

Смоляр Н. Н.¹, Абрамянц М. Г.¹, Ютилов Ю. М.¹, Семенов Н. С.², Тюренокв И. Н.³ (ИнФОУ НАНУ, ²ДонНТУ, ³Волгоградский государственный медицинский университет)

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА,
СОДЕРЖАЩИХ ТРИАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ**

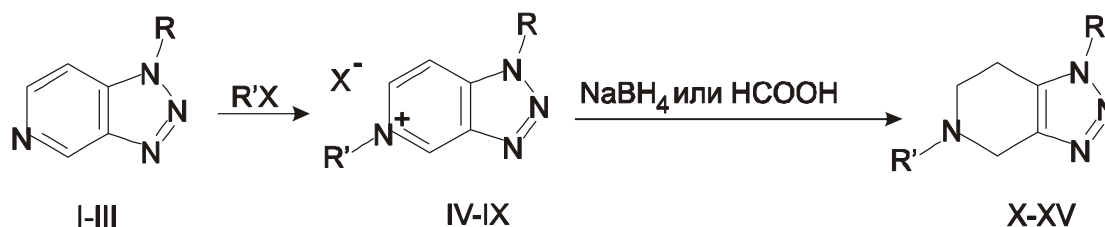
Взаимодействием 1-метил-, 1-фенил- и 1-бензил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридинов с алкил(бензил)галогенидами или пивалоилбромидом в ацетонитриле синтезированы соответствующие моночетвертичные соли. Восстановлением данных солей борогидридом натрия в спиртовой среде или кипячением в муравьиной кислоте получены N¹-, N⁵-замещенные 2-азаспинацеамина, дигидрохлориды которых были исследованы на кардиоваскулярную и нейротропную активность. Полученные результаты подтверждают перспективность синтеза и поиска биологически активных соединений среди производных данного ряда.

2-Азаспинацеамин или 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридин является ближайшим структурным 2-азааналогом спинацеамина, т.е. 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридина. Спинацеамин и его производное спинацин, или 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота, играют важную биологическую роль в животном и растительном мире [1–4]. Производные спинацеамина, полученные синтетическим путем, также обладают широким спектром биологических свойств. В их ряду выявлены вещества с антиконвульсивным [5], антивирусным [6], антимикробным и фунгистатическим действием [7, 8]. Обнаружены производные спинацеамина со значительным анальгетическим и противовоспалительным эффектом [9, 10], а также с высокой противоязвенной и антисекреторной активностью [11, 12].

Широкий спектр биологической активности производных спинацеамина и молекулярно-структурная близость спинацеамина и 2-азаспинацеамина побудили нас к исследованию биологических свойств производных последнего. По аналогии с получением производных спинацеамина [6] мы разработали простой метод синтеза замещенных 2-азаспинацеамина [13] путем восстановления моночетвертичных солей производных 1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридина борогидридом натрия в спиртовой среде.

Первые же испытания на биологическую активность показали, что производные 2-азаспинацеамина проявляют гипотензивное, психоседативное, миорелаксирующее и антигипоксическое действие [14]. В связи с этим мы сочли целесообразным продолжить синтез новых производных 2-азаспинацеамина и исследование их кардиоваскулярных и нейротропных свойств.

При нагревании 1-метил-, 1-фенил- и 1-бензил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридинов (I-III) в ацетонитриле с алкил(бензил)галогенидами или пивалоилбромидом легко образуются моночетвертичные соли IV-IX. Восстановление солей IV-IX борогидридом натрия в спиртовой среде или посредством кипячения их в муравьиной кислоте [15] приводит к образованию N¹-, N⁵-замещенных 2-азаспинацеамина (X-XV).



(I, IV, X)R = CH₃, R' = CH₂CH₃; (II, V, XI)R = C₆H₅, R' = CH₂CH₃;
 (III, VI, XII)R = CH₂C₆H₅, R' = CH₃; (III, VII, XIII)R = CH₂C₆H₅, R' = CH₂CH₃;
 (III, VIII, XIV)R = R' = CH₂C₆H₅; (I, IX)R = CH₃, R' = H₂C(CO)C(CH₃)₃;
 (XV)R = CH₃, R' = H₂CCHOHC(CH₃)₃; (IV-VII)X = I; (VIII)X = Cl; (IX)X = Br.

