

© Коллектив авторов, 2006

В. А. Анисимова<sup>1</sup>, А. А. Спасов<sup>2</sup>, В. А. Косолапов<sup>2</sup>, М. В. Черников<sup>2</sup>,  
А. Ю. Стуковина<sup>2</sup>, Л. В. Ельцова<sup>2</sup>, Н. П. Ларионов<sup>2</sup>, Р. Е. Либинзон<sup>3</sup>,  
О. Е. Ватолкина<sup>3</sup>

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 9-ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛ-2-ОКСИ(ДИОКСИ)ФЕНИЛИМИДАЗО- [1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛА

<sup>1</sup> НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета;

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет;

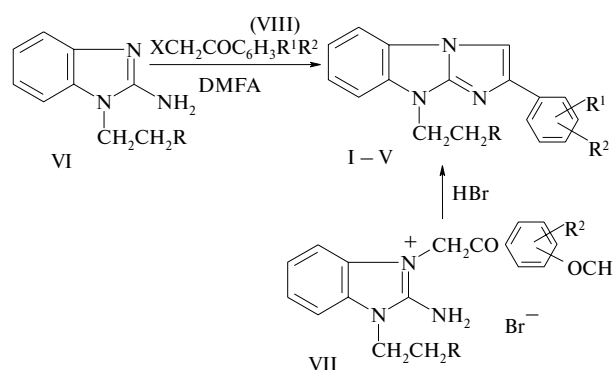
<sup>3</sup> НИИ по биологическим испытаниям химических соединений, Ст. Купавна, Московская обл.

Осуществлен синтез и изучена фармакологическая активность 2-окси(диокси)фенилзамещенных 9-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазолов. У ряда веществ выявлена выраженная антиоксидантная активность, подтвержденная на ряде патологических экспериментальных моделей на животных, мембраностабилизирующая, спазмолитическая, антиагрегантная, гемореологическая, антикальмодулиновая, противовоспалительная, гипотензивная активность, а также антагонистические свойства по отношению к серотониновым 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторам. Полученные данные подтверждают перспективность синтеза и поиска биологически активных соединений среди производных данного ряда.

Известно, что природные и синтетические фенолы проявляют антиоксидантные свойства [1–6]. С целью поиска антиоксидантных веществ, которые могли бы применяться при различных патологических процессах, сопровождающихся перекисным окислением липидов, синтезированы новые производные имидазо[1,2-а]бензимидазола (ИБ), содержащие фенольные заместители в положении 2 этого гетероцикла и изучена зависимость их биологической активности от строения. Ранее [7] при поиске новых иммуносупрессивных агентов взаимодействием 2-аминобензимидазола с 3-оксифенацилбромидом был получен в две стадии (кватернизацию проводили в MeOH, а циклизацию — в метоксизтанол) 2-(3-оксифенил)ИБ с выходом всего 11%. Однако это соединение не было протестировано из-за его высокой токсичности. В работе [8] была описана попытка получить 2-*n*-бензохинонил-замещенные ИБ, исходя из 9-алкил-2-(2,5-диметоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазолов, заключающаяся в первоначальном деметилировании этих соединений до 2,5-диоксифенилзамещенных и последующем их окислении. Но вследствие нерастворимости исходных гидробромидов 2-(2,5-диметоксифенил)ИБ в 48% HBr или в смеси HBr и ледяной AcOH подвергнуть их деметилированию не удалось. Попытки дезалкилировать эти соединения действием безводного AlCl<sub>3</sub> в бензоле или толуоле также не увенчались успехом — образуется смесь трудноразделимых веществ.

Нами исследована возможность синтеза соединений I–V как исходя из 2-аминобензимидазолов VI и оксифенацилгалогенидов, так и из бромидов 3-метокси(диметокси)фенацил-2-аминобензимидазолия VII. Введением фармакофорной диалкиламиноэтильной группировки в положение 1 исходных соединений VI, VII мы надеемся не только повысить их растворимость в реакционных средах, что должно было обеспечить протекание реак-

ций, но и усилить фармакологический эффект конечных соединений.



I–VII: а) R = NEt<sub>2</sub>, б) R = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, в) R = N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)O, г) R = NMe<sub>2</sub>;

I: R<sup>1</sup> = 4-OH, R<sup>2</sup> = H; II: R<sup>1</sup> = 3-OH, R<sup>2</sup> = H; III: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = 3,4-(OH)<sub>2</sub>; IV: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = 2,4-(OH)<sub>2</sub>; V: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = 2,5-(OH)<sub>2</sub>; VII: R<sup>2</sup> = H, OMe.

Соединения I–V могут быть получены, исходя из аминов VI и оксифенацилгалогенидов (VIII), обычным путем в две стадии подобно [7, 9]. Проведение реакции между этими исходными в сухом ДМФА, освобожденном от аминов, позволяет совместить обе стадии и приводит непосредственно к циклическим производным I–V. Однако при использовании оксизамещенных фенацилгалогенидов эти соединения выделены с небольшими выходами (32–56%), так как реакция сопровождается сильным осмолением. Более удобный и продуктивный метод их получения состоит в циклизации и одновременном омылении метоксигрупп при кипячении в 48% HBr четвертичных солей VII, содержащих метокси(диметокси)фенацильные группы в положении 3 бензимидазольного ядра и описанных в работе [10]. Выходы конечных

окси(диокси)фенилзамещенных, полученных таким образом, составляют 82 – 98 %.

В ИК-спектрах разбавленных растворов оснований соединений I, II в  $\text{CHCl}_3$  кроме полос поглощения, характерных для имидазо[1,2-а]бензимидазольного кольца (1500, 1600, 1630  $\text{см}^{-1}$ ), присутствует полоса поглощения при 3600  $\text{см}^{-1}$ , которую можно отнести к поглощению свободной группы OH фенильного радикала. В вазелиновом масле поглощение этой группы проявляется в виде широкой полосы ассоциированных групп OH (область 3200 – 3400  $\text{см}^{-1}$ ). В солях соединений I – V полоса поглощения группы C=N проявляется при 1660 – 1670  $\text{см}^{-1}$ , а иммониевое поглощение — в виде широкой полосы в области 2400 – 2700  $\text{см}^{-1}$ , группы OH поглощают в области 3150 – 3500  $\text{см}^{-1}$ .

