

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-[2-(ИМИДАЗОЛ-3-ИЛ)- ЭТИЛ]-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2020 г. В. Л. Гейн<sup>а</sup>, Н. Н. Касимова<sup>а,\*</sup>, С. В. Чащина<sup>а</sup>, А. В. Старкова<sup>а</sup>, А. Н. Янкин<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия

Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

<sup>б</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 198504 Россия

\*e-mail: nata-kashome@yandex.ru

Поступило в Редакцию 24 июля 2019 г.

После доработки 24 июля 2019 г.

Принято к печати 25 июля 2019 г.

Трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров 4-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот со смесью ароматического альдегида и гистамина дигидрохлорида синтезированы 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-3-пирролин-2-оны. Исследованы анальгетическая активность и гемостатическое действие некоторых соединений.

**Ключевые слова:** 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-3-пирролин-2-оны, трехкомпонентный синтез, анальгетическая активность, гемостатическое действие

**DOI:** 10.31857/S0044460X20020067

Ранее было показано, что замещенные 1-гетерилалкил-3-пирролин-2-оны проявляют выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность [1]. Кроме того, отдельные представители конденсированных систем, включающих фрагмент 1-гетерилалкилпиррола, проявляют антикоагулянтную активность [2]. С целью синтеза 3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 фармакофорный имидазолилэтильный остаток, нами была изучена трехкомпонентная реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и дигидрохлорида гистамина. Проведенные исследования показали, что при взаимодействии метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью указанных реактивов в присутствии ацетата натрия при кратковременном нагревании образуются 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-3-пирролин-2-оны **1–14** (схема 1).

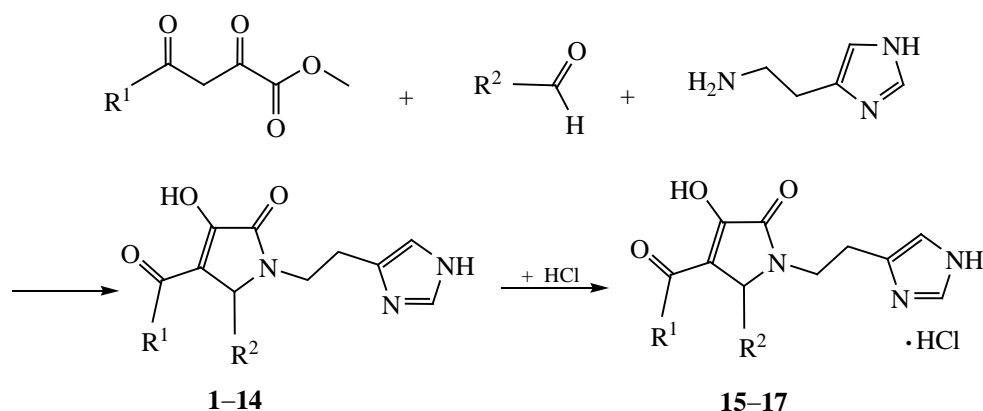
С целью повышения растворимости в воде соединения **6**, **13**, **14** были переведены в солевые формы **15–17** путем выпаривания из раствора в кон-

центрированной хлороводородной кислоте. Все полученные соединения **1–17** представляют собой бесцветные или слабоокрашенные бледно-желтые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, ДМФА, ДМСО. Соединения **15**, **17** растворимы в воде.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной ( $1672\text{--}1703\text{ см}^{-1}$ ) и кетонной  $\text{C}=\text{O}$  группы ( $1616\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ ), а также уширенные полосы енольной гидроксильной группы ( $3102\text{--}3216\text{ см}^{-1}$ ) и вторичной аминогруппы имидазола ( $3360\text{--}3453\text{ см}^{-1}$ ).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1–17** наблюдаются синглеты двух протонов имидазольного остатка ( $7.87\text{--}9.04$  и  $6.89\text{--}7.43$  м. д.), синглет протона в положении 5 пиррольного цикла ( $5.02\text{--}5.87$  м. д.), группа мультиплетных сигналов протонов алифатической цепи [ $3.74\text{--}3.91$  ( $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ),  $2.78\text{--}3.07$  ( $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ),  $2.63\text{--}2.97$  м. д. ( $\text{C}^2\text{H}_2$ )], а также сигналы ароматических протонов заместителей

Схема 1.



