ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 1,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

М.А. Бруси́на, Е.Е. Яковлева, Д.Н. Николаев, Л.Б. Пиотровский

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-475

E-mail: mashasemen@gmail.com

Среди 1- и 2-монозамещенных имидазол-4,5-дикарбонových кислот (4,5-ИДК) известен целый ряд соединений, обладающих выраженным биологическим действием, в частности, влиянием на NMDAергическую передачу. В связи с этим представляет значительный интерес изучение ранее не исследованной биологической активности 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК, поскольку известно, что при взаимодействии производных 4,5-ИДК с NMDA-рецепторами важную роль играет их липофильность, обусловленная размером и положением радикала в имидазольном цикле. Разработка препаративного метода получения 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК окислением соответствующих бензимидазолов пероксидом водорода в контролируемых условиях позволила впервые получить соединения данного класса и исследовать их биологическую активность.

Изучение противопаркинсонической активности 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК показало, что противопаркинсоническое действие у ряда тестируемых веществ (ИЭМ-2247, ИЭМ-2258) было сопоставимо по большинству показателей или достоверно превосходило действие препарата сравнения – амантадина. На модели каталепсии у крыс для всех опытных групп установлено достоверное уменьшение проявлений каталепсии.

Исследование противосудорожного действия 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК на модели NMDA-индуцированных судорог, вызванных внутрижелудочковым введением NMDA у мышей, показало, что производные 4,5-ИДК проявляют противосудорожную активность различной степени выраженности. Значимый противосудорожный эффект установлен для соединения ИЭМ-2258, на фоне применения которого отсутствовали NMDA-индуцированные летальные исходы. Соединение ИЭМ-2248 в 100% случаев предотвращало летальные исходы и полностью защищало животных от развития судорог.

Таким образом, в ряду 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК обнаружены вещества, обладающие дозозависимой противопаркинсонической активностью и вещества, способные оказывать дозозависимое противосудорожное действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса.