

DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-15-20  
© Коллектив авторов, 2021

К. Г. Гуревич<sup>1</sup>, А. Л. Ураков<sup>2,\*</sup>, А. В. Басанцев<sup>3</sup>, Т. А. Абзалилов<sup>4</sup>,  
И. И. Баширов<sup>2</sup>, А. А. Данилин<sup>3</sup>, П. П. Пурьгин<sup>3</sup>, А. А. Голованов<sup>5</sup>,  
К. А. Хайрзаманова<sup>4</sup>, А. В. Самородов<sup>4</sup>

## СИНТЕЗ, АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ И АНТИКОАГУЛЯЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 1-(4-АЛКИЛОКСИБЕНЗИЛ)-1*H*-АЗОЛОВ И 1-(АДАМАНТИЛ-1)-2-[4-(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)ФЕНОКСИ]ЭТАНОНОВ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова" Министерства здравоохранения РФ, Россия, 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения РФ, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева", Естественнонаучный институт, Россия, 443086, Самара, Московское шоссе, 34.

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3.

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО "Тольяттинский государственный университет", Россия, 445020, Тольятти, ул. Белорусская, 14.

\* e-mail: urakoval@live.ru

Разработка и оптимизация методов получения алкиловых эфиров 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов позволяет расширить методологию органического синтеза, что крайне важно с точки зрения создания новых структур, обладающих различными видами биологической активности, например, антиагрегационной и антикоагуляционной. В ходе представленной работы было проведено *O*-алкилирование 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов различными алкилирующими агентами — *n*-октилбромидом, *n*-гексадецилбромидом и (адамантил-1)бромметилкетон. Идентификация вновь полученных соединений осуществлялась на основе данных элементного анализа, ИК- и <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. Лабораторные исследования, проведенные с изолированной кровью здоровых добровольцев, выявили соединения, проявляющие антиагрегационные и антикоагуляционные свойства.

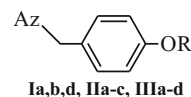
**Ключевые слова:** 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолы; *n*-октилбромид; *n*-гексадецилбромид; (адамантил-1)бромметилкетон; антиагрегационная активность; антикоагуляционная активность.

*N*-Бензилазолы и синтезированные на их основе замещенные фенолы проявляют различные виды биологической активности, в том числе антигипертензивную [1], противовирусную [2], антикоагуляционную и антиагрегационную [3, 4]. Наличие наряду с карбоксильной группой *N*-бензилимидазолильного фрагмента в составе гемостатика Ozagrel снижает скорость образования тромбосан-А<sub>2</sub>-синтетазы и циклооксигеназы, что приводит к уменьшению свертываемости крови [5]. *O*-Алкилирование по свободной гидроксильной группе фенола и его производных широко используется в синтезе простых эфиров, содержащих дополнительные функциональные группировки [6]. Данная реакция является одной из ключевых стадий при получении ряда лекарственных препаратов, например, Phenacetin и Tilorone.

Введение высоколипофильных фрагментов в структуру соединений, обладающих заданной биологической активностью, увеличивает их мембранотропность, а также дает возможность дополнительно вне-

дирать в состав веществ разноплановые функциональные группы и заместители. Известно, что адамантилсодержащие агреганты имеют относительно высокое сродство к 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторам серотонина [7]. Наличие длинноцепочечных углеводородных радикалов, например, *n*-октила или *n*-додецила, в составе антиоксиданта гидрокситирозола способствует улучшению его ингибирующего действия по отношению к агрегации тромбоцитов, индуцируя синтез арахидоновой кислоты и коллагена [8].

Исходя из актуальности данной работы, целью настоящего исследования является синтез и изучение антиагрегационной и антикоагуляционной активности новых 1-(4-алкилоксибензил)-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанон (табл. 1) с общей формулой:



<sup>1</sup>H ЯМР-спектры записаны на приборе BrukerAM 400 с рабочей частотой 400 МГц (внутренний стандарт ТМС). ИК-спектры зарегистрированы с использованием ИК-Фурье-спектрометра ФТ-801 с приставкой НПВО. Элементный анализ выполнен на установке для проведения экспресс-гравиметрического определения элементов [9]. Данные элементного анализа совпадают с расчетными. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках "Sorbfil" (Россия). Проявление осуществлено в парах йода и с использованием УФ-облучателя хроматографического УФС 254/365. Температура плавления для кристаллических веществ определена на приборе "ПОТП-2" (Россия) в запаянном капилляре.

