

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТИЛ-(3*R*\*,4*S*\*)-4-АРИЛ-2-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[1,2-*a*]-ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2024 г. К. В. Подчезерцева<sup>1</sup>, Н. А. Бузмакова<sup>1</sup>, Т. М. Замараева<sup>1,\*</sup>,  
Н. В. Слепова<sup>1</sup>, М. В. Дмитриев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет,  
Пермь, 614068 Россия  
\*e-mail: tanyargfa@yandex.ru

Поступило в редакцию 25 декабря 2024 г.

После доработки 14 января 2025 г.

Принято к печати 15 января 2025 г.

Серия новых метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов получена трехкомпонентной конденсацией диметилмалоната с ароматическими альдегидами и 1*H*-бензимидазол-2-амином в метаноле в присутствии пиперидина. Структура полученных соединений установлена методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Изучена анальгетическая активность синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** диметилмалонат, ариальдегиды, 1*H*-бензимидазол-2-амин, пиперидин, трехкомпонентные реакции, анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X24110023, EDN: QXRXSO

## ВВЕДЕНИЕ

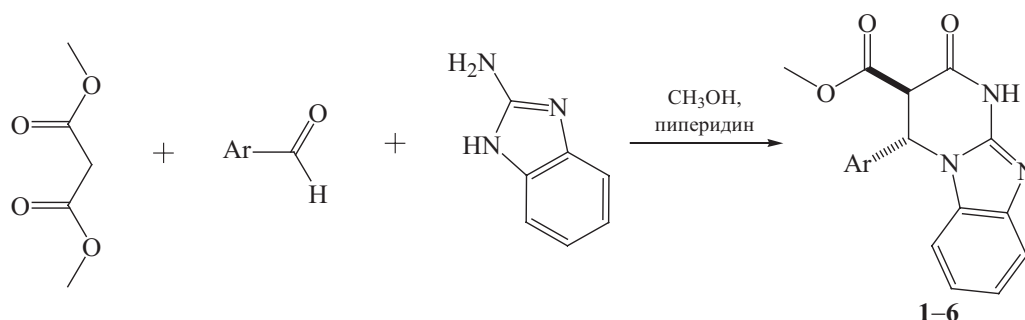
Замещенные пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы обладают практически значимыми фармакологическими свойствами [1], в частности они проявляют анальгетическое действие [2]. В литературе описан эффективный подход к синтезу функционализированных бензимидазолпиримидинов путем трехкомпонентной реакции 1*H*-бензимидазол-2-амин, ароматического альдегида и дикарбонильного соединения [1]. В качестве последнего успешно использовали ацетилацетон [3], эфиры [4–7] и амиды [6] ацетилуксусной кислоты, этилцианоацетат [1], а также малонитрил [3, 7–9]. Следует отметить, что поведение эфиров малоновой кислоты в данной реакции изучено недостаточно.

В предыдущем исследовании нами была продемонстрирована возможность формирования пиримидобензимидазольной системы на основе диэтилмалоната [10]. Принимая во внимание, что фрагмент малоната входит в структуру известных анальгетиков, таких как оксифенбутазон и фенилбутазол, синтез новых пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов на основе эфиров малоновой кислоты и оценка их анальгетического действия в рамках развития исследований по поиску соединений с анальгетической активностью является актуальной задачей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании с целью расширения круга возможных субстратов в ряду эфиров малоновой кислоты для синтеза пиримидо[1,2-*a*]бензимида-

Схема 1.



Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2), 4-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (6).

азолов в реакцию с ароматическим альдегидом и 2-аминобензимидазолом вовлечен диметилмалонат. Установлено, что реакция протекает в метаноле в присутствии пиперидина в качестве основания в течение 2 ч. Проведенные исследования позволили установить, что единственными продуктами в данных условиях являются метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]-пиримидин-3-карбоксилаты **1–6** (схема 1).