R<sup>1</sup> = Me (**1–4**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5–10, 15**), 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**11–14, 16, 17**); R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**1**), 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2, 9, 12**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**7, 11**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**3, 5**), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**4, 6, 14, 15, 17**), 2-пиридил (**8, 13, 16**), 2-фурил (**10**).

в положениях 4 и 5 (6.32–8.69 м. д.). В спектрах гидрохлоридов **15, 16, 17** присутствуют также уширенные сигналы протона (N<sup>+</sup>H) при третичном азоте имидазола с химическим сдвигом в области 13.98–14.74 м. д., причем в спектре соединения **16**, содержащего дополнительный пиридиновый атом азота, они удвоены. Аналогичная картина наблюдается в спектре основания **8**, также содержащего два третичных атома азота, снятом в трифторуксусной кислоте: два уширенных сигнала протонов N<sup>+</sup>H при 14.09 и 14.17 м. д. Сигналы протонов вторичной аминогруппы и енольной OH-группы отсутствуют в спектрах всех соединений, по-видимому, вследствие обменных процессов. Для енольных форм пиррол-2,3-дионов подобное явление типично [1, 3].

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **1, 5, 12** и **16** наблюдаются характерные сигналы амидного углерода гетероцикла при 166–169 м. д. и карбонильного углерода боковой цепи при 185–190 м. д.

Соединения-основания, не растворимые в воде, были выборочно исследованы на наличие анальгетической активности по методу «горячей пластинки» при внутривенном введении (табл. 1). Водорастворимые гидрохлориды **15, 17** тестировали на образцах крови с помощью лабораторного анализатора показателей гемостаза (табл. 2). Результат в обоих случаях считали достоверным при *P* ≤ 0.05. Проведенные испытания показали, что наиболее активными анальгетиками оказались соединения **9** и **12**, значительно превосходящие метамизол натрия, но уступающие нимесулиду.

**Таблица 1.** Анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-3-пирролин-2-онов **2, 9, 12, 13, 15**

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с		Изменение по отношению к контролю, %	<i>P</i> (по сравнению с контролем)
	контроль	опыт		
<b>2</b>	12.3±0.67	15.3±3.07	24.4	>0.05
<b>9</b>	12.7±0.68	25.1±4.34	97.6	<0.05
<b>12</b>	11.8±0.58	24.4±3.79	106.8	<0.001
<b>13</b>	13.4±1.27	15.4±1.50	14.9	>0.05
<b>15</b>	12.4±0.69	16.3±2.50	31.4	>0.05
Нимесулид	9.9 ±1.47	24.6±3.82	148.5	<0.001
Метамизол натрия	10.6± 1.51	12.6±1.19	18.9	<0.05

**Таблица 2.** Влияние 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-3-пирролин-2-онов **15** и **17** на свертывание крови

Соединение	Время свертывания, с		Изменение по отношению к контролю, %	P (по сравнению с контролем)
	контроль	опыт		
<b>15</b>	235.1±17.33	306.8±19.96	-30.5	<0.05
<b>17</b>	245.7±14.38	319.8±20.14	-30.2	<0.05
Гепарин	145.7 ±9.64	618.3±55.88	-324.4	<0.001

Соединения **15** и **17** на порядок слабее гепарина по антикоагулянтной активности.

Таким образом, разработаны препаративные методы синтеза 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-3-пирролин-2-онов и их гидрохлоридов, а также показана возможность поиска среди полученных веществ соединений с выраженной анальгетической активностью и гемостатическим действием.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu и ИК спектрометре Srescord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе Mercury-300BB (300 МГц) и Фурье-спектрометре BrukerAvancePND (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  получены на Фурье-спектрометре Bruker AvancePND (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС). Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе ВУСНІ М-565.

