	C ₂₂ H ₁₉ FN ₄ O · HCl

Т а б л и ц а 2

Данные спектров ЯМР 1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ, м.д.
I	3,75 (с, 3H, CH ₃), 5,02 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,16 – 7,55 (м, 5H, H _{Ar} , NH), 7,98 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 2H, N ⁺ H ₂)
II	3,28 (с, 3H, CH ₃), 3,77 (с, 3H, CH ₃), 4,90 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,11 – 7,80 (м, 9H, H _{Ar}), 9,57 (с, 2H, N ⁺ H ₂)
III	1,10 (т, 3H, CH ₃), 1,35 (т, 3H, CH ₃), 3,31 (к, 2H, CH ₂), 3,48 (к, 2H, CH ₂), 3,77 (с, 3H, CH ₃), 5,40 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,14 – 7,37 (м, 3H, H _{Ar}), 7,47 (д, 1H, H _{Ar}), 9,49 (с, 2H, N ⁺ H ₂)
IV	1,45 – 1,87 [м, 6H, (CH ₂) ₃], 3,38 – 3,60 [м, 4H, N(CH ₂) ₂], 3,77 (с, 3H, CH ₃), 5,40 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,17 – 7,54 (м, 4H, H _{Ar}), 9,47 (с, 2H, N ⁺ H ₂)
V	3,79 (с, 3H, CH ₃), 5,38 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,00 – 7,59 (м, 7H, H _{Ar}), 7,90 – 8,06 (м, 1H, H _{Ar}), 9,49 (уш. с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,48 (с, 1H, NH)
VI	3,76 (с, 3H, CH ₃), 5,35 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,21 – 7,77 (м, 8H, H _{Ar}), 9,53 (уш. с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,32 (уш. с, 1H, NH)
VII	1,20 (д, 6H, 2CH ₃), 2,73 – 2,82 (м, 1H, CH), 3,76 (с, 3H, CH ₃), 5,29 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,00 – 7,64 (м, 8H, H _{Ar}), 9,40 (с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,97 (с, H, NH)
VIII	2,20 (с, 6H, 2CH ₃), 3,75 (с, 3H, CH ₃), 5,38 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,92 – 7,07 (м, 3H, H _{Ar}), 7,23 – 7,58 (м, 4H, H _{Ar}), 9,50 (с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,13 (с, H, NH)
IX	3,75 (с, 3H, CH ₃), 5,33 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,06 (с, 1H, H _{Ar}), 7,20 – 7,40 (м, 4H, H _{Ar}), 7,74 (с, 2H, H _{Ar}), 9,32 (уш. с, 2H, N ⁺ H ₂), 11,69 (уш. с, 1H, NH)
X	0,97 (т, 3H, CH ₃), 1,34 – 1,51 (м, 2H, CH ₂), 1,64 – 1,82 (м, 2H, CH ₂), 4,26 (т, 2H, CH ₂), 5,35 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,20 – 7,75 (м, 8H, H _{Ar}), 9,57 (уш. с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,30 (уш. с, 1H, NH)
XI	0,97 (т, 3H, CH ₃), 1,32 – 1,51 (м, 2H, CH ₂), 1,61 – 1,82 (м, 2H, CH ₂), 2,21 (т, 6H, 2CH ₃), 4,23 (т, 2H, CH ₂), 5,43 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,90 – 7,09 (м, 3H, H _{Ar}), 7,20 – 7,40 (м, 4H, H _{Ar}), 9,62 (с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,20 (с, 1H, NH)
XII	0,98 (т, 3H, CH ₃), 1,32 – 1,53 (м, 2H, CH ₂), 1,63 – 1,80 (м, 2H, CH ₂), 4,23 (т, 2H, CH ₂), 5,34 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,06 (с, 1H, H _{Ar}), 7,20 – 7,40 (м, 4H, H _{Ar}), 7,74 (с, 2H, H _{Ar}), 9,32 (уш. с, 2H, N ⁺ H ₂), 11,67 (уш. с, 1H, NH)
XIII	4,88 – 5,00 (м, 2H, CH ₂), 5,03 (с, 2H, CH ₂ CO), 5,16 – 5,32 (м, 2H, CH ₂), 5,85 – 6,02 (м, 1H, CH), 7,18 – 7,50 (м, 5H, H _{Ar} , NH), 7,98 (с, 1H, NH), 9,41 (с, 2H, N ⁺ H ₂)
XIV	1,12 (т, 3H, CH ₃), 1,34 (т, 3H, CH ₃), 3,31 (к, 2H, CH ₂), 3,49 (к, 2H, CH ₂), 4,87 – 5,02 (м, 2H, CH ₂), 5,14 – 5,29 (м, 2H, CH ₂), 5,39 (с, 2H, CH ₂ CO), 5,81 – 6,03 (м, 1H, CH), 7,14 – 7,46 (м, 4H, H _{Ar}), 9,46 (уш. с, 2H, N ⁺ H ₂)
XV	1,36 (т, 3H, CH ₃), 3,97 (к, 2H, OCH ₂), 4,87 – 5,00 (м, 2H, CH ₂), 5,15 – 5,35 (м, 4H, CH ₂ , CH ₂ CO), 5,85 – 6,04 (м, 1H, CH), 6,76 (д, 2H, H _{Ar}), 7,20 – 7,49 (м, 4H, H _{Ar}), 7,55 (д, 2H, H _{Ar}), 9,45 (с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,92 (с, 1H, NH)
XVI	1,10 (т, 3H, CH ₃), 1,34 (т, 3H, CH ₃), 3,33 (к, 2H, CH ₂), 3,49 (к, 2H, CH ₂), 5,46 (с, 2H, CH ₂ Ph), 5,60 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,12 – 7,46 (м, 9H, H _{Ar}), 9,70 (с, 2H, N ⁺ H ₂)
XVII	1,47 – 1,86 (м, 6H, -(CH ₂) ₃ -), 3,40 – 3,60 (м, 4H, N(CH ₂) ₂), 5,46 (с, 2H, CH ₂ Ph), 5,58 (с, 2H, CH ₂ CO), 7,13 – 7,50 (м, 9H, H _{Ar}), 9,71 (с, 2H, N ⁺ H ₂)
XVIII	5,34 (с, 2H, CH ₂ Ph), 5,57 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,93 – 7,78 (м, 13H, H _{Ar}), 9,56 (с, 2H, N ⁺ H ₂), 11,22 (с, 1H, NHCO)