### Экспериментальная химическая часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (элюент-хлороформ, проявление парами йода во влажной камере). ИК-спектры сняты на приборе “Specord-75-IR”. Спектры ПМР получены на спектрометре “Unity-300” с рабочей частотой 300 МГц. Характеристики целевых веществ приведены в табл. 1, при этом выходы конечных окси(диокси)фенилзамещенных I – V рассчитаны по результатам экспериментов, исходя из метокси(диметокси)фенацилзамещенных VII. Найденные величины элементных анализов соответствующим вычисленным.

Исходные бромкетоны синтезированы бромированием окси- и диоксиацетофенонов с помощью бромной меди в системе растворителей хлороформ – этил-ацетат [11, 12].  $\alpha$ -Хлор-3,4-диоксиацетофенон получен ацилированием пирокатехина хлорангидридом хлоруксусной кислоты [13].

**Дигидробромид 9-диэтиламиноэтил-2-(4-оксифенил)имидазо[1,2-а]-бензимидазола (IaB).** А. К теплому раствору 2,32 г (10 ммоль) 2-амино-1-диэтиламиноэтилбензимидазола в 25 мл ацетона прибавляют спиртовой раствор 2,15 г (10 ммоль) 4-оксифенацилброма, кипятят смесь 1 ч, растворители отгоняют досуха. К остатку прибавляют 100 мл 48 % HBr (т.кип. 128° С) и кипятят смесь 1 – 1,5 ч. Потемневшую реакционную массу охлаждают и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший бежевый осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Выход гидробромида (IaB) 2,85 г (56 %). После перекристаллизации из водного спирта с углем получают белые кристаллы с т.пл. 284 – 285° С (разл.). ИК-спектр (вазелиновое масло),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1510, 1530, 1600 (C=C), 1660 (C=N), 2600 – 2780 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 3150 – 3410 (OH). ПМР-спектр ( $\text{DMCO-d}_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,34 (т, 6H, 2Me), 3,38 (к, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3,72 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5,10 (т, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6,91 (д, 2H, 2',6'-H), 7,40 – 7,57 (дт, 2H, 6,7-H), 7,73 (д, 2H, 3',5'-H), 7,95 – 8,13 (дд, 2H, 5,8-H), 8,40 (с, 1H, 3-H), 9,2 – 9,9 широкая полоса H(Br).

**Основание Ia** выделяют, обрабатывая горячий насыщенный водный раствор дигидробромида IaB 22 % раствором аммиака до pH 8 – 9. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой. Выход количественный. Соединение растворимо при нагревании в спирте, хлороформе, ацетоне, кристаллизуется из этих растворителей.

ИК-спектр (разбавленный раствор в  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1500, 1600 (C=C), 1630 (C=N), 3600 (OH).

**Дигидрохлорид IaX.** К теплому раствору 1,05 г (3 ммоль) основания Ia в ацетоне прибавляют конц. HCl до pH 1 – 2. Сразу же выпадает с количественным выходом осадок дигидрохлорида, который отфильтровывают, промывают ацетоном, кристаллизуют из водного спирта и сушат при 105 – 110° С.

Б. Кипятят 4 г бромида 2-амино-1-диэтиламиноэтил-3-(4-метоксифенацил)бензимидазолия, полученного при взаимодействии эквивалентных количеств (10 ммоль) амина VIa и 4-метоксифенацилброма в 25 мл ацетона [10], в 100 мл 48 % HBr 3 ч. Охлаждают, выпавший осадок дигидробромида IaB отфильтровывают, промывают ацетоном. Кристаллизуют и получают 4,2 г белоснежных шелковистых иголок, идентичных полученным по методике А.

**2-(4-Оксифенил)-9-пиперидиноэтилимидазо-[1,2-а]-бензимидазол (Ib).** Суспендируют 5,1 г (10 ммоль) дигидробромида Ib, полученного аналогично соединению IaB по методике Б, в 100 мл EtOH, суспензию нагревают до кипения и прибавляют к ней 22 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH 8 – 9. Из образовавшегося раствора сразу же начинают выпадать блестящие крупные кристаллы. Смесь кипятят 2 – 3 мин, разбавляют вдвое водой и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают спиртом, сушат при 105° С. Выход 3,6 г. ИК-спектр (разбавленный раствор в  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1503, 1600, 1628 (C=C, C=N), 3600 (OH). ПМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,42 (м, 2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 1,55 (м, 4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 2,56 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2,84 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,35 (т, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6,80 – 7,42 (м, 9H, аромат. протоны).

**Нитрат IbH** получен при подкислении раствора основания Ib в ацетоне раствором конц.  $\text{HNO}_3$  в этом же растворителе до pH 2 – 3.

**Сульфат IbC** выделен при действии на горячий раствор основания Ib в спирте разбавленным ацетоновым раствором  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до достижения pH 2 – 3.

**Цитрат IbD** синтезируют, смешивая горячие спиртовые растворы эквимольных количеств основания Ib и лимонной кислоты. Раствор упаривают до 1/3 объёма, охлаждают и разбавляют сухим эфиром. Осадок отфильтровывают, очищают переосаждением из спирта эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

**9-Морфолино-2-(4-оксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазол (Iv).** Кипятят 2,46 г (10 ммоль) 2-амино-1-морфолиноэтилбензимидазола и 2,15 г (10 ммоль) 4-оксифенацилброма в 10 мл ДМФА, освобожденного от аминов и воды, 1 ч. Реакционный раствор охлаждают, выливают в 50 мл воды, подщелачивают 22 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Выпавший маслянистый осадок отделяют, обрабатывают холодной водой, закристаллизовавшееся основание Iv отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из спирта. Выход 1,88 г (52 %). ИК-спектр (вазелиновое масло),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1500, 1600, 1605 (C=C, C=N), 3200 – 3350 (OH). ПМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2,48 (т, 4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 2,78 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,56 (т, 4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 4,26 (т, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6,85 – 7,45 (м, 9H, аромат. протоны).

**Дигидрохлорид IvX.** Суспензию 1,81 г (5 ммоль) полученного основания Iv в 10 мл спирта нагревают до кипения и подкисляют 20 % раствором HCl в 2-пропанол.