Строение полученных солей IV-IX и оснований X-XV подтверждено данными ИК- и ЯМР ¹H-спектров. В спектрах ЯМР ¹H солей IV-IX, помимо сигналов заместителей R и R', присутствуют сигналы ароматических протонов пиридинового фрагмента, тогда как в спектрах оснований X-XV наблюдаются сигналы протонов метиленовых групп тетрагидропиридинового фрагмента. Поскольку производные 2-азаспинацеамина X-XV представляют собой низкоплавкие вещества, то путем обработки их спиртовых растворов концентрированной соляной кислотой были получены соответствующие дигидрохлориды, которые затем исследовались на биологическую активность [16–18].

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений записаны на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. ЯМР ¹H-спектры записаны на приборе «Tesla BS-467C» (с рабочей частотой 80 МГц) в CF₃COOH, внутренний стандарт — TMS. Контроль за чистотой и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-245 (спирт, обнаружение парами иода или в УФ-свете). Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам. Исходные 1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридины (I-III) получены по методам, приведенным в работах [19, 20].

Получение галогенидов 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридиния (IV-IX). К раствору 10 ммоль основания I-III в 15 мл ацетонитрила прибавляют 15 ммоль соответствующего алкил(бензил)галогенида. Смесь нагревают при температуре кипения в течение 4–5 ч. Выпавшую в осадок соль отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

1-Метил-5-этил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридинийиодид (IV). Выход 97%. *T*_{пл.} 195–197°C. ЯМР ¹H-спектр, δ, м.д.: 1,80 (т, 3H, N⁵-CH₂CH₃); 4,60 (с, 3H, CH₃); 4,93 (к, 2H, N⁵-CH₂CH₃); 8,48 (д, 1H, 7-Н, J 7,0 Гц); 8,81 (д, 1H, 6-Н, J 7,0 Гц); 10,06 (с, 1H, 4-Н). Найдено, %: С 32,95; Н 3,76; N 19,13. С₈H₁₁IN₄. Вычислено, %: С 33,12; Н 3,82; N 19,31.

5-Этил-1-фенил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридинийиодид (V). Выход 85%. *T*_{пл.} 165–166°C. ЯМР ¹H-спектр, δ, м.д.: 1,75 (т, 3H, N⁵-CH₂CH₃); 4,91 (к, 2H, N⁵-CH₂CH₃); 7,63 (с, 5H, C₆H₅); 8,35 (д, 1H, 7-Н, J 7,0 Гц); 8,83 (д, 1H, 6-Н, J 7,0 Гц); 10,10 (с, 1H, 4-Н). Найдено, %: С 44,22; Н 3,65; N 15,77. С₁₃H₁₃IN₄. Вычислено, %: С 44,33; Н 3,72; N 15,91.

5-Метил-1-бензил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридинийиодид (VI). Выход 85%. *T*_{пл.} 193–195°C. ЯМР ¹H-спектр, δ, м.д.: 4,55 (с, 3H, CH₃); 6,05 (с, 2H, N¹-CH₂C₆H₅); 7,30 (с, 5H, N¹-CH₂C₆H₅); 8,10 (д, 1H, 7-Н, J 7,0 Гц); 8,55 (д, 1H, 6-Н, J 7,0 Гц); 9,96 (с, 1H, 4-Н). Найдено, %: С 44,19; Н 3,68; N 15,73. С₁₃H₁₃IN₄. Вычислено, %: С 44,33; Н 3,72; N 15,91.

5-Этил-1-бензил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридиниййодид (VII). Выход 98%. $T_{пл}$. 114–116°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 1,90 (м, 3H, CH_3); 4,87 (к, 2H, $N^5-CH_2CH_3$); 6,12 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 7,40 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 8,10 (д, 1H, 7-H, J 7,0 Гц); 8,67 (д, 1H, 6-H, J 7,0 Гц); 10,03 (с, 1H, 4-H). Найдено, %: C 45,75; H 4,07; N 15,14. $C_{14}H_{15}IN_4$. Вычислено, %: C 45,92; H 4,13; N 15,30.

1,5-Дибензил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридинийхлорид (VIII). Выход 85%. $T_{пл}$. 177–180°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 5,52 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 5,63 (с, 2H, $N^5-CH_2C_6H_5$); 6,90 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 6,97 (с, 5H, $N^5-CH_2C_6H_5$); 7,45 (д, 1H, 7-H, J 7,0 Гц); 8,08 (д, 1H, 6-H, J 7,0 Гц); 9,33 (с, 1H, 4-H). Найдено, %: C 67,58; H 5,03; N 16,49. $C_{19}H_{17}ClN_4$. Вычислено, %: C 67,75; H 5,09; N 16,63.