дарт использовали сигнал остаточных протонов растворителя. Сведения о физико-химических свойствах полученных ацетамидов приведены в табл. 1, 2. Найденные величины элементных анализов соответствующим вычисленным.

Общая методика синтеза ацетамидов (I – XVIII).

Смесь эквимолярных количеств (5 ммоль) 1-алкил-(бензил)-2-аминобензимидазола и амидов хлоруксусной кислоты в 25 – 30 мл сухого ацетонитрила кипятят при перемешивании до полного протекания реакции. Затем выпавший осадок хлоридов 3-(N,N-дизамещенных)ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Время реакции, выходы конечных солей, температуры плавления и растворители для перекристаллизации указаны в табл. 1.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антиоксидантную активность веществ изучали в экспериментах *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. Соедине-

ния исследовали в концентрации 1 и 10 мкМ. В качестве субстрата использовали 4 % гомогенат печени крыс. Реакцию инициировали 50 мМ аскорбиновой кислоты (Сметарол, Чехия). О скорости окисления судили по накоплению ТБК-положительных продуктов в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой, Fluka, Швейцария). 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* [14]. 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

Таблица 3
Антиоксидантная, антиагрегантная, гемореологическая, антиаритмическая и гипогликемическая активность исследованных хлоридов 3-(N,N-дизамещенных)ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия

Соединение	Антиоксидантная активность, % ингибирования ($M \pm m$)	Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, Δ % ($M \pm m$)	Изменение индекса агрегации эритроцитов, Δ % ($M \pm m$)	Антиаритмическая активность, МЭК, моль/л	Гипогликемическая активность, изменение уровня глюкозы в плазме крови, баллы	
	10^{-6} М				4 ч	6 ч
I	1,70 ± 3,89 ⁺	23,12 ± 7,6	-2,42 ± 2,76	$3 \cdot 10^{-4}$	1,11 ⁺	0,86 ⁺
II	10,63 ± 3,46 ⁺	47,02 ± 2,5 ⁺	2,47 ± 6,93	$2 \cdot 10^{-4}$	1,06 ⁺	1,05
III	4,29 ± 3,46 ⁺	48,92 ± 3,7 ⁺	-2,33 ± 4,07	$2 \cdot 10^{-4}$	1,03 ⁺	0,90
IV	0	42,46 ± 7,1	-5,56 ± 3,44	$1 \cdot 10^{-4}$	0,98 ⁺	1,00
V	0	52,28 ± 2,9 ⁺	-8,00 ± 6,44	$8 \cdot 10^{-5}$	1,08 ⁺	0,76
VI	0,54 ± 1,73 ⁺	52,38 ± 4,3 ⁺	-1,48 ± 5,55	$2 \cdot 10^{-4}$	0,95 ⁺	0,90 ⁺
VII	0	37,28 ± 4,9	0,82 ± 10,36	$2 \cdot 10^{-4}$	1,06 ⁺	0,54 ⁺
VIII	0	41,68 ± 6,8	-2,39 ± 8,25	$7 \cdot 10^{-5}$	—	—
IX	0	11,36 ± 1,7	-5,20 ± 4,51	$3 \cdot 10^{-4}$	0,78	0,91
X	4,85 ± 8,66	22,07 ± 4,6	0,90 ± 0,50	$4 \cdot 10^{-4}$	0,96 ⁺	0,94 ⁺
XI	3,17 ± 12,13	42,31 ± 5,8	-7,59 ± 2,78	$1 \cdot 10^{-4}$	0,94	0,62
XII	0	23,22 ± 3,9	-4,98 ± 1,02	$4 \cdot 10^{-4}$	0,75	0,86 ⁺
XIII	12,13 ± 22,20	32,25 ± 5,8	1,14 ± 4,49	$1 \cdot 10^{-3}$	—	—
XIV	11,01 ± 0,56 ⁺	40,29 ± 6,7	-5,39 ± 0,54	$2 \cdot 10^{-4}$	0,76	0,82 ⁺
XV	19,96 ± 20,34	32,17 ± 1,7	-7,86 ± 2,68	$2 \cdot 10^{-4}$	1,06 ⁺	0,8
XVI	0	40,42 ± 4,9	-8,71 ± 1,73	$1 \cdot 10^{-4}$	1,04 ⁺	1,05
XVII	12,50 ± 31,53	30,28 ± 2,7	-4,43 ± 1,57	$2 \cdot 10^{-4}$	1,08 ⁺	0,95
XVIII	25,37 ± 5,22	16,14 ± 4,5	-7,84 ± 3,55	$1 \cdot 10^{-4}$	1,09 ⁺	1,10 ⁺
Дибунол	38,20 ± 2,13*	—	—	—
Кислота ацетилсалициловая	...	32,8 ± 4,6	—	—
Пентоксифиллин	-18,6 ± 3,83*	—
Хинидин	$3,1 \cdot 10^{-4}$
Этмозин	$3,9 \cdot 10^{-5}$
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 ($p < 0,05$).

– отсутствие эффекта, ... вещество не изучалось.

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 [15]. Производили стандартизацию 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 [16]. 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 (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 глюкозооксидазным 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) и выражали в баллах.

Антагонистическую активность веществ по отношению к серотониновым 5-HT₂- и пуриновым P2Y₁-рецепторам, а также их агонистическую активность по отношению к к-опиоидным рецепторам исследовали на модели активации тромбоцитов *in vitro* [17] методом малоуглового светорассеяния [18]. Эксперименты выполняли на тромбоцитах кролика с использованием солевой среды, содержащей 140 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl (рН 7,4). При изучении 5-HT₂-антагонистического действия индуктором активации тромбоцитов служил 5-гидрокситриптамин (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 индукто-

ра активации тромбоцитов в концентрации 70 нМ. Соединения исследовали в концентрации 1 мкМ. к-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 к-опиоидных рецепторов U-50,488 (Sigma, США). Малоугловое рассеяние регистрировали датчиком с угловыми координатами 12 ° 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.