9-Диалкиламиноэтил-2-окси(диокси)фенилимидазо[1,2-а]бензи-  
имидазолы (I – V) и их водорастворимые соли

Соеди- нение	Выход, %	Т пл., °С (разл.) (растворитель для перекристал- лизации)	Брутто-формула
IaБ	94,6	284 – 285 (80 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · 2HBr
Ia	97,1	195 – 196 (CHCl <sub>3</sub> )	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O
IaX	93,5	266 – 268 (90 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · 2HCl
IбБ	98,2	298 – 299 (H <sub>2</sub> O)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · 2HBr
Iб	95,6	214 (EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O
IбX	97,7	285 – 286 (80 % EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · 2HCl
IбH	85,3	266 – 267 (90 % EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · 2HNO <sub>3</sub>
IбC	93,6	272 – 273 (H <sub>2</sub> O)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
IбЦ	87,0	185 – 190** (EtOH – Et <sub>2</sub> O)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>
Iв	90,4	228 – 229 (EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
IвX	80,5	276 – 277 (70 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl
IвБ	91,8	261 (80 % EtOH)	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O · 2HBr
IIaБ	82,0	287 – 288 (70 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · 2HBr
IIбБ	87,4	278 – 279 (60 % EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O · 2HBr
IIвБ	89,5	275 – 276 (50 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr
IIIa	92,0	115 – 116 (MeCN)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
IIIaH	90,5	198 – 199 (75 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HNO <sub>3</sub>
IIIaX	88,5	276 – 278 (80 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl
IIIбБ	92,9	297 – 298 (50 % EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr
IIIб	97,3	156 – 158 (MeCN)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
IIIбH	94,6	215 – 216 (80 % EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HNO <sub>3</sub>
IIIбX	93,8	293 – 294 (50 % EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl
IIIвБ	97,5	293 (30 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · 2HBr
IVaБ	89,7	250 – 251 (EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 2H <sub>2</sub> O
IVбБ	85,0	272 (EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 2H <sub>2</sub> O
IVвБ	92,5	222 – 223 (EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · 2HBr · 2H <sub>2</sub> O
VaБ	87,0	258 (EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 2H <sub>2</sub> O
VбБ	85,2	279 (60 % EtOH)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 2H <sub>2</sub> O
VвБ	88,4	271 – 272 (50 % EtOH)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · 2HBr · 2H <sub>2</sub> O

\* Буквы обозначают: X — гидрохлорид, Б — гидробромид, H — нитрат, C — сульфат, Ц — цитрат; \*\* Соль не имеет четкой т.пл. При определении её образец начинает постепенно декарбоксилироваться с 95 – 97 °С, а заканчивается разложение при указанной выше температуре

Образуется раствор, из которого сразу же начинает выпадать белый осадок соли. После охлаждения осадок (1,75 г) отфильтровывают, промывают спиртом и ацетоном, а затем кристаллизуют из водного этанола. ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3,45 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,74 (т, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3,95 (м, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 5,2 (т, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6,92 (д, 2H, 2',6'-H), 7,43 – 7,58 (дт, 2H, 6,7-H), 7,8 (д, 2H, 3',5'-H), 7,96 – 8,05 (дд, 2H, 5,8-H), 8,4 (с, 1H, 3-H).

**Дигидрохлорид 2-(3,4-диоксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензиимидазола (IIIaX).** Кипятят 4 г (8 ммоль) бромида 2-амино-3-(3,4-диметоксифенил)-1-диэтиламиноэтилбензиимидазолия [10] в 160 мл конц. HBr 6 – 8 ч, при этом по мере кипения из образовавшегося первоначально раствора выпадает осадок. После охлаждения его отфильтровывают, промывают ацетоном и подсушивают на воздухе. Затем растворяют в 150 мл воды при слабом нагревании и раствор подщелачивают 22 % NH<sub>4</sub>OH до pH 9. Выделившийся белый или слегка сиреневатый осадок трициклического основания IIIa отфильтровывают, промывают водой, небольшим количеством охлажденного спирта и сушат в вакуум-эксикаторе, защищенном от света. Вещество неустойчиво: на свету и воздухе, а также при нагревании оно становится ярко-сиреневым. При определении температуры плавления оно с 101 – 103° С начинает темнеть, окончательно разлагаясь при 115 – 116° С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>: 1510, 1590, 1610 (C=C, C=N), 3200 – 3350 (широкая полоса ассоциированных групп OH).

Суспензию 1,09 (3 ммоль) полученного основания в 20 мл спирта подкисляют конц. HCl, затем нагревают, прибавляя по каплям воду до полного растворения осадка, и оставляют кристаллизаться при комнатной температуре. Выпавшие белоснежные мелкие иглы отфильтровывают, промывают спиртом и ацетоном. Выход 1,16 г. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>: 1510, 1530, 1600 (C=C), 1660 (C=N), 2600 – 2780 (N<sup>+</sup>H), 3100 – 3450 (OH). ПМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub> + CCl<sub>4</sub>), δ, м.д.: 1,32 (т, 6H, 2Me<sub>2</sub>), 3,38 (к, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,68 (т, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,15 (т, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6,88 (д, 1H, 5'-H), 7,23 (несимметр. д, 2H, 2',6'-H), 7,4 – 7,6 (дт, 2H, 6,7-H), 8,07 – 8,22 (дд, 2H, 5,8-H), 8,41 (с, 1H, 3-H).

По аналогичным методикам получены и другие окси(диокси)фенилимидазо[1,2-а]бензиимидазолы I – V.

### Экспериментальная фармакологическая часть

Антиоксидантное действие соединений определяли *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени согласно [14]. О скорости окисления судили по накоплению малонового диальдегида, определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты. Процесс окисления липидов характеризовали величиной индукции *t*, за которую принимали время в минутах, необходимое для повышения оптической плотности ТБК-положительных продуктов до 0,1. Активность веществ оценивали в баллах — десятичный логарифм обратной величины вещества (М/л), вызывающий антиоксидантный эффект. Для наиболее активных веществ (6 и 7 баллов) методом регрессионного анализа рассчитывали минимальную эффективную концентрацию (МЭК, М/л),

удлиняющую время индукции в два раза. Действие веществ сравнивали с активностью дибунола.

О радиозащитном действии судили по способности соединений повышать устойчивость эритроцитов крыс к перекисному гемолизу согласно [15]. За единицу действия соединений принимали минимальную эффективную концентрацию (МЭК), удлиняющую время 50 % гемолиза в два раза. Препаратом сравнения служил радиопротектор мексамин.

Влияние на агрегацию тромбоцитов кроликов определяли *in vitro* по методу [16]. Агрегацию индуцировали АДФ в концентрации 5 мкМ. Об активности веществ судили по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в %). Для наиболее активных соединений рассчитывали ЭК<sub>50</sub> — концентрацию в молях, в которой вещество ингибирует агрегацию тромбоцитов на 50 %. В качестве препарата сравнения изучалась ацетилсалициловая кислота.