**4-[1H-Азол-1-ил]метил]фенолы (Va-d)** были получены согласно методикам [10, 11].

**1-(4-Алкилоксибензил)-1H-азолы (Ia,b,d, IIa-c)**

**Метод А** (получение Ia,b и IIa,b). В круглодонную колбу к раствору 1,14 ммоль соединения Va,b в 5 мл ДМФА прибавляют по каплям 1,14 ммоль соответствующего соединения VIa,b при интенсивном перемешивании с последующим добавлением 2,28 ммоль карбоната цезия в токе аргона. Реакционную смесь выдерживают при 80–85 °С в течение 5–7 ч, а затем выливают в ледяную воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают в холодильнике, а затем перекристаллизовывают из гексана.

**1-[4-(н-Октилокси)бензил]-1H-бензимидазол (Ia)**

Выход 0,29 г (75 %). *T*<sub>пл</sub> 43–45 °С (гексан). *R*<sub>f</sub> 0,28 (ацетон — ССl<sub>4</sub>, 2:1). ИК-спектр (*v*<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 1244 (С-О-С), 1457, 1467, 1514, 1612 (С=С, С=N), 2879 (С<sub>8</sub>H<sub>17</sub>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0,89–0,91 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,30–1,80 (м, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 3,90–3,92 (т, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,73–6,75 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,14–7,16 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,21–7,30 (м, аром. 2H, 2CH=), 7,53–7,62 (м, аром. 2H, 2CH=), 8,17 (с, аром. Н, СН=). Найдено, %: С 78,28; Н 8,37. С<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 78,53; Н 8,39.

**1-[4-(н-Октилокси)бензил]-1H-имидазол (Ib)**

Выход 0,13 г (40 %). *T*<sub>пл</sub> 36–38 °С (гексан). *R*<sub>f</sub> 0,69 (этанол — CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:5). ИК-спектр (*v*<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 1250 (С-О-С), 1444, 1472, 1513, 1614 (С=С, С=N), 2872 (С<sub>8</sub>H<sub>17</sub>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0,88–0,91 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,30–1,80 (м, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 3,93–3,96 (т, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,05 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,86–6,88 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,08 (д, аром. Н, СН=), 7,09–7,11 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,28 (д, аром. Н, СН=), 7,58 (с, аром. Н, СН=). Найдено, %: С 75,29; Н 9,18. С<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 75,48; Н 9,15.

**1-[4-(н-Гексадецилокси)бензил]-1H-бензимидазол (IIa)**

Выход 0,33 г (65 %). *T*<sub>пл</sub> 68–69 °С (гексан). *R*<sub>f</sub> 0,52 (этанол — ССl<sub>4</sub>, 1:6). ИК-спектр (*v*<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 1249 (С-О-С), 1457, 1467, 1514, 1612 (С=С, С=N), 2849, 2917 (С<sub>16</sub>H<sub>33</sub>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0,89–0,92 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,28–1,81 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 3,92–3,96 (т, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,32 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,87–6,89 (д, аром. 2H, СН=), 7,15–7,16 (д, аром. 2H, СН=), 7,28–7,32 (м, аром. 2H, 2CH=), 7,33–7,37 (м, аром. 2H, 2CH=), 8,07 (с, аром. Н, СН=). Найдено, %: С 80,01; Н 10,02. С<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 80,31; Н 9,88.

**1-[4-(н-Гексадецилокси)бензил]-1H-имидазол (IIb)**

Выход 0,26 г (57 %). *T*<sub>пл</sub> 63–64 °С (гексан). *R*<sub>f</sub> 0,36 (этанол — ССl<sub>4</sub>, 1:7). ИК-спектр (*v*<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 1246 (С-О-С), 1444, 1472, 1513, 1614 (С=С, С=N), 2849, 2916 (С<sub>16</sub>H<sub>33</sub>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0,89–0,92 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,28–1,82 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 3,94–3,97 (т, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,88–6,90 (д, аром. 2H, 2CH=), 6,93 (д, аром. Н, СН=), 7,12–7,14 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,28 (д, аром. Н, СН=), 7,70 (с, аром. Н, СН=). Найдено, %: С 75,30; Н 10,57. С<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 75,14; Н 10,34.

**Метод Б** (получение Id и IIc). В круглодонную колбу к раствору 1,14 ммоль соединения Va,b в 8 мл абсолютного метилэтилкетона прибавляют по каплям 1,14 ммоль соответствующего соединения VIa,b при интенсивном перемешивании с последующим добавлением 2,28 ммоль карбоната цезия в токе аргона. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5–6 ч, отфильтровывают от осадка, затем растворитель удаляют на роторном испарителе. Образовавшийся продукт промывают водой, высушивают в холодильнике и перекристаллизовывают из гексана.

**1-[4-(н-Октилокси)бензил]-1H-1,2,4-триазол (Id)**

Выход 0,12 г (35 %). *T*<sub>пл</sub> 37–39 °С (гексан). *R*<sub>f</sub> 0,48 (этанол — ССl<sub>4</sub>, 1:3). ИК-спектр (*v*<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 1243 (С-О-С), 1453, 1470, 1514, 1610 (С=С, С=N), 2875 (С<sub>8</sub>H<sub>17</sub>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0,89–0,91 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,30–1,80 (м, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 3,92–3,95 (т, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,27 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,75–6,76 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,14–7,16 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,95 (с, аром. Н, СН=), 8,16 (с, аром. Н, СН=). Найдено, %: С 70,74; Н 8,38. С<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 71,04; Н 8,77.

**1-[4-(н-Гексадецилокси)бензил]-1H-бензотриазол (IIc)**

Таблица 1  
1-(4-Алкилоксибензил)-1H-азолы (Ia,b,d, IIa-c) и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1H-азол-1-илметил)феноксид]этанолы (IIIa-d)

Соединение	Az	Соединение	R
Ia, IIa, IIIa		Ia, Ib, Id	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> <sup>-</sup>
Ib, IIb, IIIb		IIa, IIb, IIc	<i>n</i> -C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> <sup>-</sup>
IIc, IIIc		IIIa-d	Ad
Id, IIId			

Выход 0,27 г (52 %).  $T_{\text{пл}}$  91 – 92 °С (гексан).  $R_f$  0,67 (этанол —  $\text{CCl}_4$ , 1:6). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1246 (C-O-C), 1454, 1471, 1513, 1615 (C=C, C=N), 2850, 2915 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ ). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,89 – 0,91 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,27 – 1,80 (м, 28H, 14 $\text{CH}_2$ ), 3,91 – 3,94 (т, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,80 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,86 – 6,88 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,24 – 7,25 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,34 – 7,44 (м, аром. 2H, 2CH=), 8,06 – 8,10 (м, аром. 2H, 2CH=). Найдено, %: C 77,44; H 9,58.  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 77,46; H 9,64.

#### 1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-азол-1-илметил)фенокси]этанолы (IIIa-d)

**Метод А** (получение IIIa,b). В круглодонную колбу к раствору 0,97 ммоль соединения Va,b в 5 мл ДФМА помещают 0,97 ммоль соединения VII при интенсивном перемешивании до полного растворения с последующим добавлением 1,94 ммоль карбоната калия. Реакционную смесь выдерживают при 80 – 85 °С в течение 6 ч, а затем выливают в ледяную воду. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, промывают горячим гексаном и сушат на воздухе.

#### 1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-бензимидазол-1-илметил)фенокси]этанол (IIIa)

Выход 0,30 г (79 %).  $T_{\text{пл}}$  103 – 105 °С. ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1244 (C-O-C), 1453, 1516, 1613 (C=C, C=N), 1707 (C=O), 2905 (Ad). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,71 – 2,07 (м, 15H, H-Ad), 4,77 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,35 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,73 – 6,75 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,16 – 7,18 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,20 – 7,23 (м, аром. 2H, 2CH=), 7,53 – 7,63 (м, аром. 2H, 2CH=), 8,37 (с, аром. H, CH=). Найдено, %: C 78,01; H 7,02.  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 77,97; H 7,05.

#### 1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанол (IIIb)

Выход 0,25 г (74 %).  $T_{\text{пл}}$  138 – 140 °С. ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1242 (C-O-C), 1467, 1514, 1610 (C=C, C=N), 1707 (C=O), 2906 (Ad). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,71 – 2,07 (м, 15H, H-Ad), 4,77 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,02 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,86 – 6,88 (д, аром. 2H, 2CH=), 6,93 (д, аром. H, CH=), 7,12 – 7,14 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,28 (д, аром. H, CH=), 7,68 (с, аром. H, CH=). Найдено, %: C 75,14; H 7,28.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 75,40; H 7,48.