1-Метил-5-пивалоилметил-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридинийбромид (IX). Выход 94%. $T_{пл}$. > 340°C. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1680 (C=O). Найдено, %: C 45,87; H 5,41; N 17,72. $C_{12}H_{17}BrN_4O$. Вычислено, %: C 46,01; H 5,47; N 17,89.

Получение дигидрохлоридов 1,5-дизамещенных 2-азаспинацеамина (X-XV)

Метод А. К раствору 10 ммоль четвертичной соли IV-IX в 25 мл спирта и 25 мл воды прибавляют частями в течение 2 ч при перемешивании и комнатной температуре 0,57 г (15 ммоль) борогидрида натрия. Спустя 15–20 ч реакционную смесь упаривают досуха, а из остатка продукт реакции экстрагируют бензолом. После отгонки бензола остаток растворяют в 8 мл спирта, прибавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты и упаривают досуха. Полученные дигидрохлориды оснований X-XV перекристаллизовывают из 2-пропанола.

Дигидрохлорид 1-метил-5-этил-2-азаспинацеамина (X). Выход 95%. $T_{пл}$. 258–261°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 1,50 (т, 3H, CH_3); 3,50 (т, 2H, 7- CH_2); 3,70 (т, 2H, 6- CH_2); 4,22 (с, 3H, $N^5-CH_2CH_3$); 4,73 (к, 2H, $N^5-CH_2CH_3$); 5,06 (т, 2H, 4- CH_2). Найдено, %: C 40,00; H 6,88; N 23,28. $C_8H_{14}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 40,18; H 6,74; N 23,43.

Дигидрохлорид 5-этил-1-фенил-2-азаспинацеамина (XI). Выход 83%. $T_{пл}$. 204–207°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 1,55 (т, 3H, CH_3); 3,55 (т, 2H, 7- CH_2); 3,70 (т, 2H, 6- CH_2); 4,13 (к, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 5,11 (т, 2H, 4- CH_2); 7,43 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 51,62; H 6,07; N 18,40. $C_{13}H_{16}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 51,81; H 6,02; N 18,59.

Дигидрохлорид 5-метил-1-бензил-2-азаспинацеамина (XII). Выход 93%. $T_{пл}$. 199–202°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 3,18 (с, 3H, CH_3); 3,50 (т, 2H, 7- CH_2); 3,93 (т, 2H, 6- CH_2); 5,00 (к, 2H, 4- CH_2); 5,72 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 7,32 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 51,65; H 6,13; N 18,42. $C_{13}H_{16}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 51,81; H 6,02; N 18,59.

Дигидрохлорид 5-этил-1-бензил-2-азаспинацеамина (XIII). Выход 92%. $T_{пл}$. 164–166°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 1,45 (т, 3H, $N^5-CH_2CH_3$); 3,25 (к, 2H, $N^5-CH_2CH_3$); 3,57 (т, 2H, 7- CH_2); 3,97 (т, 2H, 6- CH_2); 5,10 (т, 2H, 4- CH_2); 5,73 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 7,35 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 53,15; H 6,43; N 17,60. $C_{14}H_{18}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 53,34; H 6,39; N 17,77.

Дигидрохлорид 1,5-дибензил-2-азаспинацеамина (XIV). Выход 94%. $T_{пл}$. 241–243°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 3,18 (т, 2H, 7- CH_2); 4,5 (т, 2H, 6- CH_2); 4,58 (с, 2H, $N^5-CH_2C_6H_5$); 4,81 (т, 2H, 4- CH_2); 5,67 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 7,28 (с, 5H, $N^5-CH_2C_6H_5$); 7,37 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 60,31; H 5,98; N 14,68. $C_{19}H_{20}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 60,48; H 5,87; N 14,85.

Дигидрохлорид 1-метил-5-(2-окси-3,3-диметилбутил)-2-азаспинацеамина (XV). Выход 93%. $T_{пл}$. 214–217°C. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 795; 900; 990; 1020; 1060; 1095; 1210; 1220; 1280; 1340; 1525; 1650. Найдено, %: C 46,15; H 7,87; N 17,82. $C_{12}H_{22}N_4O \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 46,31; H 7,77; N 18,00.

Метод Б. К раствору 10 ммоль четвертичной соли IV-IX в 80 мл муравьиной кислоты прибавляют по частям при охлаждении 20 ммоль триэтиламина. Смесь нагревают при температуре 180–200°C в течение 15 ч. Затем реакцию массу охлаждают, разбавляют 20 мл воды, нейтрализуют содой и упаривают досуха. Из остатка продукт реакции экстрагируют 2-пропанолом и отгоняют растворитель. К сухому остатку прибавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты и упаривают досуха. Полученные таким образом дигидрохлориды тетрагидрооснований X-XIV перекристаллизовывают из 2-пропанола.