## Фармакологические свойства 9-диалкиламиноэтил-2-окси(диокси)фенилимидазо[1,2-а]бензимидазолов

Шифр соединения	Антиоксидантная активность			Антиаритмическая активность по влиянию на возбудимость предсердий, МЭК, М	Антиагрегантная активность ЭК <sub>50</sub> , М/л	Кальций-антагонистическая активность по влиянию на гиперкалиевую контрактуру вены, ЭК <sub>50</sub> , М	Радиозащитная активность, МЭК, М	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
	балл	МЭК, М	Спазмолитическая активность ЭК <sub>50</sub> , М					
IaБ	6	$2,0 \times 10^{-6}$	...	$2,1 \times 10^{-4}$	...	...	$6,3 \times 10^{-5}$	465,0
IaX	6	$2,0 \times 10^{-6}$	...	$7,2 \times 10^{-5}$	...	...	...	133,0
IбX	6	$3,1 \times 10^{-6}$	...	$5,7 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-4}$	...	$4,5 \times 10^{-5}$	196,0
IвX	6	$6,3 \times 10^{-6}$	...	...	$2,4 \times 10^{-4}$	...	...	598,0
IгБ	6	$1,25 \times 10^{-6}$	...	$8,17 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-4}$	...	...	64,0
IIaБ	6	$3,9 \times 10^{-6}$	...	$2,9 \times 10^{-5}$	...	...	...	...
IIбБ	6	$2,8 \times 10^{-6}$	...	$4,8 \times 10^{-5}$	...	...	...	...
IIвБ	6	$2,15 \times 10^{-6}$	...	$5,8 \times 10^{-4}$	$4,2 \times 10^{-4}$	...	...	1000,0
IIIaH	6	$1,0 \times 10^{-6}$	$1,52 \times 10^{-5}$	$> 2,6 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-4}$	...	316,0
IIIaX	6	$1,0 \times 10^{-6}$	$1,01 \times 10^{-5}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-4}$	$7,0 \times 10^{-5}$	...	282,0
IIIбБ	6	$1,02 \times 10^{-6}$	$1,4 \times 10^{-5}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	$3,5 \times 10^{-4}$	$> 1,0 \times 10^{-4}$	...	235,0
IIIбH	6	$1,4 \times 10^{-6}$	$2,2 \times 10^{-5}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	$4,3 \times 10^{-4}$	...	...	366,8
IIIбX	6	$1,0 \times 10^{-6}$	$2,9 \times 10^{-5}$	$5,7 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-5}$	...	489,9
IIIвБ	6	$2,5 \times 10^{-6}$	...	$> 1,0 \times 10^{-3}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	...	...	143,0
IVaБ	6	$3,9 \times 10^{-6}$	...	$> 1,0 \times 10^{-3}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	...	-	...
IVбБ	6	$4,0 \times 10^{-6}$	...	$2,9 \times 10^{-4}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	...	-	182,0
IVвБ	6	$2,7 \times 10^{-6}$	...	$2,3 \times 10^{-4}$	...	...	-	143,0
VaБ	6	$3,1 \times 10^{-6}$	...	$5,9 \times 10^{-4}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	...	$1,0 \times 10^{-4}$	132,0
VбБ	6	$3,1 \times 10^{-6}$	...	$5,2 \times 10^{-4}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	...	...	123,0
VвБ	6	$3,2 \times 10^{-6}$	...	$5,8 \times 10^{-4}$	$> 1,0 \times 10^{-3}$	...	-	121,0
Дибунол	6	$3,0 \times 10^{-6}$	...	...	$1,30 \times 10^{-3}$	...	...	490,0
Дибазол	...	...	$1,0 \times 10^{-4}$	...	...	...	...	310,0
Папаверин	...	...	$8,9 \times 10^{-6}$	...	...	...	...	...
Хинидин	...	...	...	$3,1 \times 10^{-4}$	...	...	...	210,0
Этмозин	...	...	...	$3,9 \times 10^{-5}$	...	...	...	131,0
Ацетилсалициловая кислота	...	...	...	...	$4,4 \times 10^{-3}$	...	...	310,0
Циннаризин	...	...	...	...	...	$1,8 \times 10^{-5}$	...	...
Дилтиазем	...	...	...	...	...	$1,8 \times 10^{-6}$	...	...
Мексамин	...	...	...	...	...	...	$3,1 \times 10^{-3}$	...

Кальций-антагонистическую активность определяли по методу [17] на изолированной портальной вене крысы, помещённой в камеру с перфузирующим раствором Кребса-Генселейта, через который постоянно пропускали газовую смесь, состоящую из 95 % кислорода и 5 % углекислого газа. Сокращения изолированного сосуда измеряли в изометрическом режиме при нагрузке в 1 г с помощью механотронной лампы 6MX2Б. Регистрацию сокращения вены производили на быстродействующем самопишущем приборе НЗ38-4Н. Об активности кальциевых каналов судили по развиваемому изолированным сосудом изометрическому напряжению в ответ на гиперкалиевую деполяризацию (добавление раствора КС1 в конечной концентрации 60 мМ). Изучаемые вещества добавляли в раствор Кребса-Генселейта в возрастающих концентрациях в течение 30 мин перед регистрацией гиперкалиевой контрактуры. О способности веществ блокировать кальциевые каналы судили по уменьшению ими контрактуры на основе графика зависимости величины гиперкалиевой контрактуры от дозы

исследуемого вещества. Препаратами сравнения были циннаризин и дилтиазем.

О влиянии веществ на желудочную секрецию судили по изменению объёма желудочного сока, содержанию соляной кислоты и пепсина при 7-часовом лигировании привратника желудка [18] в опытах на белых беспородных крысах массой 210 – 240 г. Изучаемые соединения и препарат сравнения омепразол и циметидин вводили внутривенно в дозе 30 мг/кг на 1 % растворе карбоксиметилцеллюлозы. Содержание соляной кислоты в желудочном соке определяли титрованием 0,1 Н раствором КОН до pH 9,0. Активность пепсина определяли согласно [19] с использованием в качестве субстрата альбумина. Изучение показателей секреции желудочного сока выражали в % к контролю.

Спазмолитическое действие исследовали согласно [20] на изолированном отрезке тонкого кишечника крысы, который помещали в аэрируемый раствор Тироде при 37 °С. Сокращения препарата фиксировали с помощью техники Ugo Basile (Италия). Спазм кишечника вызывали хлористым барием в концентрации  $2 \times 10^{-4}$  г/мл.

Спазмолитическую активность определяли по величине ЭК<sub>50</sub> — концентрация вещества (М), при которой спазм подавляется на 50 %. Препаратами сравнения служили дибазол и папаверин.