**Общая методика синтеза соединений 1–14.** К раствору 0.01 моль эфира ацилпировиноградной кислоты в 5 мл ледяной уксусной кислоты при 60–70°C добавляли отдельно приготовленный раствор 0.01 моль гистамина дигидрохлорида, 0.01 моль ароматического альдегида и 0.02 моль ацетата натрия в 5 мл ледяной уксусной кислоты и 5 мл воды. Полученную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре этанолом, водой, снова этанолом и перекристаллизовывали. Соединения **6**, **9** и **10–14** непосредственно перед перекристаллизацией дополнительно обрабатывали ДМФА при температуре 60–70°C.

**4-Ацетил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-фенил-3-пирролин-2-он (1).** Выход 1.37 г

(44%), т. пл. 249–252°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1660 (CO), 1690 (CON), 3190 (OH), 3410 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.24 с (1H, Ar), 7.08 с (1H, Ar), 7.29 т (2H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 7.23 т (1H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 7.15 д (2H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 5.05 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.83 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.78 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.72 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 2.22 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.63, 29.21, 60.26, 116.76, 127.86, 127.96, 128.63, 132.66, 132.71, 134.75, 139.43, 168.26, 189.88. Найдено, %: С 65.47, 65.63; Н 5.72, 5.30; N 13.43, 13.53.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 65.58; Н 5.50; N 13.50.

**4-Ацетил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-(3-фторфенил)-3-пирролин-2-он (2).** Выход 0.60 г (18%), т. пл. 252–253°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1647 (CO), 1680 (CON), 3180 (OH), 3440 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.17 с (1H, Ar), 7.04 м (1H, Ar), 7.33 м (1H, Ar), 7.07 м (1H, Ar), 6.97 д (2H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 5.07 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.81 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.80 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.72 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 2.22 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 62.22, 62.92; Н 4.76, 5.04; N 13.04, 12.44.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 62.00; Н 4.90; N 12.76.

**4-Ацетил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (3).** Выход 0.95 г (28%), т. пл. 254–256°C (изопропанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.14 с (1H, Ar), 7.04 м (1H, Ar), 7.33 д (2H, Ar), 7.15 д (2H, Ar), 5.05 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.81 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.79 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.70 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 2.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 59.36, 58.76; Н 4.95, 4.35; N 11.87, 12.37.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 59.05; Н 4.66; N 12.15.

**4-Ацетил-3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-(3-метоксифенил)-3-пирролин-2-он (4).** Выход 1.64 г (48%), т. пл. 239–241°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1655 (CO), 1690 (CON), 3180 (OH), 3400 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.28 с (1H, Ar), 7.12 с (1H, Ar), 7.20 т (1H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 6.79 д (1H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 6.70 с (1H, Ar), 6.69 д (1H, Ar,  $J =$

7.5 Гц), 5.02 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.83 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.80 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.75 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.22с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 с (3H, 4-OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63.48, 63.12; Н 5.29, 5.85; N 12.64, 11.92. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.33; Н 5.61; N 12.31.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (5).** Выход 1.87 г (44%), т. пл. 250–251°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1648 (CO), 1690 (CON), 3145 (OH), 3445 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 8.17 с (1H, Ar), 7.07 с (1H, Ar), 7.62 д (2H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 7.14 д (2H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 7.34 д (2H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 7.29 д (2H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 5.30 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.87 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.87 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.75 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.30 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 21.53, 24.71, 60.34, 116.07, 128.50, 128.70, 129.23, 129.91, 132.46, 132.85, 134.82, 137.31, 138.30, 141.42, 159.01, 168.24, 187.19. Найдено, %: С 65.71, 65.23; Н 4.94, 4.56; N 10.25, 9.69. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 65.48; Н 4.78; N 9.96.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-(3-метоксифенил)-3-пирролин-2-он (6).** Выход 2.83 г (68%), т. пл. 260–262°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1616 (CO), 1692 (CON), 3130 (OH), 3440 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.87 с (1H, Ar), 6.89 с (1H, Ar), 7.55 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.13 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.17 д (1H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 6.76 м (3H, Ar), 5.23 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.78 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.81 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.66 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.27 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 3.65 с (3H, 3-OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 69.24, 68.82; Н 5.62, 5.40; N 10.20, 9.92. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 69.05; Н 5.55; N 10.07.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-(4-фторфенил)-3-пирролин-2-он (7).** Выход 2.01 г (50%), т. пл. 251–255°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1636 (CO), 1672 (CON), 3156 (OH), 3450 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 8.02 с (1H, Ar), 6.96 с (1H, Ar), 7.55 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.09 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.25 м (2H, Ar), 7.04 м (2H, Ar), 5.25 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.79 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.79 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.66 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.25 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 68.41, 67.79; Н 5.03, 4.87; N 10.66, 10.08. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.14; Н 4.97; N 10.36.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-(2-пиридил)-3-пирролин-2-он (8).** Выход 2.46 г (63%), т. пл. 261–263°C (изопро-