**Метод Б** (получение IIIc,d). В круглодонную колбу к раствору 0,97 ммоль соединения Vc,d в 10 мл безводного ацетона помещают 0,97 ммоль соединения VII при интенсивном перемешивании до полного растворения с последующим добавлением 1,94 ммоль карбоната калия. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, отфильтровывают от осадка, растворитель удаляют на роторном испарителе. Образовавшиеся белые кристаллы промывают горячим гексаном и сушат на воздухе. Соединение IIIc дополнительно перекристаллизовывают из этанола.

#### 1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-бензотриазол-1-илметил)фенокси]этанол (IIIc)

Выход 0,17 г (44 %).  $T_{\text{пл}}$  144 – 146 °С (этанол). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1245 (C-O-C), 1450, 1514, 1610 (C=C, C=N), 1714 (C=O), 2902 (Ad). Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР

( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,71 – 2,07 (м, 15H, H-Ad), 4,77 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,82 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,86 – 6,88 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,24 – 7,25 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,34 – 7,44 (м, аром. 2H, 2CH=), 8,06 – 8,10 (м, аром. 2H, 2CH=). Найдено, %: C 74,49; H 6,83.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 74,79; H 6,78.

#### 1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)фенокси]этанол (IIIд)

Выход 0,24 г (70 %).  $T_{\text{пл}}$  91 – 93 °С. ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1240 (C-O-C), 1444, 1520, 1611 (C=C, C=N), 1710 (C=O), 2908 (Ad). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,71 – 2,07 (м, 15H, H-Ad), 4,78 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,29 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,75 – 6,76 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,14 – 7,16 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,95 (с, аром. H, CH=), 8,20 (с, аром. H, CH=). Найдено, %: C 71,97; H 7,59.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 71,77; H 7,17.

В оценке антиагрегационной и антикоагуляционной активности полученных соединений были использованы экспериментальные методы *in vitro*.

#### Экспериментальная биологическая часть

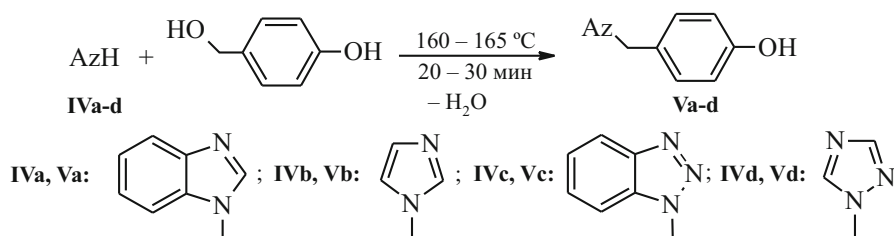
Эксперименты выполнены в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.

Оценку антиагрегационной и антикоагуляционной активности проводили в условиях *in vitro* на изолированных порциях крови 42 здоровых доноров-мужчин в возрасте 18 – 24 лет. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” Минздрава России (№ 1 от 20.02.2019). Информированное согласие было получено у всех участников исследования до забора у них крови.

Влияние соединений на агрегацию тромбоцитов изучали по методу Born [12] на агрегометре AT-02 (НПФ “Медтех”, Россия). Антиагрегационную активность исследуемых веществ и препаратов сравнения оценивали в конечной концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л при инкубации в течение 5 мин. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (“Технология-Стандарт”, Россия). Изучали влияние соединений на максимальную амплитуду агрегации (МА), скорость агрегации и время достижения МА при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. В тесте коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период агрегации, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов. В качестве препаратов сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту (субстанция-порошок, Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. ЛТД, Китай) [13].

Определение антикоагуляционной активности проводили клоттинговыми тестами [14] на турбидиметрическом гемокоагулометре SolarCGL 2110 (ЗАО “СО-ЛАР”, Беларусь), конечная концентрация исследуемых веществ и препарата сравнения составила

Схема 1



$5 \cdot 10^{-4}$  г/мл. Изучали показатели активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по А. Clauss. В качестве препарата сравнения использовали гепарин натрия (гепарин натрия, 5000 МЕ/мл раствор для инъекций, ампулы 1 мл, ОАО “Синтез”, Россия).