Антиаритмические свойства соединений определяли по их влиянию на возбудимость миокарда [21]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в раствор Локка при температуре 25 °С и оксигенации. Об активности судили по минимальной эффективной концентрации (МЭК) веществ, препятствующей навязанному ритму (3 Гц, длительность импульса 0,5 мс и напряжение тока, в 2 раза превышающее пороговую величину; электростимулятор ЭСЛ-2) в 15-секундном интервале времени. Активность веществ сравнивали с действием хинидина и этмозина.

Влияние на устойчивость миокарда к гипоксии изучали на изолированных спонтанно сокращающихся предсердиях крыс по методу [22]. Кислород из питательного раствора Кребса-Хенселейта вытесняли газообразным азотом, перфузируемым с постоянной скоростью 36 ± 1,5 мл/мин. О действии веществ судили по увеличению длительности сокращений препарата предсердий до 50 % амплитуды (Δt<sub>50</sub>) и по выполненной работе (P<sub>исп</sub><sup>50</sup>) по отношению к контролю, сравнивая эти эффекты с таковыми нохлазина и интенкордина.

Влияние веществ на физическую работоспособность в тесте плавание до предела изучали на предварительно отобранных с помощью тестирующей нагрузки мышак-самцах. В эксперимент брали животных, не проявивших в предварительном тесте (плавание в течение 15 мин с грузом 5 % от массы тела) явных признаков утомления. Физическую работоспособность животных определяли в плавательном тесте по методу [23]. Плавание животных осуществлялось в сосуде диаметром 1,5 м, заполненном водой (Т 28 – 32 °С) до уровня 60 см. Груз отягощения составлял 5 % от массы тела животных. Показателем физического утомления животного являлось его нахождение под водой свыше 10 с. Эффективность веществ оценивали по увеличению длительности плавания опытных групп животных по сравнению с контрольными группами.

Гипотензивное действие исследовали в острых опытах на белых крысах массой 160 – 220 г. С этой целью наркотизированным (этаминал натрия, 50 мг/кг, внутривенно) животным в яремную вену вводили водные растворы веществ, артериальное давление измеряли через сонную артерию ртутным манометром в течение одного часа. В качестве показателя гипотензивного дейст-

вия соединений рассчитывали величину ЕД<sub>20</sub> — дозу, в которой соединение на 30 – 60-й минутах опыта снижало артериальное давление на 20 %. Препаратами сравнения служили дибазол и апрессин.

Изучение антагонистических свойств по отношению к серотониновым 5-НТ<sub>2</sub> и пуриновым Р2У<sub>1</sub>-рецепторам проводили в условиях *in vitro*, используя метод малоуглового светорассеяния для регистрации активации тромбоцитов кролика [24] в солевой среде следующего состава: 140 mM NaCl, 10 mM Трис-НСl, 5 mM ЭДТА (рН = 7,8). Индуктор активации — селективный агонист 5-НТ<sub>2</sub> рецепторов — α-метил-5-гидрокситриптамиин (ICN Biomedicals, США) в концентрации 10<sup>-6</sup> М и неселективный агонист Р2У-рецепторов — АДФ (Sigma, США) в концентрации 70 нМ. Препараты сравнения: селективный 5-НТ<sub>2</sub> антагонист — кетансерин (Sigma, США) и неселективный антагонист Р2У-рецепторов — Basilen Blue (Sigma, США). Регистрацию малоуглового рассеяния проводили на приборе “Лайт-скан” (“Люмекс”, Россия) датчиком с угловыми координатами 10 градусов. Все вещества исследовали в концентрации 10<sup>-7</sup> М при использовании в качестве активатора α-метил-5-гидрокситриптамиина и 10<sup>-6</sup> М при использовании АДФ. Длительность инкубации — 2 мин.

Изучение антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторам было проведено на изолированных атропинизированных (10<sup>-6</sup> М) предсердиях морских свинок [26]. Применяли раствор Кребса (состав в ммоль/л: NaCl 118,0; KCl 4,70; CaCl<sub>2</sub> 2,52; MgSO<sub>4</sub> 1,64; NaHCO<sub>3</sub> 24,88; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,18; глюкоза 5,55), термостатируемый при 32 °С при постоянной оксигенации. Использовали селективный 5-НТ<sub>3</sub>-агонист 1-фенилбигуанид (ICN Biomedicals, США), препарат сравнения — селективный 5-НТ<sub>3</sub> антагонист — MDL-72222 (ICN Biomedicals, США). Величину 5-НТ<sub>3</sub> антисеротониновой активности оценивали по изменению степени выраженности положительного хронотропного эффекта, вызванного 1-фенилбигуанидом. Все вещества исследовали в концентрации 10<sup>-6</sup> М. Длительность инкубации исследуемых веществ составляла 2 мин.

Влияние веществ на устойчивость организма к токсическому действию адреналина изучали в опытах на мышак массой 16 – 21 г согласно [27]. Для расчета адренонегативной эффективности соединений использовали по-

Т а б л и ц а 3  
Влияние солей соединений Ia, б на физическую работоспособность мышак в тесте плавания с грузом

Соединение	Доза, мг/кг	Эффект, % к контролю
IaБ	1,0	23,0
IaX	1,0	153,0
IбX	1,0	162,0
IбH	1,0	123,0
IбC	1,0	61,0
IбЦ	1,0	126
Дибазол	1,0	61,0

Т а б л и ц а 4  
Адренонегативное действие соединений I, III в опытах на мышак

Соединение	Максимальный эффект Р <sub>м</sub> , усл. ед.	+ЕД <sub>50</sub> , мг/кг	Тотальная адренонегативная активность — Ф, усл. ед.
IaБ	1,0	3,6	> 2,04
IaX	1,0	1,1	2,74
IбX	1,0	10,0	> 1,47
Iб	1,0	18,3	> 1,58
IбБ	1,0	25,7	> 1,06
IIIaX	1,0	18,0	0,93
IIIбБ	0	-	-
IIIбX	0,6	74,0	0,29
Анаприлин	1,0	6,3	1,55

казатель тотальной эффективности ( $\Phi$ ), рассчитываемый по [28] по формуле:

$$\Phi = P_m \times (\lg \text{ЛД}_{50} - \lg \text{ЭД}_{50}),$$

где  $P_m$  – максимальный эффект от 0 до 1,0 (от 0 до 100 %).