Соединения **1–6** представляют собой белые порошкообразные вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1–6**, помимо сигналов ароматических протонов и связанных с ними групп, наблюдаются сигналы химических сдвигов протонов фрагментов CH<sub>3</sub>OCO (3.65–3.68 м. д.) и NH (11.95–12.08 м. д.) в виде синглетов, а также дублетные сигналы групп C<sup>3</sup>H (4.06–4.35 м. д.,

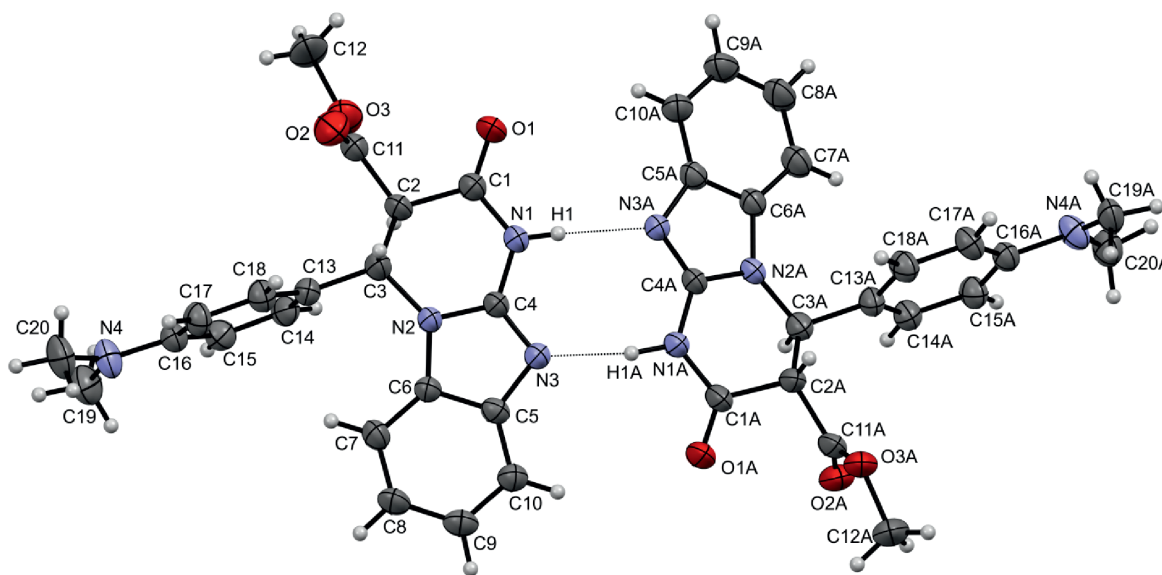


Рис. 1. Общий вид молекулы димера соединения **2** по данным РСА в представлении тепловыми эллипсоидами 30%-ной вероятности.

**Таблица 1.** Анальгетическая активность соединений **1–6**, определенная методом «уксусных корчей».

Соединение	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	<i>P</i> по сравнению с контролем
<b>1</b>	17.0±3.38	59.6	<0.001
<b>2</b>	18.0±6.62	57.2	<0.01
<b>3</b>	8.8±1.90 <sup>a</sup>	79.1	<0.001
<b>4</b>	3.6±0.88 <sup>a</sup>	91.4	<0.001
<b>5</b>	15.5±3.44	63.2	<0.001
<b>6</b>	16.2±7.03	61.6	<0.01
Метамизол натрия	16.5±2.53	60.8	<0.001
Контроль	42.1±3.00	–	–

<sup>a</sup> Различие статистически значимо по сравнению с метамизолом натрия.

14.0 Гц) и  $C^4H$  (5.93–6.33 м. д., 14.0 Гц). В спектрах ЯМР  $^{13}C$  полученных соединений, кроме сигналов углеродов ароматических колец и связанных с ними групп, проявляются сигналы химических сдвигов ядер атомов углеродов  $CNH_3OCO$  (51.9–53.3 м. д.),  $C^3H$  (54.7–55.8 м. д.),  $C^4H$  (54.8–56.2 м. д.),  $C=N$  (148.0–161.6 м. д.),  $CH_3OCO$  (164.1–165.5 м. д.),  $C^2=O$  (167.5–168.3 м. д.).

Пространственная структура соединения **2** установлена методом РСА. Монокристаллы соединения **2** получены медленной кристаллизацией из ацетонитрила. Полученные результаты РСА свидетельствуют о соответствии предложенной структуры (рис. 1).