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для описания вариационных рядов рассчитывали медиану, 25 и 75 процентиля, минимум и максимум значений. Проводили однофакторный дисперсионный анализ (если совокупность данных подчинялась законам нормального распределения и дисперсии всех выборок были равны; F-критерий) или тест Краскела — Уоллиса (если совокупность данных не подчинялась законам нормального распределения; A-критерий). Критический уровень значимости  $P$  для статистических критериев принимала равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Получение 1-(4-алкилоксибензил)-1H-азолов **Ia,b,d**, **Па-с** и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1H-азол-1-илметил)феноксид]этанолов **IIa-d** осуществлялось в два этапа. Первоначально был осуществлен синтез 4-[(1H-азол-1-ил)метил]фенолов **Va-d** в результате сплавления 4-гидроксибензилового спирта с азолами **IVa-d** при 160–165 °С без растворителя в течение 20–30 мин (схема 1). Завершение реакции устанавли-

валось по окончании выделения воды из реакционной смеси. Характеристики полученных фенолов **Va-d** указаны в табл. 2.

Авторами [15] было показано, что данная реакция протекает через промежуточное образование реакционноспособных *n*-метилехинонов. Наличие в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах синглетных сигналов в интервале 5,02–5,82 м.д., соответствующих протонам метиленовой группы, подтверждает структуру 4-[(1H-азол-1-ил)метил]фенолов **Va-d**.

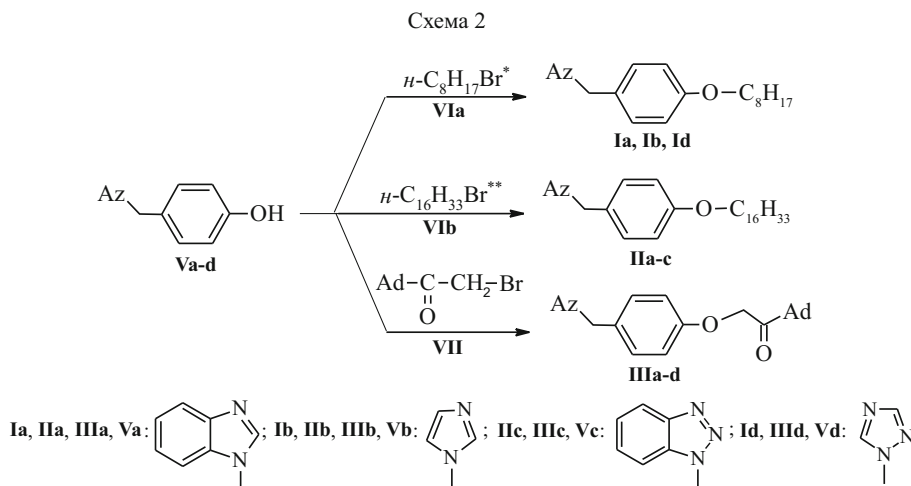
На следующем этапе было проведено *O*-алкилирование соединений **Va-d** различными алкилирующими агентами в присутствии соответствующего основания и растворителя. В результате взаимодействия 4-[(1H-азол-1-ил)метил]фенолов с *n*-октил- и *n*-гексадецилбромидами **VIa,b** в ДМФА или абсолютном метилэтилкетоне с использованием карбоната цезия были получены 1-(4-*n*-октилоксибензил)-1H-азолы **Ia,b,d** и 1-(4-*n*-гексадецилоксибензил)-1H-азолы **IIa-c** соответственно (схема 2).

Наличие характерных полос поглощения в ИК-спектрах в области 1243–1250 и 2849–2917  $\text{см}^{-1}$ , соответствующих валентным колебаниям простой эфирной группы и СН-связям *n*-октильного и *n*-гексадецильного фрагментов, и отсутствие колебаний связи ОН (2470–3125  $\text{см}^{-1}$ ) свидетельствует о полном протекании *O*-алкилирования соединений **Va-d**. В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах соединений **Ia,b,d** и **IIa-c** наблюдаются триплетные и мультиплетные сигналы, относящиеся к протонам *n*-октильной и *n*-гексадецильной групп в интервалах 0,89–0,91, 1,27–1,81 и