Взаимодействие веществ с  $\alpha$ -адренорецепторами проводили на полосках селезенки кошек *in vitro* при изотонической нагрузке 0,5 г по методу [27]. В качестве агониста  $\alpha$ -адренорецепторов использовали норадrenalина гидротартрат в конечной концентрации  $1,5 \times 10^{-5}$  М. Сокращение селезенки регистрировали с помощью тензометрической техники [22].

В качестве препарата сравнения был использован  $\alpha$ -адреноблокатор дибенамин.  $\beta$ -Блокирующая активность изучалась на изолированном спонтанно сокращающемся правом предсердии кошек *in vitro* по методу [29]. Для стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов использовали адреналина гидрохлорид в возрастающих концентрациях от  $1 \times 10^{-5}$  до 3 мкг/мл. В качестве показателя возбуждения  $\beta$ -адренорецепторов использовали изменение числа сокращений предсердий, регистрируемых в изотоническом режиме (0,5 г) с помощью тензометрической техники [22]. Препаратом сравнения служил  $\beta$ -адреноблокатор анаприлин.

Для количественной характеристики  $\alpha$ -адреноблокирующей активности соединений определяли  $pA_2$  и  $pA_{10}$  по методу [30],  $\beta$ -адреноблокирующей активности —  $pA_2$  и  $pD_2$  по методу [29].

Антикальмодулиновое действие оценивали *in vitro* по влиянию кальмодулина на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ) цАМФ. В работе использовали кальмодулин, выделенный из мозга быка [31], препарат частично очищенной кальций-зависимой ФДЭ цАМФ [32]. Активность последней определяли по методу [33] и выражали в нМ АМФ/мг белка в 1 мин. За показатель действия кальмодулина принимали коэффициент стимуляции ФДЭ (отношение кальмодулин-стимулированной активности к базальной). Изучаемые вещества вводили в инкубационную среду в концентрации 100 мкМ. В качестве препарата сравнения с антикальмодулиновым действием использовали аминазин. Кроме того взаимодействие веществ с кальмодулином определяли по тесту [34] полумаксимального изменения интенсивности флуоресценции ( $K_{0,5}$ )  $Ca^{2+}$ -зависимого комплекса кальмодулина с флуоресцентным гидрофобным зондом 3,3'-дипропилтиокарбоцианин йодидом (diS-C<sub>3</sub>-5).

Действие соединений на ФДЭ цАМФ проводили на супернатантной фракции, полученной после центрифугирования 10 % гомогената коры головного мозга крыс

при 40000 об/мин в течение 40 мин [35] по изменению базальной активности ФДЭ цАМФ. Вещества исследовались в концентрации 100 мкМ. В качестве препарата сравнения был выбран теofilлин.

Острую суточную токсичность веществ при внутрибрюшинном введении определяли на белых беспородных мышцах массой 17–21 г. Величину  $\text{ЛД}_{50}$  рассчитывали графически. Данные статистически обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента [37].

## Результаты и их обсуждение

Установлено, что изученные 2-оксифенилзамещенные ИБ I–V оказывают выраженное ингибирующее действие на аскорбатзависимое перекисное окисление липидов (табл. 2). Наибольшую активность проявляют соли соединения с 3,4-диоксифенильным заместителем (IIIa, б), которые более чем в 2 раза превосходили по активности дибунол. Соединения, содержащие 4-(I) и 3-оксифенильные группы (II) или 2,4-(IV) и 2,5-диоксифенильные (V), как правило, по влиянию на процесс свободнорадикального окисления липидов уступают 3,4-диоксифенилимидазо[1,2-а]бензимидазолу, однако их активность в то же время была сравнима с активностью дибунола.

В тесте истощающих физических нагрузок (табл. 3), когда также происходит активация свободно-радикальных процессов, 4 из 6 изученных 4-оксифенилзамещенных (IaX, IbX, IbH, IbЦ) уменьшают утомляемость мышцей, повышая время плавания более чем в 2 раза по сравнению с контролем и превосходя по этому показателю дибазол более чем в 2 раза.

Соединения IIIaX, IIIbX оказывают умеренное адрено-негативное влияние (табл. 4), в то время как вещества IaB, IaX, Ib, IbX практически в 100 % случаев предотвращают гибель животных.

Соединения IaB и IbX обладают слабой  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокирующей активностью (табл. 5, 6). Изученные 3,4-диоксифенилзамещенные соединения III проявляют слабые кальций-антагонистические свойства (табл. 2).

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что вещества, содержащие оксифенильную группу, в большей степени подавляют возбудимость предсердий, чем соединения с диоксифенильным заместителем. Наиболее активные вещества (IaX, IbB, IIaB, IIbB) по силе действия несколько превосходят хинидин, а вещество IIaB — этmozин.

3,4-Диоксифенилзамещенные IIIa, б соединения проявляют спазмолитическое действие, более выраженное, чем у дибазола, но несколько уступают по активности папаверину (табл. 2).

По силе ингибирования базальной активности ФДЭ цАМФ только одно вещество 3-оксифенилзамещенный (IIbB) активнее теofilлина, а соединения, содержащие 3,4-диоксифенильный заместитель, либо повышают (IIIbH) или незначительно снижают (IIIaX, IIIbB, IIIaH, IIIbX) активность данного фермента (табл. 7).

Наиболее выраженное ингибирующее влияние на стимулирующий эффект кальмодулина в отношении активности ФДЭ цАМФ оказывают соединения II и III с 3,4-диоксифенильным заместителем (табл. 7). При этом наиболее активное соединение IIIbH по силе действия

Таблица 5  
 **$\alpha$ -Адреноблокирующая активность соединений Ia, б по влиянию на сокращения изолированной полоски селезенки кошек, вызванной норадrenalином**

Соединение	$pA_2$ по отношению к норадrenalину	$pA_{10}$ по отношению к норадrenalину	$pA_2 - pA_{10}$
IaB	4,9	3,95	0,95
IbX	5,05	4,35	0,7
Дибенамин	6,6	6,25	0,35

Таблица 6  
β-Адреноблокирующая активность соединений Ia, б по влиянию на положительный хронотропный эффект адреналина на изолированных предсердиях крысы.

Соединение	pA <sub>2</sub>	pD <sub>2</sub>	pA <sub>2</sub> – pD <sub>2</sub>
IaБ	5,7	4,2	1,5
IбХ	5,7	3,8	1,9
Анаприлин	7,1	4,8	2,3

уступает аминазину, а по связыванию с его активным центром оно близко к препарату сравнения.