Дигидрохлорид 1-метил-5-этил-2-азаспинацеамина (X). Выход 93%. $T_{пл}$ 258–260°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 1,50 (т, 3H, CH_3); 3,50 (т, 2H, 7- CH_2); 3,70 (т, 2H, 6- CH_2); 4,22 (с, 3H, $N^5-CH_2CH_3$); 4,73 (к, 2H, $N^5-CH_2CH_3$); 5,06 (т, 2H, 4- CH_2). Найдено, %: C 39,91; H 6,78; N 23,31. $C_8H_{14}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 40,18; H 6,74; N 23,43.

Дигидрохлорид 5-этил-1-фенил-2-азаспинацеамина (XI). Выход 85%. $T_{пл}$ 202–204°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 1,55 (т, 3H, CH_3); 3,55 (т, 2H, 7- CH_2); 3,70 (т, 2H, 6- CH_2); 4,13 (к, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 5,11 (т, 2H, 4- CH_2); 7,43 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 51,67; H 6,09; N 18,42. $C_{13}H_{16}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 51,81; H 6,02; N 18,59.

Дигидрохлорид 5-метил-1-бензил-2-азаспинацеамина (XII). Выход 90%. $T_{пл}$ 200–202°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 3,18 (с, 3H, CH_3); 3,50 (т, 2H, 7- CH_2); 3,93 (т, 2H, 6- CH_2); 5,00 (к, 2H, 4- CH_2); 5,72 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 7,32 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 51,65; H 6,03; N 18,42. $C_{13}H_{16}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 51,81; H 6,02; N 18,59.

Дигидрохлорид 5-этил-1-бензил-2-азаспинацеамина (XIII). Выход 87%. $T_{пл}$ 165–167°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 1,45 (т, 3H, $N^5-CH_2CH_3$); 3,25 (к, 2H, $N^5-CH_2CH_3$); 3,57 (т, 2H, 7- CH_2); 3,97 (т, 2H, 6- CH_2); 5,10 (т, 2H, 4- CH_2); 5,73 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 7,35 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 53,19; H 6,43; N 17,56. $C_{14}H_{18}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 53,34; H 6,39; N 17,77.

Дигидрохлорид 1,5-добензил-2-азаспинацеамина (XIV). Выход 90%. $T_{пл}$ 242–243°C. ЯМР 1H -спектр, δ , м.д.: 3,18 (т, 2H, 7- CH_2); 4,05 (т, 2H, 6- CH_2); 4,58 (с, 2H, $N^5-CH_2C_6H_5$); 4,81 (т, 2H, 4- CH_2); 5,67 (с, 2H, $N^1-CH_2C_6H_5$); 7,28 (с, 5H, $N^5-CH_2C_6H_5$); 7,37 (с, 5H, $N^1-CH_2C_6H_5$). Найдено, %: C 60,37; H 5,88; N 14,76. $C_{19}H_{20}N_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 60,48; H 5,87; N 14,85.

Экспериментальная биологическая часть

Исследовано 7 видов фармакологической активности синтезированных соединений X-XV: гипотензивная, антигипертензивная, спазмолитическая, антигипоксическая, седативная, противосудорожная, миорелаксирующая. Эксперименты выполнены на белых беспородных мышах, крысах и кошках.

Влияние соединений X-XV на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), которая анализировалась по электрокардиограмме, изучали в опытах на наркотизированных (нембутал — 50 мг/кг) крысах и кошках. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозах от LD_{50} .

Антигипоксическую активность соединений X-XIV изучали на мышах с использованием модели гиперкапнической гипоксии [21]. Нейротропные свойства (седативное, снотворное, противосудорожное и миорелаксирующее действия) синтезированных соединений изучали в соответствии с методологическими рекомендациями [22]. Седативное действие определялось по изменению спонтанной двигательной активности мышей, а снотворное действие — по потенцированию и пролонгированию снотворного эффекта гексенала у мышей. Противосудорожное действие изучалось в опытах на мышах на модели коразоловых судорог. Спазмолитическое действие

испытуемых веществ изучалось на модели бариевого спазма изолированного отрезка тонкого кишечника крыс.

В опытах на крысах проведено изучение гипотензивного действия соединений X-XV. При введении соединений X и XI в дозах 1, 10 и 25 мг/кг (1/250, 1/25 и 1/10 от ЛД₅₀) происходило выраженное (на 15–25%) и продолжительное (до 60 мин) снижение АД (табл. 1).