Соединение **2** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с ацетонитрилом в соотношении 4:1 (рис. 1, молекула растворителя не изображена). Кристаллографически независимая часть элементарной ячейки состоит из молекулы ацетонитрила с заселенностью 0.5 и двух энантиомерных молекул **2** с конфигурацией атомов  $C^2$ ,  $C^{2A}$ ,  $C^3$  и  $C^{3A}$  – *R*, *S*, *S*, *R* соответственно. Независимые молекулы имеют близкую геометрию с *транс*-расположением арильного и метоксикарбонильного заместителей, находящихся в псевдоэкваториальных позициях. Независимые молекулы связаны попарно в димеры за счет межмолекулярных водородных связей  $N^1-H^1...N^{3A}$  и  $N^{1A}-H^{1A}...N^3$  (рис. 1).

Оценка анальгетического действия соединений **1–6** проведена методом «уксусных корчей». Результаты испытаний представлены в табл. 1. В результате экс-

перимента выявлено, что исследуемые соединения проявляют анальгетическое действие, обнаружено два соединения (**3**, **4**), анальгетическая активность которых статистически достоверно превышает эффект метамизола натрия.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, образование 4-арил-3-алкоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]-пиримидин-2(1*H*)-онов является общей тенденцией для эфиров малоновой кислоты в реакциях с ариальдегидами и 1*H*-бензимидазол-2-амином в присутствии основания. Обнаружено, что взаимодействие диметилмалоната с ароматическими альдегидами и 2-аминобензимидазолом в присутствии пиперидина при кипячении в метаноле в течение 2 ч протекает диастереоселективно с образованием метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов, проявляющих анальгетическое действие.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 и 100 МГц соответственно в  $DMCO-d_6$ . Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

**Рентгеноструктурный анализ.** Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором [ $MoK_\alpha$ -излучение, 295(2) К,

$\omega$ -сканирование с шагом  $1^\circ$ ]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [11]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [12] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [13] с графическим интерфейсом OLEX2 [14]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Соединение **2**: триклинная сингония, пространственная группа  $P-1$ ,  $4(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3) \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{N}$ ,  $M = 1498.65$ ,  $a = 10.1704(17) \text{ \AA}$ ,  $b = 13.666(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.775(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 84.871(15)^\circ$ ,  $\beta = 73.987(15)^\circ$ ,  $\gamma = 73.130(15)^\circ$ ,  $V = 1888.9(6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 1$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.318 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu = 0.091 \text{ мм}^{-1}$ . Окончательные параметры уточнения:  $R_1 = 0.0894$  [для 3316 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.2686$  (для всех 8802 независимых отражений,  $R_{\text{int}} = 0.0570$ ),  $S = 1.020$ . Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2405616).

**Метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-(4-бромфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (1)**. Смесь 1.14 мл (0.01 моль) диметилмалоната, 1.84 г (0.01 моль) 4-бромбензальдегида, 1.33 г (0.01 моль) 2-аминобензимидазола в 10 мл метанола в присутствии 1 мл (0.01 моль) пиперидина кипятили 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали горячим метанолом и сушили. Выход 2.48 г (62%), т. пл. 235–243°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.67 с (3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 4.35 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.16 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.95 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.03 т (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.13 т (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.16 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.46 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.62 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 12.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 53.4, 55.0, 55.1, 110.1, 117.8, 121.8, 122.5, 122.6, 129.1 (2C), 132.6, 132.7 (2C), 136.7, 141.5, 148.0, 164.0, 167.5. Найдено, %: C 54.27; H 3.61; N 10.29.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 54.02; H 3.53; N 10.50.

Соединения **2–6** получали аналогично.

**Метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-(4-диметиламинофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (2)**. В реакции использовали 4-диметиламинобензальдегид. Выход 1.93 г (53%), т. пл. 230–232°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.:

2.88 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ], 3.65 с (3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 4.28 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 5.93 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.71 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 6.80 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 6.97 т (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.04 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.09 т (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.45 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 12.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 40.3 (2C), 53.2, 55.6, 55.9, 110.4, 112.8 (2C), 117.7, 121.5, 122.2, 123.7, 127.8 (2C), 132.9, 141.7, 148.0, 151.0, 164.7, 167.8. Найдено, %: C 66.16; H 5.45; N 15.60.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 65.92; H 5.53; N 15.38.

**Метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-(4-диэтиламинофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (3)**. В реакции использовали 4-диэтиламинобензальдегид. Выход 1.57 г (40%), т. пл. 200–204°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.05 т [6H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  4.0 Гц], 3.30 к [4H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  4.0 Гц], 3.66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 4.24 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 5.94 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.63 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 6.92 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 6.98 т (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.01 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.10 т (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.44 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 12.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 12.8 (2C), 44.0 (2C), 53.3, 55.6, 55.7, 110.3, 112.0 (2C), 117.8, 121.5, 121.9, 122.2, 128.0 (2C), 132.9, 141.7, 148.0, 148.1, 164.7, 168.1. Найдено, %: C 67.10; H 6.11; N 14.09.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 67.33; H 6.16; N 14.28.

**Метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-(3-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (4)**. В реакции использовали 3-нитробензальдегид. Выход 2.85 г (78%), т. пл. 235–237°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.68 с (3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ), 4.30 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.33 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  4.0 Гц), 7.02 т (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.05 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.14 т (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.49 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.58 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.71 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.15 с (1H, ArH), 8.24 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 12.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 53.3, 54.7, 54.8, 109.6, 117.5, 121.4, 121.9, 122.3, 124.1, 129.4, 131.3, 133.3, 141.9, 145.2, 148.7, 152.6, 164.5, 167.9. Найдено, %: C 59.28; H 3.94; N 15.06.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 59.02; H 3.85; N 15.29.

**Метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (5)**. В реакции использовали 4-метоксибензальдегид. Выход 2.49 г (71%), т. пл. 223–229°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.65 с (3H,



CH<sub>3</sub>OCO), 3.75 с (1H, CH<sub>3</sub>O), 4.33 д (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 4.0 Гц), 6.03 д (1H, C<sup>4</sup>H, *J* 4.0 Гц), 6.81 д (1H, C<sup>9</sup>H, *J* 8.0 Гц), 6.94 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.01 т (1H, C<sup>8</sup>H, *J* 8.0 Гц), 7.10 т (1H, C<sup>7</sup>H, *J* 8.0 Гц), 7.18 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.45 д (1H, C<sup>6</sup>H, *J* 8.0 Гц), 12.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 53.3, 55.4, 55.5, 55.7, 110.3, 115.0 (2C), 117.7, 121.6, 122.3, 128.4 (2C), 129.0, 132.8, 141.6, 148.0, 160.0, 164.5, 167.7. Найдено, %: С 65.19; Н 4.81; N 12.17. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.95; Н 4.88; N 11.96.

**Метил-(3*R*\*,4*S*\*)-4-(2,4-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (6).** В реакции использовали 2,4-диметоксибензальдегид. Выход 2.82 г (74%), т. пл. 226–228°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.68 с (3H, CH<sub>3</sub>OCO), 3.74 с (3H, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 3.84 с [3H, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>], 4.06 д (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 4.0 Гц), 6.13 д (1H, C<sup>4</sup>H, *J* 4.0 Гц), 6.45 т (1H, C<sup>8</sup>H, *J* 8.0 Гц), 6.55 д (1H, C<sup>9</sup>H, *J* 8.0 Гц), 6.67 д (1H, C<sup>7</sup>H, *J* 8.0 Гц), 7.02 д (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.03 с (1H, ArH), 7.13 т (1H, C<sup>6</sup>H, *J* 8.0 Гц), 7.46 д (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 11.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 51.9, 53.5, 53.6, 55.8, 56.2, 99.7, 105.6, 109.8, 116.9, 117.8, 121.7, 122.3, 127.8, 132.6, 141.8, 148.2, 157.9, 161.6, 164.1, 168.1. Найдено, %: С 62.74; Н 5.09; N 10.80. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.99; Н 5.02; N 11.02.