По способности подавлять АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов (табл. 2) наибольшее действие проявляют вещества с 4-оксифенильным радикалом (IбХ, IвХ, IгБ), почти на порядок превосходящие по активности ацетилсалициловую кислоту. Практически отсутствует этот вид активности у 2,4- (IV) или 2,5-диоксифенилимидазо[1,2-а]бензимидазолов (V).

Соединения I и III повышают устойчивость миокарда к недостатку кислорода (табл. 8). При этом, несмотря на существенное увеличение работы изолированных предсердий в условиях регулируемого дефицита кислорода, исследуемые вещества увеличивали длительность работы, превосходя по эффекту нонахлазин.

В последние годы внимание привлекают противоязвенные эффекты бензимидазолов [38]. Ранее установлено сильное антисекреторное действие на слизистую желудка солей 2-фенил-9-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-а]-бензимидазолов [39, 40]. Из исследуемых веществ только соединение IбХ дозозависимо снижает секрецию слизистой желудка, превосходя по силе влияния омепразол и циметидин (табл. 9).

Диоксифенилимидазо[1,2-а]бензимидазолы III – V проявляют гипотензивные свойства (табл. 10). По силе гипотензивного действия (ED<sub>20</sub>) и условному терапевти-

Таблица 7  
Влияние соединений II, III (100 мкМ) на активность кальмодулина, фосфолипазы — цАМФ, кальмодулинзависимую ФДЭ цАМФ

Соединение	K <sub>0,5</sub> *, мкМ	Коэффициент стимуляции ФДЭ	Удельная активность ФДЭ цАМФ, нМ АМФ/мг белка/мин	
			Базальная активность	Кальмодулин-стимулированная активность
Контроль	–	5,7	0,35 ± 0,03	1,99 ± 0,03
ПбБ	–	2,2	0,23 ± 0,04	0,52 ± 0,03
ПвБ	140 – 150	5,4	0,14 ± 0,01	0,74 ± 0,02
Контроль	–	6,05	0,28 ± 0,03	1,69 ± 0,07
ШаН	–	3,90	0,25 ± 0,01	0,96 ± 0,05
ШаХ	–	2,68	0,17 ± 0,02	0,46 ± 0,07
ПбБ	–	2,19	0,21 ± 0,01	0,47 ± 0,09
ПбН	18	0,83	0,46 ± 0,02	0,38 ± 0,04
ПбХ	–	1,87	0,27 ± 0,01	0,50 ± 0,02
Аминазин	17	0,95	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,05
Теofilлин	–	–	0,16 ± 0,01	–

\* коэффициент полумаксимального вытеснения флуоресцентного красителя diS-C<sub>3</sub>(5) из кальций-зависимого комплекса с кальмодулином

Таблица 8  
Антигипоксическая активность соединений I, III по влиянию на работу изолированных предсердий крысы

Соединение	n	Концентрация, г/мл	Δt <sub>50</sub> , с	P <sub>50</sub> , усл. ед.
Контроль	14	–	1,9 ± 1,3	1,68
IaБ	3	2,5 × 10 <sup>-5</sup>	13,8 ± 7,1	2,97
IaХ	4	-/-	19,2 ± 11,4	2,84
IбБ	3	-/-	42,0 ± 21,1	2,25
ШаХ	3	-/-	18,7 ± 3,9*	2,38
ПбХ	3	-/-	9,3 ± 6,1	1,89
Нонахлазин	4	1,25 × 10 <sup>-5</sup>	5,9 ± 15,7	2,10
Интенкордин	4	2,5 × 10 <sup>-5</sup>	26,3 ± 3,7*	2,28

\* p < 0,05 по сравнению с контролем

ческому индексу (ЛД<sub>50</sub>/ЕД<sub>20</sub>) наиболее эффективное соединение ПвБ превосходит дибазол и апрессин.

Как следует из данных, приведенных в табл. 11, соединения IaХ, IбХ, IвХ, ПвБ и VбБ демонстрируют умеренные 5-НТ<sub>2</sub> и 5-НТ<sub>3</sub>-антагонистические свойства.

Антипуринергическое действие у изученных веществ (IaХ, IбХ, IвХ, ПвБ и VбБ) слабо выражено (табл. 11).

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. Н. Запрометов, *Основы биохимии фенольных соединений*, Высшая школа, Москва (1974), сс. 208 – 212.
2. И. Б. Афанасьев, *Хим.-фарм. журн.*, **19**(1), 11 – 23 (1985).
3. *Фенольные соединения и их биологические функции*, Наука, Москва (1968).
4. Е. Б. Бурлакова, *Успехи химии*, **XLIV**(10), 1871 – 1886 (1975).
5. Н. М. Эмануэль, *Успехи химии*, **L**(9), 1721 – 1809 (1981).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ч. 1, 2, Медицина, Москва (1993).
7. T. Mase, H. Arima, K. Tomioka, et al., *J. Med. Chem.*, **29**(3), 386 – 394 (1986).
8. В. Комиссаров, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Ростов-на-Дону, РГУ (1975), сс. 29 – 30.
9. А. М. Симонов, А. А. Белоус, В. А. Анисимова, С. В. Ивановская, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(1), 7 – 10 (1969).
10. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(9), 26 – 32 (2005).
11. L. C. King and G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.*, **29**, 3459 (1964).

Таблица 9  
Влияние соединений I и III (при внутривенном введении в дозе 30 мг/кг) на объем желудочного сока, секрецию соляной кислоты и пепсина у крысы

Соединение	Доза, мг/кг	Объем желудочного сока, Δ %	Секреция HCl Δ %	Секреция пепсина, Δ %
IaБ	30,0	17,1 ± 12,0	20,0 ± 7,7	–100,0*
IбХ	30,0	–87,0 ± 5,1*	–89,4 ± 8,0	–85,0 ± 2,8*
	10,0	–41,0 ± 16,8	54,2 ± 14,3*	–99,2 ± 0,6*
	3,0	–7,6 ± 7,6	–42,6 ± 9,4*	–95,8 ± 7,9
ПбН	30,0	11,1 ± 6,1	29,7 ± 14,7	143,2 ± 91,7
ПбХ	30,0	35,7 ± 12,4	–33,5 ± 14,0	–31,3 ± 18,3
Омепразол	30,0	–15,1 ± 9,2	–44,3 ± 12,2	–41,3 ± 4,5*
Циметидин	30,0	–23,0 ± 8,8	–32,0 ± 10,2	–56,5 ± 0,4*