панол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1650 (CO), 1690 (CON), 3195 (OH), 3380 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOH),  $\delta$ , м. д.: 14.09 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 14.17 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 8.96 с (1H, Ar), 7.42 с (1H, Ar), 7.58 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.23 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 8.67 д (1H, Ar,  $J = 4.5$  Гц), 8.09 т (1H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.79 д (1H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.50 м (1H, Ar), 5.75 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.90 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.01 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.87 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.37 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 68.29, 67.91; Н 5.89, 4.49; N 14.71, 14.09. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.03; Н 5.19; N 14.42.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-(3-фторфенил)-3-пирролин-2-он (9).** Выход 2.73 г (67%), т. пл. 264–268°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1632 (CO), 1680 (CON), 3182 (OH), 3420 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 8.06 с (1H, Ar), 7.06 с (1H, Ar), 7.56 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.10 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.27 м (1H, Ar), 6.99 м (2H, Ar), 7.03 м (1H, Ar), 5.26 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.80 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.82 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.68 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.25 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 68.50, 67.76; Н 4.95, 4.89; N 10.74, 9.90. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 68.14; Н 4.97; N 10.36.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-(2-фурил)-3-пирролин-2-он (10).** Выход 1.96 г (52%), т. пл. 263–265°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1636 (CO), 1684 (CON), 3200 (OH), 3425 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 8.05 с (1H, Ar), 6.97 с (1H, Ar), 7.59 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.15 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.49 д (1H, Ar,  $J = 0.9$  Гц), 6.37 д (1H, Ar,  $J = 3.0$  Гц), 6.32 м (1H, Ar), 5.45 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.74 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.01 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.63 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.28 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 67.04, 66.54; Н 5.15, 4.93; N 11.48, 10.82. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.83; Н 5.07; N 11.13.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-фторбензоил)-5-(4-фторфенил)-3-пирролин-2-он (11).** Выход 1.67 г (41%), т. пл. 270–275°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1632 (CO), 1680 (CON), 3190 (OH), 3425 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 8.14 с (1H, Ar), 7.04 с (1H, Ar), 7.79 м (2H, Ar), 7.30 м (2H, Ar), 7.12 м (4H, Ar), 5.72 с (1H, C<sup>5</sup>H), 3.81 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.85 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.73 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>). Найдено, %: С 65.14, 63.96; Н 4.48, 3.92; N 10.40, 10.06. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.55; Н 4.19; N 10.26.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-фторбензоил)-5-(3-фторфенил)-3-пирролин-2-он (12).** Выход 2.00 г (49%), т. пл. 265–267°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1632 (CO), 1678 (CON), 3189 (OH), 3426 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.40 с (1H, Ar), 7.17 с (1H, Ar), 7.82 к (2H, Ar,  $J=4.0$  Гц), 7.33 к (1H, Ar,  $J=8.0$  Гц), 7.09 м (5H, Ar), 5.30 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.89 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.89 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.79 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.23, 60.42, 114.45, 114.63, 114.80, 115.05, 116.95, 123.99, 130.51, 131.78, 131.86, 132.20, 134.66, 136.96, 143.26, 161.24, 161.99, 162.77, 163.68, 165.23, 168.78, 185.28. Найдено, %: С 65.32, 63.88; Н 4.38, 3.98; N 10.81, 9.73.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 64.55; Н 4.19; N 10.26.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-(2-пиридил)-4-(4-фторбензоил)-3-пирролин-2-он (13).** Выход 2.60 г (66%), т. пл. 274–278°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1656 (CO), 1680 (CON), 3185 (OH), 3425 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.18 с (1H, Ar), 7.05 с (1H, Ar), 7.80 м (2H, Ar), 7.14 м (2H, Ar), 8.48 д (1H, Ar,  $J=4.5$  Гц), 7.72 т (1H, Ar,  $J=7.5$  Гц), 7.39 д (1H, Ar,  $J=7.5$  Гц), 7.24 м (1H, Ar), 5.39 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.85 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.83 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.72 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ). Найдено, %: С 64.53, 64.17; Н 4.39, 4.21; N 14.45, 14.09.  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 64.28; Н 4.37; N 14.28.