Таблица 1. Влияние соединений X-XIV на артериальное давление (АД) наркотизированных крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Изменение АД после введения исследуемых веществ, % к исходному уровню, через время, мин				
		5	15	30	45	60
X	1,0	-20,0±4,2*	-16,0±4,1	-11,0±1,6	-14,0±3,9	-14,0±5,7
	10,0	-15,0±4,8	-16,0±5,9	-16,0±3,7	-16,0±4,7	-18,0±6,8*
	25,0	-11,0±3,4	-14,0±3,2	-17,0±4,1	-19,0±2,4*	-15,0±4,0
XI	1,0	-16,0±2,4	-16,0±3,6	-9,0±4,0	-16,0±3,7	-16,0±6,8
	10,0	-23,0±3,8*	-23,0±5,4*	-25,0±2,7*	-23,0±4,2*	-25,0±7,1*
	25,0	-17,0±4,3*	-17,0±4,1*	-18,0±6,5*	-15,0±5,0	-21,0±7,0*
XII	3,0	-12,8±2,4	-9,1±4,0	-16,4±2,8	-21,0±2,4	-33,5±2,9
	10,0	-44,9±4,5	-49,2±3,0	-15,3±2,9	-32,2±2,7	-49,2±3,1
XIII	2,9	-10,0±2,0	-12,0±2,4	-10,0±2,1	-14,0±1,8	-15,0±2,6
	10,0	-17,0±3,0	-15,0±2,8	-15,0±2,0	-12,0±2,4	-13,0±3,0
XIV	2,5	0	-5,2±4,1	-11,6±3,8*	-18,9±4,0*	-9,4±3,2
	8,5	-7,4±2,9	-5,0±3,3	-14,9±3,5*	-22,1±4,1*	-22,1±4,1*

*p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем

Введение соединения XII в дозах 3 и 10 мг/кг (1/100 и 1/30 от ЛД₅₀) вызывало более выраженное (33–49%) снижение АД, которое также сохранялось в течение часа.

Таблица 2. Влияние соединений XI-XV и дибазола на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) наркотизированных кошек

Соединение	Доза мг/кг	Показатель	Изменения показателей к исходному после введения вещества, %, через время, мин						
			5	15	30	45	60	90	120
Дибазол	10,0	АД	-16,1±4,2*	-6,2±4,8	-3,1±5,9	-2,3±3,4	+6,5±9,4	-	-
		ЧСС	-8,8±9,4	-3,3±7,3	0±8,8	+2,2±6,5	+2,2±5,8	-	-
	25,0	АД	-21,4±6,8*	-7,8±2,4	-4,2±3,8	-15,3±2,1	+5,1±4,3	-	-
		ЧСС	-10,6±8,3	-7,1±8,1	-1,3±0,9	-0,7±1,2	+2,4±1,3	-	-
XI	8,0	АД	-15,8±3,3	-12,9±4,7	-5,5±4,0	-1,8±2,6	-0,8±3,0	-	-
		ЧСС	-11,0±4,1	-11,0±4,1	-17,3±3,6	-7,0±3,2	-2,7±1,8	-	-
	25,0	АД	-25,0±5,8	-15,0±4,5	-11,0±5,1	-7,0±5,4	-5,0±3,2	-	-
		ЧСС	-13,0±6,0	-16,0±6,7	-10,5±5,2	-8,5±4,9	-6,5±4,9	-	-
XII	3,0	АД	-19,3±4,4*	-10,6±3,8	-8,9±4,0	-3,5±3,1	-2,6±3,0	-	-
		ЧСС	-7,5±3,9	-6,4±3,2	-2,8±1,6	+3,3±2,0	+4,7±2,1	-	-
	10,0	АД	-26,3±5,1*	-20,7±6,2*	-13,8±4,4*	-10,9±4,2	-8,5±3,7	-	-
		ЧСС	-16,2±2,9*	-6,8±4,7	-3,3±4,0	-5,6±3,5	-4,9±3,4	-	-
XIII	10,0	АД	-13,6±2,7*	-7,7±3,1	-1,8±3,2	-+5,4±2,9	+7,2±4,0	-	-
		ЧСС	-9,2±6,1	-4,3±2,9	+3,1±1,6	+5,9±1,8	+1,6±2,3	-	-
XIV	8,5	АД	-17,5±6,3*	-14,1±5,2	-6,6±3,8	-6,0±3,7	+4,2±3,5	-	-
		ЧСС	-6,1±5,2	-4,7±3,9	+2,9±3,6	-1,8±1,6	-2,5±1,7	-	-
XV	5,8	АД	-19,4±3,7	-20,6±4,1	-14,5±5,2	-13,0±3,8	-15,9±3,6	-14,3±5,2	-6,6±4,1
		ЧСС	-7,2±2,3	-4,9±3,6	-4,1±1,7	-2,9±2,2	+3,1±4,1	+2,5±1,2	+2,5±1,2
	15,0	АД	-26,1±7,2	-24,5±5,2	-23,9±5,4	-19,6±4,4	-14,2±4,6	-16,3±4,1	-12,9±3,8
		ЧСС	-10,4±3,7	-8,3±2,9	-7,2±3,0	-3,1±1,8	-5,4±1,9	+3,0±1,4	+4,3±1,6