Таблица 2

### Физико-химические характеристики 4-[(1H-азол-1-ил)метил]фенолов (Va-d)

Соединение	$T_{\text{пл.}}$ , °С	Выход, %	ИК-спектр, $\nu_{\text{max}}$ , $\text{см}^{-1}$	$^1\text{H}$ ЯМР-спектр, $\delta$ , м.д.
<b>Va</b>	235–237	75	3095–2470 (ОН), 1615, 1595, 1517 (C=C, C=N)	5,35 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,70–6,72 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,16–7,18 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,20–7,30 (м, аром. 2H, 2CH=), 7,53–7,63 (м, аром. 2H, 2CH=), 8,37 (с, аром. H, CH=), 9,48 (с, 1H, OH)
<b>Vb</b>	205–207	78	3111–2490 (ОН), 1613, 1594, 1510 (C=C, C=N)	5,02 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,71–6,73 (д, аром. 2H, 2CH=), 6,87 (д, аром. H, CH=), 7,10–7,12 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,12 (д, аром. H, CH=), 7,68 (с, аром. H, CH=), 9,47 (с, 1H, OH)
<b>Vc</b>	168–170	51	3125–2500 (ОН), 1620, 1602, 1515 (C=C, C=N)	5,82 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,70–6,72 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,18–7,20 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,37–7,52 (м, аром. 2H, 2CH=), 7,82–8,03 (м, аром. 2H, 2CH=), 9,49 (с, 1H, OH)
<b>Vd</b>	140–142	91	3106–2482 (ОН), 1613, 1596, 1517 (C=C, C=N)	5,27 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,73–6,75 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,14–7,16 (д, аром. 2H, 2CH=), 7,95 (с, аром. H, CH=), 8,56 (с, аром. H, CH=), 9,50 (с, 1H, OH)



3,90 – 3,97 м.д. соответственно. Отсутствие синглетного сигнала протона гидроксильной группы в области 9,47 – 9,50 м. д. также подтверждает образование простой эфирной связи в 1-(4-алкилоксибензил)-1H-азолах.

O-Алкилирование 4-[(1H-азол-1-ил)метил]фенолов **Va-d** (адамантил-1)бромметилкетонам (**VII**) в присутствии карбоната калия в ДМФА или безводном ацетоне привело к получению 1-(адамантил-1)-2-[4-(1H-азол-1-илметил)фенокси]этанонов **IIIa-d** с выходами 44 – 79 % (схема 2). В ИК-спектрах соединений **IIIa-d** полосы поглощения в области 1240 – 1245, 1707 – 1714 и 2902 – 2908 см<sup>-1</sup> соответствуют валентным колебаниям простой эфирной связи, карбонильной группы и C-H-связям адамантана. В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах этих соединений обнаруживаются сигналы протонов метиленовой группы адамантоилметильного фрагмента в интервале 4,77 – 4,78 м.д., протонов адамантила при 1,71 – 2,07 м.д. и отсутствует синглет, со-

ответствующий протону фенольного гидроксила в области 9,47 – 9,50 м.д. соответственно.

По результатам проведенных исследований установлено, что соединения под лабораторными шифрами **IIa-c**, **IIIb** и **IIId** проявляют антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты по показателю максимальной амплитуды (табл. 3). При этом вышеуказанные соединения, за исключением **IIIc**, статистически значимо увеличивали лаг-период (“реакцию высвобождения тромбоцитов”) в отличие от ацетилсалициловой кислоты. Аналогичный эффект проявляли и соединения **Ia** и **IIIc**, незначительно уступающие препарату сравнения по уровню максимальной амплитуды. Все исследуемые соединения, за исключением соединения **IIIa**, эффективнее ацетилсалициловой кислоты сокращали скорость агрегации тромбоцитов.

Следует отметить, что все соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 1,6 – 10,4 % по