**3-Гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-(3-метоксифенил)-4-(4-фторбензоил)-3-пирролин-2-он (14).** Выход 1.45 г (34%), т. пл. 271–276°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1630 (CO), 1680 (CON), 3155 (OH), 3453 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.15 с (1H, Ar), 7.04 с (1H, Ar), 7.78 м (2H, Ar), 7.19 м (3H, Ar), 6.81 м (3H, Ar), 5.25 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.82 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.84 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.72 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.70 с (3H, 3-OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 65.90, 65.12; Н 4.87, 4.73; N 10.07, 9.83.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 65.55; Н 4.78; N 9.97.

**Общая методика синтеза соединений 15–17.** Кристаллы соединения **6**, **13** или **14** (0.005 моль) помещали в фарфоровую чашку, растворяли в 10 мл концентрированной хлороводородной кислоты и упаривали на кипящей водяной бане досуха. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывали.

**Гидрохлорид 3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-4-(4-метилбензоил)-5-(3-метоксифе-**

**нил)-3-пирролин-2-она (15).** Выход 1.48 г (65%), т. пл. 259–261°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1648 (CO), 1676 (CON), 3360 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.52 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9.04 с (1H, Ar), 7.40 с (1H, Ar), 7.61 д (2H, Ar,  $J=7.5$  Гц), 7.24 д (2H, Ar,  $J=7.5$  Гц), 7.22 д (1H, Ar,  $J=7.5$  Гц), 6.85 м (3H, Ar), 5.51 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.90 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.86 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.96 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 2.33 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 3.71 с (3H, 3-OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63.69, 63.25; Н 5.41, 5.23; Cl 8.03, 7.65; N 9.40, 9.14.  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ . Вычислено, %: С 63.49; Н 5.33; Cl 7.82; N 9.26.

**Гидрохлорид 3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-(2-пиридил)-4-(4-фторбензоил)-3-пирролин-2-она (16).** Выход 1.26 г (54%), т. пл. 230–36°C (изопропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1630 (CO), 1703 (CON), 3216 (OH), 3395 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.74 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 14.50 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9.04 с (1H, Ar), 7.43 с (1H, Ar), 7.78 м (2H, Ar), 7.28 м (2H, Ar), 8.69 д (1H, Ar,  $J=4.0$  Гц), 8.13 т (1H, Ar,  $J=8.0$  Гц), 7.85 д (1H, Ar,  $J=8.0$  Гц), 7.63 т (1H, Ar,  $J=8.0$  Гц), 5.87 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.91 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.07 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.87, 2.97 д. м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ,  $J=8.0$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 23.30, 25.95, 60.59, 115.45, 115.67, 116.83, 117.74, 125.54, 130.62, 131.99, 132.08, 134.13, 135.03, 147.01, 153.28, 154.29, 163.77, 166.18, 188.01. Найдено, %: С 54.57, 53.99; Н 4.20, 3.98; N 12.49, 12.29.  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 54.20; Н 4.11; N 12.04.