\* p < 0,05 по сравнению с контролем

Таблица 10

## Гипотензивное действие соединений II – V

Соединение	ЕД <sub>20</sub> , мг/кг	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	ЛД <sub>50</sub> /ЕД <sub>20</sub>
IIaБ	15,0	...	...
IIбБ	> 50,0	...	...
IIвБ	33,1	> 1000	> 30,0
IIIбБ	10,9	235,0	21,5
IIIвБ	0,13	143,0	1100
IVaБ	0,5	...	...
IVбБ	0,8	182,0	227,5
IVвБ	5,8	143,0	1100
VaБ	3,7	132,0	35,6
VбБ	3,2	123,0	38,4
VвБ	2,8	121,0	43,2
Дибазол	22,1	310,0	14,0
Апрессин	4,0	80,0	20,0

Таблица 11

## Антисеротониновая и антипуринергическая активность соединений I, III, V

Соединение	Δ % ингибирования		
	5-HT <sub>2</sub> рецепторы (10 <sup>-7</sup> М)	5-HT <sub>3</sub> <i>in vitro</i> рецепторы (10 <sup>-6</sup> М)	P2Y <sub>1</sub> рецепторы (10 <sup>-6</sup> М)
IaX	—35,3*	—42,3*	0
IбX	—37,9*	—37,5*	—6,6
IвX	—27,1	—6,3	—13,0
IIIвБ	—37,3*	—36,3*	—6,2
VбБ	—47,9*	—42,3*	—15,7
Кетансерин	—81,4*	—	—
MDL-72222	—	—35,2*	—
Basilen Blue	—	—	—21,5*

\*  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем

- C. J. Sharpe and R. S. Shadbolt, *J. Med. Chem.*, **14**(10), 977 – 982 (1971).
- М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков, *Синтетические химико-фармацевтические препараты*, Медицина, Москва (1971), с. 54.
- В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, *Биоантиокислители*, Т. 52, Наука, Москва (1975), сс. 73 – 78.
- J. J. Brekhman, V. G. Golotin and V. A. Gonenko, *Comp. Biochem. Physiol.*, **58**(1A), 115 – 117 (1977).
- G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
- K. Golenhofen, N. Hermstein and E. Lammel, *Microvasc. Res.*, **5**, 73 – 80 (1973).
- H. Shay, S. A. Komarov, S. S. Fels, et al., *Gastroenterology*, **5**, 43 – 61 (1945).
- M. L. Anson, *J. Gen. Physiol.*, **22**, 79 – 89 (1938).
- Я. И. Хаджай, Г. В. Оболенцева, А. П. Прокопенко, *Фармакол. и токсикол.*, **29**, 156 – 160 (1966).
- Я. И. Зайдлер, *Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических состояний*, Ч. 3, Медицина, Москва (1967), с. 46.
- А. А. Спасов, *Бюл. экп. биол. мед.*, № 1, 110 – 112 (1988).
- М. Л. Рылова, *Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте*, Ленинград (1964).
- Э. Ф. Деркачев, И. В. Миндукшев, А. И. Кривченко, А. А. Крашенников, Патент РФ 2108579; *Бюл. изобрет.*, № 10 (II), 298 (1998).
- М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиовская и др., *Эксп. клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
- H. Nishio, A. Fujii and Y. Nakata, *Behav. Brain Res.*, **73**(1 – 2), 301 – 304 (1996).
- А. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Наука, Москва (2000), сс. 67 – 69.
- П. З. Лившиц, В. Б. Прозоровский, *Фармакол. и токсикол.*, **35**(2), 250 – 253 (1972).
- Ю. Г. Бобков, Д. М. Кадырова, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(3), 312 – 315 (1968).
- И. В. Комиссаров, *Механизмы химической чувствительности синаптических мембран*, Наукова думка, Киев (1986).
- R. Gopalokrishna and W. V. Anderson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **104**, 830 – 836 (1982).
- W. J. Thomson, W. L. Terasaki, P. J. V. L. Epstein and S. J. Strada, *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, **10**, 69 (1979).
- R. L. Kinkaid, V. C. Manganicilo and M. Voughan, *J. Biol. Chem.*, **256**, 11345 – 11350 (1981).
- С. Н. Орлов, Н. И. Покудин, Г. Г. Рязский, Г. М. Кравцов, *М. Биохимия*, **49**, 51 – 59 (1984).
- О. Е. Ватолкина, Р. Е. Либинзон, *Хим.-фарм. журн.*, **18**(2), 152 – 153 (1984).
- Р. Е. Либинзон, Т. Г. Щеколдина, О. Е. Ватолкина и др., *Вопр. мед. химии*, **23**(4), 526 – 530 (1977).
- А. И. Венчиков, В. А. Венчиков, *Основные приёмы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии*, Медицина, Москва (1974), с. 152.
- W. B. Im, D. P. Blakeman and J. P. Davis, *Biochem. Biophysiol. Res. Commun.*, **126**(1), 78 – 82 (1985).
- А. А. Спасов, Г. В. Ковалев, П. А. Бакумов и др., *Фармакол. и токсикол.*, **53**(4), 30 – 33 (1990).
- Г. В. Ковалёв, А. А. Спасов, В. А. Анисимова и др., Патент РФ 2058142; *Бюл. изобрет.*, № 11 (1996).

Поступила 29.06.05

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 9-DIALKYLAMINOALKYL-2-OXY(DIOXY)PHENYLIMIDAZO[1,2-A]BENZIMIDAZOLES

V. A. Anisimova<sup>1</sup>, A. A. Spasov<sup>2</sup>, V. A. Kosolapov<sup>2</sup>, M. V. Chernikov<sup>2</sup>, A. J. Stukovina<sup>2</sup>, L. V. El'tsova<sup>2</sup>, N. P. Larionov<sup>2</sup>, R. E. Libinon<sup>3</sup>, and O. E. Vatulkina<sup>3</sup><sup>1</sup> Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Rostov State University, Rostov-on-Don, Russia;<sup>2</sup> Volgograd State Medical Academy, Volgograd, Russia;<sup>3</sup> All-Russia Scientific Center for Safety Testing of Biologically Active Substances, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Staraya Kupavna, Moscow oblast, Russia

A series of 9-dialkylaminoethyl-2-oxy(dioxy)phenylimidazo[1,2-a]benzimidazoles have been synthesized and their pharmacological properties have been studied. Some compounds exhibit pronounced antioxidant activity confirmed on experimental pathological models in animals, as well as membranotropic, spasmolytic, antiaggregant, hemorheological, anticalmoduline, antiulcer and hypotensive action. It is established that some substances showed the properties of serotonin 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. The results confirm good prospects for the synthesis and screening of biologically active of substances within derivatives of this series.