p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем

В опытах на кошках проведено сравнительное изучение гипотензивного действия соединений XI-XV с таковым дибазола. Соединения XI и XII в дозах 1/10 и

1/30 от ЛД₅₀ превосходили по активности дибазол, снижая АД на 25–26%, а ЧСС — на 13–16% уже на пятой минуте после введения (табл. 2). Соединения XIII и XIV в этих опытах оказались менее активными, чем дибазол. Соединение же XV в дозах 1/100 и 1/30 от ЛД₅₀ продемонстрировало более высокую гипотензивную активность по сравнению с дибазолом, снижая АД на 19–26% и сохраняя гипотензию до 120 мин (см. табл. 2). Соединение X в опытах на кошках практически не изменяло АД. Очевидно, неодинаковое действие данного соединения на АД у крыс и кошек объясняется различиями в видовой чувствительности.

Соединения XIII и XIV в дозах 2,9 и 2,5 мг/кг (1/100 от ЛД₅₀) вызывали кратковременный гипотензивный эффект, а увеличение дозы веществ до 10 и 8,5 мг/кг соответственно (1/30 от ЛД₅₀) приводило к существенному усилению их гипотензивного действия (см. табл. 1). При введении соединения XV в дозах 5,8 и 19,5 мг/кг (1/100 и 1/30 от ЛД₅₀) АД снижалось на 22–28% уже на пятой минуте и гипотензия сохранялась в течение часа (табл. 3).

Таблица 3. Влияние соединения XV на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) наркотизированных крыс (изменения АД и ЧСС даны в % по отношению к исходным показателям)

Доза, мг/кг	Показатель	Время после введения вещества, мин					
		В момент введения	5	15	30	45	60
1,1	АД	-13,6±5,2	-11,7±4,1	-8,3±3,9	+2,7±4,0	б/и*	б/и*
	ЧСС	-6,6±3,2	-4,2±3,0	-2,1±2,7	-1,6±2,5	б/и*	б/и*
5,8	АД	-14,9±6,2	-22,5±7,0	-18,6±4,3	-17,1±4,6	-21,3±4,2	-18,6±4,4
	ЧСС	-7,2±3,7	-4,5±3,1	+2,4±3,6	+4,1±3,4	-6,2±3,0	-8,1±3,1
19,5	АД	-29,6±7,2	-28,3±5,4	-28,9±5,1	-29,6±5,0	-25,5±4,7	-23,6±4,3
	ЧСС	-14,3±5,1	-16,2±4,9	-13,3±3,8	-6,2±6,4	-9,2±6,1	-10,7±6,3

* б/и — без изменений

Соединение XV проявило также и высокую антигипертензивную активность. В опытах на крысах с почечной гипертензией соединение XV снижало АД уже в дозе 1 мг/кг (1/500 от ЛД₅₀) (табл. 4).

Таблица 4. Влияние соединения XV на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) крыс с почечной гипертензией. Исходное АД — 151,8 мм рт.ст., ЧСС — 382 уд./мин

Доза, мг/кг	Показатель	Изменение показателей после введения веществ, % к исходному уровню, через время, мин					
		В момент введения	5–15	15–30	30–45	45	60
1,0	АД	-16,2±4,6	-5,8±2,7	-7,0±3,5	-4,1±2,3	-1,6±1,9	-6,6±2,9
	ЧСС	-6,9±5,2	-2,4±4,9	+5,7±3,1	+4,9±2,0	+4,9±2,0	-1,7±2,3
5,0	АД	-19,2±6,2	-14,9±5,0	-15,7±4,8	-16,6±4,3	-16,2±4,3	-16,7±4,1
	ЧСС	б/и*	-5,5±3,2	-5,5±3,2	б/и*	+6,7±4,4	+7,2±4,5
20,0	АД	-28,7±5,6	-17,4±5,2	-12,8±6,3	-18,8±3,9	-20,6±4,7	-29,3±6,9
	ЧСС	-9,8±4,3	-5,7±3,2	-2,7±6,4	-5,7±3,2	-7,4±3,1	-7,4±3,1

* б/и — без изменений.