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

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования веществ на модели аскорбат-зависимого ПОЛ установлено, что лишь соедине-

Таблица 4
Серотонинергическая, пуринергическая и к-опиоидная активность исследованных хлоридов 3-(N,N-дизамещенных)ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия

Соединение	5-HT _{2A} -антагонистическая активность, Δ % (M ± m)	P2Y ₁ -антагонистическая активность, Δ % (M ± m)	к-Опиоидная активность, Δ % (M ± m)
I	-25,4 ± 2,71**	-15,77 ± 1,04*	2,5 ± 0,8 ⁺
II	-17,6 ± 4,49**	5,50 ± 1,83 ⁺	2,7 ± 0,7 ⁺
III	-16,4 ± 9,72 ⁺	-13,74 ± 3,60*	2,9 ± 0,6 ⁺
IV	-5,4 ± 10,44 ⁺	-16,26 ± 3,20*	9,5 ± 1,6
V	-24,0 ± 10,12 ⁺	-2,79 ± 1,86 ⁺	11,6 ± 1,8*
VI	-5,2 ± 1,45 ⁺	5,06 ± 1,16 ⁺	0
VII	-17,9 ± 6,47 ⁺	8,84 ± 1,19**	...
VIII	-23,0 ± 4,43**	-3,15 ± 1,03 ⁺	4,6 ± 0,9 ⁺
IX	1,8 ± 7,87 ⁺	-14,20 ± 1,14*	...
X	-2,9 ± 7,60 ⁺	-8,28 ± 1,72 ⁺	8,4 ± 1,6 ⁺
XI	-28,4 ± 9,59**	-10,61 ± 3,08	7,5 ± 1,4 ⁺
XII	-6,3 ± 4,16 ⁺	-6,02 ± 1,58 ⁺	...
XIII	-47,1 ± 7,32**	-3,72 ± 1,02 ⁺	3,1 ± 0,5 ⁺
XIV	-22,9 ± 9,07 ⁺	15,46 ± 1,47*	3,0 ± 0,8 ⁺
XV	-12,7 ± 9,44 ⁺	-11,91 ± 2,36*	...
XVI	-38,7 ± 9,11**	-5,31 ± 1,25 ⁺	2,0 ± 0,6 ⁺
XVII	-20,9 ± 8,60**	-4,70 ± 1,59 ⁺	9,2 ± 1,4 ⁺
XVIII	2,7 ± 9,58 ⁺	-9,24 ± 1,08**	...
Кетансерин	-73,8 ± 7,8*
Базиленовый синий	...	-21,5 ± 2,43*	...
U50,488	22,8 ± 1,6*

* – 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.

ние XVIII в концентрации 1 мкМ ингибировало реакцию на 25 %, т.е. проявило выраженную антиоксидантную активность (табл. 3), уступая, однако, при этом дибунулу по активности.

На модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов все изученные вещества продемонстрировали антиагрегантные свойства (табл. 3). Соединения II – VI, VIII, XI, XIV и XVI превосходили препарат сравнения по активности. Наиболее выраженное антиагрегантное действие обнаружено у веществ V и VI, которые превосходили ацетилсалициловую кислоту в 1,6 раза. Соединения VII, XIII, XV и XVII сопоставимы с ацетилсалициловой кислотой по эффекту. Остальные вещества несколько уступали препарату сравнения.

При изучении гемореологических свойств соединений 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 антиаритмической активности большинство веществ, за исключением амида XIII, было сопоставимо с активностью хинидина (табл. 3), а вещества V и VIII приближались по активности к таковой этмозина.

Хлориды VII и XI на 6 ч исследования превосходили по силе гипогликемического действия глибенкламид и метформин, соединение V было сравнимо по активности с глибенкламидом и более активно, чем метформин (табл. 3). Производные III, IX, X, XII, XIV и XV действовали выраженнее метформина, но уступали глибенкламиду. Остальные соединения не проявляли данной активности. В группе животных, которым вводили соль VIII, была отмечена 100 % гибель.

На модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов установлено, что изучаемые соединения оказывают некоторое 5-HT₂-антагонистическое действие (табл. 4). При этом наиболее выраженный эффект продемонстрировало вещество XIII, подавляя серотонин-индуцированную активацию тромбоцитов на 47,1 % относительно контроля, при этом значительно уступая кетансерину.

Все изученные субстанции показали низкий уровень пуринергической антагонистической активности, уступая препарату сравнения (табл. 4). κ-Опиоидная

активность у изученных веществ также была выражена незначительно (табл. 4).

Таким образом, большинство субстанций из ряда хлоридов 3-(N,N-дизамещенных)ацетамидов-1-R-2-аминобензимидазолия снижают агрегацию тромбоцитов, демонстрируют умеренную антиоксидантную и противоаритмическую активность. Для некоторых исследованных соединений характерно наличие гипогликемического действия, а также антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT₂-рецепторам.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, et al., *Comb. Chem. High Throughput Screening*, **7**(5), 484 – 487 (2004).
2. D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.*, **103**(3), 921 – 922 (2003).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2007), сс. 292, 929 – 930.
4. Z. Soyer, F. S. Kilic, K. Erol, V. Pabuccuoglu, *Farmaco*, **59**(8), 595 – 600 (2004).
5. R. C. A. Isaacs, M. G. Solinsky, K. J. Cutrona, et al., *Bio. Med. Chem. Let.*, **18**(6), 2062 – 2066 (2008).
6. C. Zalaru, F. Dumitrascu, C. Draghici, et al., *Arcivoc*, **ii**, 308 – 314 (2009).
7. R. Singh, M. V. S. Elipe, P. G. Pearson, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **16**(2), 198 – 207 (2003).
8. J. L. Falco, M. Pique, M. Gonzalez, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **41**(8), 985 – 990 (2006).
9. R. Palin, C. A. Gray, Патент США 2007 / 0112034 (2007).
10. R. Palin, C. A. Gray, Патент США 2007 / 0105920 (2007).
11. Н. И. Авдюнина, И. С. Морозов, Р. Ф. Большакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(7), 819 – 822 (1988).
12. *Синтезы гетероциклических соединений*, Вып. 9, Изд-во АН АрмССР, Ереван (1972), сс. 68.
13. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, *Биоантиокислители*, Т. 52, Наука, Москва (1975), сс. 73 – 78.
14. G. V. R. Born, *Nature*, **194**(4858), 927 – 929 (1962).
15. М. Б. Плотноков, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
16. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
17. М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиовская и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
18. Э. Ф. Деркачев, И. В. Миндукшев, А. И. Кривченко, А. А. Крашенников, Патент РФ 2108579; *Бюл. изобрет.*, **10**(II), 298 (1998).

Поступила 15.08.11

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 3-(N,N-DISUBSTITUTED)ACETAMIDE-1-R-2-AMINOBENZIMIDAZOLIUM CHLORIDES

V. A. Anisimova¹, A. A. Spasov², V. A. Kosolapov², I. E. Tolpygin¹, L. V. El'tsova³, A. F. Kucheryavenko², L. V. Naumenko³, N. A. Gurova², K. V. Lenskaya², D. S. Yakovlev^{2,4}, D. V. Mal'tsev², 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 of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁴ Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia

A series of chlorides of 1-R-2-aminobenzimidazolium 3-(N,N-disubstituted) acetamides have been synthesized and their pharmacological properties have been studied. It has been established that the synthesized substances decrease platelet aggregation and possess antioxidant and antiarrhythmic activity. Some of these compounds produce a hypoglycemic action and exhibit antagonistic activity with respect to serotonin 5-HT₂ receptors.

Key words: Synthesis, acetamides, 2-aminobenzimidazoles, antiaggregant activity, antiarrhythmic action, 5-HT₂-antagonist activity, hypoglycemic properties, antioxidant action