Таблица 3

**Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и коагуляционного звена гемостаза, Me (0,25 – 0,75)**

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	АПТВ, % к контролю
<b>Ia</b>	+ 20,1 (18,7 – 24,4) <sup>#</sup>	- 7,9 (7,5 – 8,7) <sup>*,#</sup>	- 13,4 (11,7 – 14,3) <sup>*,#</sup>	- 12,4 (10,4 – 15,4) <sup>*,##</sup>	+ 3,8 (3,4 – 5,2) <sup>†</sup>
<b>Ib</b>	- 3,2 (2,5 – 4,1)	- 1,2 (0,8 – 1,5) <sup>##</sup>	- 32,4 (30,6 – 35,3) <sup>*,##</sup>	+ 13,5 (11,7 – 15,6) <sup>*</sup>	+ 5,3 (4,9 – 7,2) <sup>*,†</sup>
<b>Id</b>	- 4,5 (3,7 – 5,9) <sup>#</sup>	- 7,4 (6,5 – 9,3) <sup>*,#</sup>	- 38,5 (35,9 – 40,5) <sup>*,##</sup>	+ 13,4 (11,5 – 14,2) <sup>*</sup>	+ 8,2 (7,5 – 10,2) <sup>*,†</sup>
<b>IIa</b>	+ 10,4 (8,3 – 12,3) <sup>*,#</sup>	- 16,7 (14,6 – 20,3) <sup>*</sup>	- 11,2 (10,5 – 14,5) <sup>*,##</sup>	- 16,5 (14,5 – 20,5) <sup>*,##</sup>	+ 8,3 (6,7 – 10,4) <sup>*,†</sup>
<b>IIb</b>	+ 7,5 (4,9 – 9,3) <sup>*,#</sup>	- 11,6 (8,7 – 12,8) <sup>*</sup>	- 27,1 (24,5 – 31,4) <sup>*,##</sup>	- 22,5 (20,3 – 24,5) <sup>*,##</sup>	+ 10,4 (7,5 – 11,5) <sup>*,†</sup>
<b>IIc</b>	- 4,2 (3,5 – 6,3) <sup>#</sup>	- 13,5 (12,7 – 15,4) <sup>*</sup>	- 12,7 (11,4 – 14,7) <sup>*,#</sup>	- 23,4 (21,2 – 25,5) <sup>*,##</sup>	+ 9,3 (8,4 – 11,3) <sup>*,†</sup>
<b>IIIa</b>	- 10,4 (8,6 – 11,1) <sup>*,#</sup>	- 4,5 (3,2 – 6,5) <sup>*,#</sup>	+ 2,5 (2,1 – 3,9) <sup>##</sup>	- 9,6 (8,2 – 11,5) <sup>##</sup>	+ 3,6 (3,1 – 4,5) <sup>†</sup>
<b>IIIb</b>	+ 10,5 (8,5 – 14,5) <sup>*,#</sup>	- 15,6 (14,3 – 20,5) <sup>*</sup>	- 19,7 (17,4 – 22,3) <sup>*,##</sup>	- 10,5 (10,1 – 12,6) <sup>*,##</sup>	+ 2,8 (1,9 – 3,4) <sup>†</sup>
<b>IIIc</b>	+ 13,4 (11,5 – 14,3) <sup>*,#</sup>	- 8,5 (7,4 – 11,2) <sup>*,#</sup>	- 20,5 (18,3 – 23,4) <sup>*,#</sup>	- 8,5 (7,4 – 10,1) <sup>##</sup>	+ 1,6 (1,4 – 3,2) <sup>†</sup>
<b>IIId</b>	+ 7,4 (5,6 – 8,5) <sup>*,#</sup>	- 10,5 (9,6 – 11,1) <sup>*</sup>	- 14,8 (13,7 – 17,8) <sup>*,#</sup>	- 5,7 (4,5 – 6,8) <sup>##</sup>	+ 2,7 (1,8 – 4,1) <sup>†</sup>
Ацетилсалициловая кислота	- 2,1 (1,1 – 2,6)	- 13,7 (10,8 – 16,4) <sup>*</sup>	- 10,5 (7,6 – 12,3) <sup>*</sup>	+ 10,5 (8,7 – 13,4) <sup>*</sup>	+ 1,1 (0,5 – 1,9) <sup>†</sup>
Гепарин натрия	-	-	-	-	+ 20,3 (19,7 – 21,4) <sup>**</sup>

Примечание: Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры — для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,001$  — в сравнении с контролем; <sup>†</sup>  $p \leq 0,05$  — в сравнении с гепарином натрия; <sup>#</sup>  $p \leq 0,05$ , <sup>##</sup>  $p \leq 0,001$  — в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. “-” — нет данных.  $n = 6$ .

сравнению с контролем, и не влияли на концентрацию фибриногена и протромбиновое время. Выраженность эффекта изученных соединений значительно уступала эффекту гепарина, повышавшего АПТВ на 20,3 %.

Таким образом, выявлено, что среди впервые синтезированных соединений максимальная антиагрегационная активность в сочетании с максимальным удлинением латентного периода регистрировалось у 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона и 1-[4-(*n*-гексадецилокси)бензил]-1*H*-бензимидазола.