Увеличение дозы вещества приводило к усилению и пролонгированию гипотензивного эффекта.

Соединения XII–XIV проявили высокую спазмолитическую активность, сравнимую с действием папаверина и превосходящую активность дибазола (табл. 5).

Таблица 5. Спазмолитическая активность (ED_{50}) производных 2-азаспинацеамина в сравнении с дибазолом и папаверином

Соединение	Концентрация, в которой бариевый спазм подавляется на 50 % (ED_{50})
Дибазол	$5,1 \cdot 10^{-5}$
Папаверин	$4,4 \cdot 10^{-6}$
XII	$5,8 \cdot 10^{-6}$
XIII	$5,7 \cdot 10^{-5}$
XIV	$6,6 \cdot 10^{-6}$

Соединения X и XI обладают выраженным седативным, противосудорожным, антигипоксическим и миорелаксирующим действием (табл. 6). Такой спектр физиологической активности характерен для психоугнетающих средств.

Таблица 6. Физиологическая активность соединений X и XI

Соединение	Доза от LD_{50}	Время жизни в гермообъеме, мин	Продолжительность гексеналового сна, мин	Время удержания груза, с	Спонтанная двигательная активность		Продолжительность жизни после введения коразола, мин
					Горизонтальная	Вертикальная	
X	Контр.	60,0±8,0	45,0±5,0	60,0±2,8	29,0±3,0	28,0±2,9	6,0±0,25
	1/30	103,0±9,7	36,0±9,4	32,0±2,9	23,0±2,7	19,0±2,4	2,0±0,37
	1/10	125,0±12,0	59,0±4,2	37,0±1,9	5,5±1,4	3,5±2,6	6,0±0,45
XI	Контр.	45,0±7,0	36,0±3,2	48,0±5,0	15,0±1,7	9,0±0,5	10,0±1,3
	1/30	63,0±7,3	69,0±7,0	16,0±3,7	2,5±1,9	3,0±1,5	7,9±0,49
	1/10	54,0±10,0	50,0±4,1	6,0±1,5	8,0±0,91	2,5±2,0	5,0±0,7

Острую суточную токсичность (LD_{50}) определяли на белых беспородных мышах весом 20-25 г при внутрибрюшинном введении по методу Миллера и Тейтнера [23]. LD_{50} соединений X-XV составили 250, 255, 295, 290, 256 и 580 мг/кг соответственно. Результаты подвергали статистической обработке с использованием t -критерия Стьюдента [24].

Выводы

Установлено, что 1,5-дизамещенные 2-азаспинацеамина (X-XV) проявляют гипотензивную активность, причем соединения XI, XII и XV по выраженности и продолжительности гипотензивного эффекта превосходят широко применяемый в медицинской практике препарат дибазол. Соединение XV проявило также высокую антигипертензивную активность, а XII – высокую спазмолитическую активность, что в ряду соединений данного класса обнаружено впервые. Кроме того, установлено, что соединения X и XI обладают спектром физиологической активности, характерным для психоугнетающих средств.

Литература

1. **Habermehl G.G. and Preusser H.J.** Antimicrobiallye Aktivitat von Amphibien – Hautdrusensekreten. II. Substanzen aus leptodactylus pentadactylus labirinthicus // Z. Naturforsch., 1970. — № 12. — P. 1451–1452.
2. **Yong Nam Han, Si Yong Ryu, Buyng Hoon Han, and Lin Keun Woo.** Spinacine from *Panax ginseng* // Arch. Pharm. Res., 1987. — № 4. — P. 258–259.
3. **Restani P., Campagner P., Fiecchi A., Resmini P., Galli C.L.** Identification of spinacine as the principal reaction product of gamma-casein with formaldeyde in cheese // Food Chem. Toxicol., 1988. — № 5. — P. 441–446.