**Гидрохлорид 3-гидрокси-1-[2-(имидазол-3-ил)этил]-5-(3-метоксифенил)-4-(4-фторбензоил)-3-пирролин-2-она (17).** Выход 0.30 г (13%), т. пл. 245–247°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1632 (CO), 1690 (CON), 3102 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.98 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9.01 с (1H, Ar), 7.40 с (1H, Ar), 7.78 м (2H, Ar), 7.26 м (3H, Ar), 6.86 м (3H, Ar), 5.49 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.90 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.85 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.95 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.72 с (3H, 3-OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 60.78, 59.92; Н 4.96, 4.28; N 9.36, 8.98.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ . Вычислено, %: С 60.32; Н 4.62; N 9.18.

**Исследование биологической активности.** Содержание животных, использованных в экспериментах, соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 Общие требования к испытательным лабораториям) и Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении

правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с применением программы STAT с вычислением критерия Фишера–Стьюдента.

Анальгетическую активность определяли на белых беспородных мышках массой 19–30 г, содержащихся на обычном рационе вивария, по методике «горячая пластинка» [4]. Исследуемые соединения вводили внутривентрально в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи за 30 мин до эксперимента. Контрольной группе внутривентрально вводили эквивалентные количества 2%-ной крахмальной слизи. В качестве препарата-эталоны использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг.

Животных помещали на разогретую до 56°C металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества по сравнению с контролем.

Влияние на свертывающую систему крови исследовали с помощью коагулометра Минилаб 701 [5]. Изучали время свертывания крови. Для исследования использовали цитратную кровь собаки, взятую в соотношении 9 частей крови, 1 часть 3.8%-ного раствора цитрата натрия. Влияние соединений на свертывание крови изучали в одинаковой концентрации (1 мг/мл). В качестве эталона использовали раствор гепарина 1 ЕД/мл крови (гепарин натрия, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл, ОАО «Синтез», Россия). Для определения актив-

ности в кювету помещали 100 мкл крови и 100 мкл раствора исследуемых соединений. В контрольную пробу добавляли 100 мкл изотонического раствора хлорида натрия, затем пробы инкубировали в течение 60 с, добавляли 100 мкл 1%-ного раствора хлорида кальция (Технология-стандарт, Россия) и приступали к измерению. Время свертывания фиксировали прибором механическим способом.

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсного центра «Методы анализа состава вещества» и Образовательного центра по направлению «Химия» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Геин В.Л., Юшков В.В., Касимова Н.Н., Воронина Э.В., Ракишина Н.С., Васильева М.Ю. // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 5. С. 25; Gein V.L., Yushkov V.V., Kasimova N.N., Voronina E.V., Rakshina N.S., Vasilyeva M.Yu. // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 5. P. 256. doi 10.1007/S11094-007-0057-7
2. Геин В.Л., Сыропятов Б.Я., Касимова Н.Н., Дозморова Н.В., Егорова А.О., Исмаилова Н.Г. Пат. № 2320661 (РФ). 2008.
3. Геин В.Л., Касимова Н.Н., Алиев З.Г., Вахрин М.И. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 6. С. 879; Gein V.L., Kasimova N.N., Aliev Z.G., Vakhrin M.I. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 6. P. 875. doi 10.1134/S1070428010060163
4. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
5. Анализатор показателей гемостаза МИНИЛАБ 701. Техническое описание и инструкция по эксплуатации. М.: АО Юнимед, 2002. 36 с.

# Synthesis and Bioactivity of 5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-[2-(imidazolyl-3-yl)ethyl]- 3-pyrroline-2-ones

V. L. Gein<sup>a</sup>, N. N. Kasimova<sup>a,\*</sup>, S. V. Chaschina<sup>a</sup>, A. V. Starkova<sup>a</sup>, and A. N. Yankin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 198504 Russia

\*e-mail: nata-kashome@yandex.ru

Received July 24, 2019; revised July 24, 2019; accepted July 25, 2019

5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-[2-(imidazolyl-3-yl)ethyl]-3-pyrroline-2-ones were synthesized by three-component reaction of methyl dioxobutanoates with aromatic aldehydes and histamine dihydrochloride. Analgesic activity and hemostatic action of some compounds obtained was investigated.

**Keywords:** 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-[2-(imidazolyl-3-yl)ethyl]-3-pyrroline-2-ones, three-component synthesis, analgesic activity, hemostatic action