Оценку анальгетической активности соединений **1–6** проводили методом специфической болевой реакции «уксусные корчи» [15] на белых нелинейных мышцах обоего пола массой 22–30 г. Группу лабораторных животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела. Количество животных, входивших в контрольную и опытную группы, составляло 6 шт. Болевую реакцию в тесте «уксусные корчи» вызывали внутрибрюшинным введением 0.75%-ной уксусной кислоты (из расчета 0.1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном растворе крахмала. В течение последующих 20 мин после инъекции уксусной кислоты подсчитывали количество корчей для каждого животного. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей в % по сравнению с контролем. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем 2%-ной крахмальной слизи. В качестве эталона сравнения использовали субстанцию метамизол натрия (АО

«Усолье-Сибирский химфармзавод») в дозе 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при *P* < 0.05 [16].

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Подчезерцева Карина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7473-5505>

Бузмакова Надежда Альбертовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>

Слепова Надежда Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным правовым актам РФ и международных организаций.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федотов В.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Мухин Е.М., Горбунов Е.Б., Чупахин О.Н. // ХГС. 2021. Т. 57. № 4. С. 383; Fedotov V.V., Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Mukhin E.M., Gorbunov E.B., Chupakhin O.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. N 4. P. 383. doi 10.1007/6034
2. Sondhi S.M., Rajvanshi S., Johar M., Bharti N., Azam A., Singh A.K. // Eur. J. Med. Chem. 2002. Vol. 37. N 10. P. 835. doi 10.1016/s0223-5234(02)01403-4.
3. Mardazad N., Khorshidi A., Shojaei A.F. // RSC Adv. 2021. Vol. 11. P. 12349. doi 10.1039/d1ra01005k
4. Tran P.H., Thi Bui T.-P., Bach Lam X.-Q., Thi Nguyen X.-T. // RSC Adv. 2018. Vol. 8. P. 36392. doi 10.1039/c8ra07256f
5. Kaur N., Kaur K., Raj T., Kaur G., Singh A., Aree T., Park S.-J., Kim T.-J., Singh N., Jang D.O. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. P. 332. doi 10.1016/j.tet.2014.11.039

6. Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю., Трефилова И.Н. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2004. Т. 47. Вып. 3. С. 149.
7. Abedini M., Shirini F., Mousapour M., Goli Jolodar O. // Res. Chem. Intermed. 2016. Vol. 42. P. 6221. doi 10.1007/s11164-016-2456-4
8. Risley V.A., Henry S., Kosyrikhina M.V., Manzanares M.R., Payan I., Downer C.D., Hellmann C.C., Van Slambrouck S., Frolova L.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 2. P. 185. doi 10.1007/1469
9. Chavan P., Salve A., Shelke R., Pansare D. // Lett. Appl. NanoBioSci. 2022. Vol. 11. N 1. P. 2996. doi 10.33263/LIANBS111.29963005
10. Подчезерцева К.В., Замараева Т.М., Слепова Н.В., Дмитриев М.В. // ЖОХ. 2024. Т. 94. № 6. С. 699. doi 10.31857/S0044460X24060034
11. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, 2022, Version 1.171.42.74a.
12. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
13. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
14. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журанлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
16. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 81.

## Synthesis, Structure, and Analgesic Activity of Methyl (3R\*,4S\*)-4-Aryl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylates

K. V. Podchezertseva<sup>1</sup>, N. A. Buzmakova<sup>1</sup>, T. M. Zamaraeva<sup>1,\*</sup>,  
N. V. Slepova<sup>1</sup>, and M. V. Dmitriev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

<sup>2</sup> Perm State National Research University, Perm, 614068 Russia

\*e-mail: tanyapgfa@yandex.ru

Received December 25, 2024; revised January 14, 2025; accepted January 15, 2025

A series of new methyl (3R\*,4S\*)-4-aryl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylates was obtained by three-component condensation of dimethyl malonate, aromatic aldehyde, and 1H-benzimidazole-2-amine in methanol in the presence of piperidine. The structure of the obtained compounds was determined by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis. The analgesic activity of the synthesized compounds was studied.

**Keywords:** dimethyl malonate, arylaldehydes, 1H-benzimidazole-2-amine, piperidine, three-component reactions, analgesic activity