4. **Борейша И.К., Долженко А.Т., Комиссаров С.И., Ютилов Ю.М., Эйлазян О.Г., Хабарова Т.В.** Спинацин — ингибитор захвата γ -аминомасляной кислоты // Хим.-фарм. журн., 1988. — № 1. — С. 20–23.
5. **Williams R.L. and Niergard S.** Synthesis of 7,7-diaril-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridines // J. Pharm. Sci., 1972. — № 1. — P. 119–120.
6. **Ютилов Ю.М., Эйлазян О.Г., Хабарова Т.В., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В.** Синтез и противовирусная активность производных спинацеамина // Хим.-фарм. журн., 1989. — № 1. — С. 56–59.
7. **Эйлазян О.Г., Ютилов Ю.М., Стеблюк П.Н.** 5-Лаурил-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридилийодид, обладающий антимикробной и фунгистатической активностью. А.с. СССР 1039174; Бюл. изобрет., № 47 (1986).
8. **Ютилов Ю.М., Эйлазян О.Г.** 5-Лаурил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин в качестве полупродукта для синтеза 5-лаурил-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридилийодида, обладающего антимикробной и фунгистатической активностью. А.с. СССР 1055113; Бюл. изобрет., № 47 (1986).
9. **Эйлазян О.Г., Ютилов Ю.М., Филиппов И.Т., Комиссаров И.В.** 5-(*p*-Нитро- β -оксифенэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридина дигидрохлорид, обладающий анальгетической и противовоспалительной активностью. А.с. СССР 1067801; Бюл. изобрет., № 34 (1997).
10. **Эйлазян О.Г., Ютилов Ю.М., Филиппов И.Т., Комиссаров И.В.** 1,5-Диметил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридина дигидрохлорид, обладающий анальгетической и противовоспалительной активностью. А.с. СССР 1015625; Бюл. изобрет., № 34 (1997).
11. **Arcari J., Bernardi L., Cimaschi R., Falconi G., Luini F., Scarponi U.** Antiulcer and antisecretory activity of the some imidazopyridines // *Arzneim. Forsch.*, 1984. — № 11. — P. 1467–1471.
12. **Drugs of the Future**, 1990. — V. 10. — № 2. — P. 101–102.
13. **Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н.** Синтез производных 2-азаспинацеамина // Журн. орган. химии, 1994. — Т. 30. — № 3. — С. 440–446.
14. **Ютилов Ю.М., Тюренок И.Н., Смоляр Н.Н., Панченко Т.И., Ковтун В.В.** Синтез и фармакологическая активность N-замещенных 2-азаспинацеамина // Хим.-фарм. журн., 1994. — Т. 28. — № 10. — С. 58–61.
15. **Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н., Асташкина Н.В.** Восстановление производных имидазо[4,5-с]пиридина и 1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридина до спинацеаминов и 2-азаспинацеаминов // Журн. орган. химии, 2002. — Т. 38. — № 2. — С. 440–444.
16. **Ютилов Ю.М., Ковалев Г.В., Смоляр Н.Н., Эйлазян О.Г., Тюренок И.Н., Стрельцова Г.В., Ковалев С.Г., Назаренко В.Н.** Производные 4,5,6,7-тетрагидротриазоло[4,5-с]пиридина, обладающие гипотензивным, антигипоксическим и седативным действием. А.с. СССР 1415727; Бюл. изобрет., № 33 (2000).
17. **Ютилов Ю.М., Тюренок И.Н., Смоляр Н.Н., Эйлазян О.Г.** Производные 1-бензил-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[4,5-с]пиридина, обладающие гипотензивными, спазмолитическими и нейротропными свойствами. А.с. СССР 1610831; Бюл. изобрет., № 33 (2000).
18. **Ютилов Ю.М., Тюренок И.Н., Смоляр Н.Н., Стрельцова Г.В.** Дигидрохлорид 5-(2-окси-3,3-диметилбутил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[4,5-с]пиридина, обладающий антигипертензивным и гипотензивным действием. А.с. СССР 1631969; Бюл. изобрет., № 33 (2000).
19. **Bremer O.** *Über die Bedeutung der Graebe-Ullmanschen Carbazolsynthese und deren Übertragung auf N-substituierte Pyridino-triazole* // *Lieb. Ann.*, 1934. — Bd. 514. — S. 279–291.
20. **Bremer O.** *Studien in der Reihe der Pyridino-3,4-triazole* // *Lieb. Ann.*, 1935. — Bd. 518. — S. 274–289.
21. **Кораблев М.В., Лукиенко П.И.** Противогипоксические средства. — Минск, 1976.
22. **Лаврецкая Э.Ф.** Фармакологическая регуляция психических процессов. — М.: Медицина, 1985.
23. **Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.** $\frac{3}{4}$ М.: ИИА «Ремедиум», 2000. — С. 360–385.
24. **Венчиков А.И., Венчиков В.А.** Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. $\frac{3}{4}$ М.: Медицина, 1974. — С. 152.

О Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г., Ютилов Ю.М., Семенов Н.С., Тюренок И.Н., 2008