

СИНТЕЗ МОНО- И ДИАЛКИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА НА ОСНОВЕ (АДАМАНТИЛ-1)БРОММЕТИЛКЕТОНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ И АНТИКОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ

Басанцев Антон Владимирович, Данилин А. А., Пурыгин П. П.

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева (Самарский университет), 443086, Россия, г. Самара, ул. Московское шоссе, 34, arsenal902009@rambler.ru

Введение:

Различные методы получения N-моно- и N,N-диалкилированных производных имидазола представляют определенный интерес не только для органической химии, но и для фармакологии. Наличие адамантоилметильной группы в структуре азотистых пятичленных гетероциклов позволяет также рассматривать данные соединения в качестве потенциальных биологически активных веществ, обладающих выраженными противогрибковыми свойствами (рис.1).

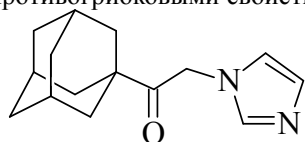


Рисунок 1. 1-(Адамантоил-1)метил-1H-имидазол, проявляющий высокую противогрибковую активность

N-Моноалкилированные имидазолы широко используются не только в виде прекурсоров для синтеза современных лекарственных препаратов, но и сами могут обладать выраженной биологической активностью, например противомикробной. Известно, что многие четвертичные соли имидазолия обладают антикоррозионной активностью, а также способны проявлять противоопухолевые свойства при наличии длинноцепочечных углеводородных цепей, обладающих гидрофобностью (рис. 2).

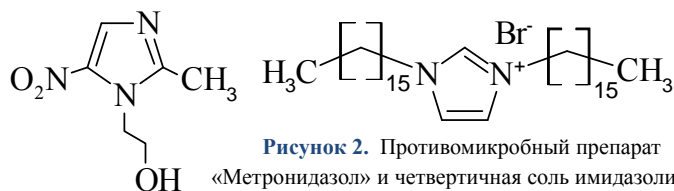


Рисунок 2. Противомикробный препарат «Метронидазол» и четвертичная соль имидазолия, обладающая антикоррозионными свойствами

Материалы и методы исследования:

Исходя из актуальности исследования, нами был получен ряд моно- (1a-1d) и диалкилированных (2a-2d) производных имидазола (табл. 1) по следующим схемам:

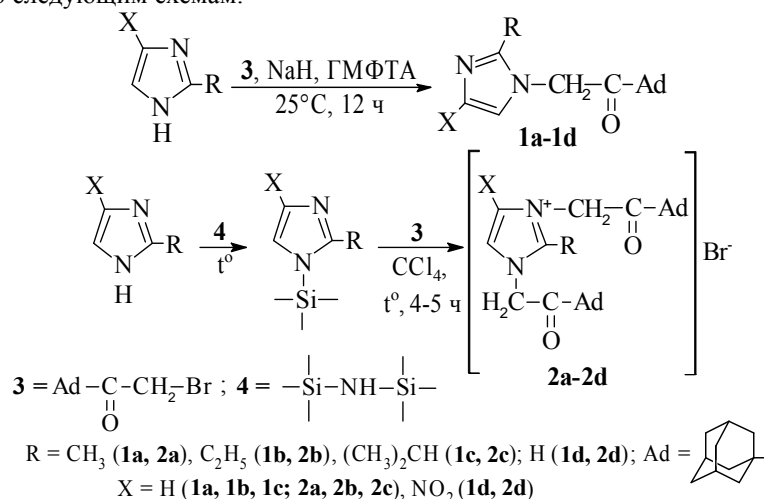


Таблица 1. Характеристики полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	Соединение	Выход, %	Т.пл., °C
1a	60	203-205	2a	41	370
1b	28	200-201	2b	70	375
1c	-	Масло	2c	60	350
1d	77	253-255	2d	13	330-332

Результаты:

Соединения 1a-1d и 2a-2d были синтезированы впервые. Установлено, что в системе NaH-ГМФТА наблюдается селективное моноалкилирование производных имидазола, в то время как алкилирование 1-триметилсилилимидазолов с помощью соединения 3 приводит к преимущественному диалкилированию.

Исследование антиагрегационной и антикоагуляционной активности полученных соединений (кроме 1c и 2c) выполнялось в условиях *in vitro* на крови здоровых мужчин-доноров в возрасте 18-24 лет. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ и коллаген. Были определены показатели максимальной амплитуды агрегации и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). Установлено, что все соединения проявили антиагрегационную (1b и 2b более 10%) и антикоагуляционную активность (табл. 2).

Таблица 2. Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов

Соединение	Максимальная амплитуда к контролю, %	АПТВ к контролю, %
1a	-9,6 (8,3-10,4)	2,8 (2,1-4,5)
1b	-15,9 (13,4-16,7)	1,7 (1,1-3,4)
1d	-8,9 (7,7-9,1)	8,7 (8,1-10,3)
2a	-9,6 (8,3-10,4)	3,2 (3,1-4,9)
2b	-14,3 (12,7-15,8)	9,1 (8,7-10,3)
2d	-9,5 (7,4-11,2)	3,1 (2,4-5,8)
Аспирин	-13,7 (10,8-16,4)	-
Кофеин-бензоат натрия	-14,7 (10,3-17,9)	-
Гепарин натрия	-	20,3 (19,7-21,4)

Заключение:

На основе (адамантил-1)бромметилкетона получены новые моно- (1a-1d) и диалкилированные (2a-2d) производные имидазола, среди которых были обнаружены соединения с выраженной антикоагуляционной и антиагрегационной активностью.