Таким образом, синтезированы и охарактеризованы новые 1-(4-алкилоксибензил)-1*H*-азолы и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этаноны, а их биологическая оценка в сравнении с ацетилсалициловой кислотой показала, что у ряда новых соединений выявлено удлинение латентного периода на модели коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (“реакция высвобождения тромбоцитов”) и сокращение скорости агрегации тромбоцитов *in vitro*. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейшего изучения механизмов действия новых 1-(4-алкилоксибензил)-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов и создания на их основе антитромботических препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Осянин, П. П. Пурьгин, З. П. Белоусова, *Химия и хим. технология*, **46**(6), 23 – 24 (2003).
2. Patent US 9101628; The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University (2015).
3. P. Cozzi, U. Branzoli, G. Carganico, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **26**(4), 423 – 433 (1991).
4. S.-W. Huang, H.-L. Kuo, M.-T. Hsu, et al., *Thromb. Haemost.*, **116**(8), 285 – 299 (2016).
5. M. Nakazawa, K. Iizuka, A. Ujiie, et al., *J. Pharm. Soc. Japan*, **114**(12), 911 – 933 (1994).
6. С. А. Тимофеева, С. С. Злотский, И. Б. Грудников, *Башкирский химический журнал*, **17**(3), 25 – 29 (2010).
7. A. J. Wojarski, M. J. Moczors, et al., *J. Bioorg. Med. Chem.*, **10**(5), 87 – 95 (2002).
8. J. J. Reyes., J. P. De la Cruz., J. Munoz-Marin, et al., *Eur. J. Nutr.*, **52**(2), 591 – 599 (2013).
9. В. А. Климова, *Основные микрометоды анализа органических соединений*, Химия, Москва (1975), сс. 51 – 56.
10. В. А. Осянин, Е. С. Селезнева, З. П. Белоусова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(9), 30 – 31 (2003); *Pharm. Chem. J.*, **37**(9), 482 – 484 (2003).
11. V. A. Osyunin, N. E. Sidorina, Y. N. Klimochkin, *Synth. Commun.*, **42**, 2639 – 2647 (2012).
12. G. V. R. Vorn, *J. Physiol.*, **162**, 67 – 68 (1962).
13. Д. А. Абаимов, Л. П. Спавронская, А. А. Шабалина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(1), 52 – 57 (2019); *Pharm. Chem. J.*, **53**(1), 65 – 70 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01957-6>.
14. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2013), Т. 1.
15. M. Wakselman., *Bull. Soc. Chim.*, **3**, 1179 – 1183 (1973).

Поступила 23.06.21

## SYNTHESIS, ANTI-AGGREGATION AND ANTICOAGULATION ACTIVITY OF NEW 1-(4-ALKYL-OXYBENZYL)-1*H*-AZOLES AND 1-(ADAMANTYL-1)-2-[4-(1*H*-AZOL-1-YL-METHYL)PHENOXY]ETHANONES

K. G. Gurevich<sup>1</sup>, A. L. Urakov<sup>2,\*</sup>, A. V. Basantsev<sup>3</sup>, T. A. Abzalilov<sup>4</sup>, I. I. Bashirov<sup>2</sup>, A. A. Danilin<sup>3</sup>, P. P. Purygin<sup>3</sup>, A. A. Golovanov<sup>5</sup>, K. A. Khayrzamanova<sup>4</sup>, and A. V. Samorodov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473 Russia

<sup>2</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurtia, 426034 Russia

<sup>3</sup> Samara National Research University, Samara, 443086 Russia

<sup>4</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, 450008 Russia

<sup>5</sup> Togliatti State University, Togliatti, 445020 Russia

\* e-mail: urakoval@live.ru

The development and optimization of methods for the production of alkyl esters of 4-[(1*H*-azol-1-yl)methyl]phenols makes it possible to expand the methodology of organic synthesis, which is extremely important for the creation of new structures with various types of biological activity, for example, anti-aggregant and anticoagulant properties. In the present work, O-alkylation of 4-[(1*H*-azol-1-yl)methyl]phenols was carried out with various alkylating agents – *n*-octyl bromide, *n*-hexadecyl bromide and (adamantyl-1)bromomethyl ketone. The newly obtained compounds were identified based on the data of elemental analysis, IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. Laboratory studies carried out with an isolated blood of healthy volunteer revealed compounds with anti-aggregant and anticoagulant properties.

**Keywords:** 4-[(1*H*-azol-1-yl)methyl]phenols; *n*-octyl bromide; *n*-hexadecyl bromide; (adamantyl-1)bromomethyl ketone; anti-aggregation activity; anticoagulant activity.