© Коллектив авторов, 2010

В. А. Анисимова[1], *А. А. Спасов*[2, 3, 4], *И. Е. Толпыгин*[1], *В. И. Минкин*[1], *М. В. Черников*[2, 4], *Д. С. Яковлев*[2, 4], *А. Ю. Стуковина*[2, 4], *И. И. Горягин*[2, 4], *О. Ю. Гречко*[2], *Н. В. Кириллова*[2], *В. А. Косолапов*[2, 3], *Е. В. Тибирькова*[2, 3], *О. А. Салазникова*[2], *Л. В. Науменко*[2], *Н. А. Гурова*[2]

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 9-R-2-ГАЛОГЕНФЕНИЛИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

[1] НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия;
[2] Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;
[3] НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;
[4] Волгоградский научный центр РАМН и Администрации Волгоградской области, Волгоград, Россия

На основании описанной ранее зависимости структура — эффект производных имидазобензимидазола с высокой гемореологической активностью были синтезированы новые соединения — 9-R-2-галогенфенилзамещенные имидазо[1,2-*a*]бензимидазола. В качестве C_2-заместителя выступали фтор-, хлор-, дихлор- и бромфенильные радикалы. Все соединения исследованы *in vitro* на различные виды фармакологической активности, характерные для данного класса соединений, включая гемореологическую, антиагрегантную, антиаритмическую, антиоксидантную, 5-HT_2-, 5-HT_3-, $P2Y_1$- и H_1-антагонистическую, к-опиоидную-агонистическую.

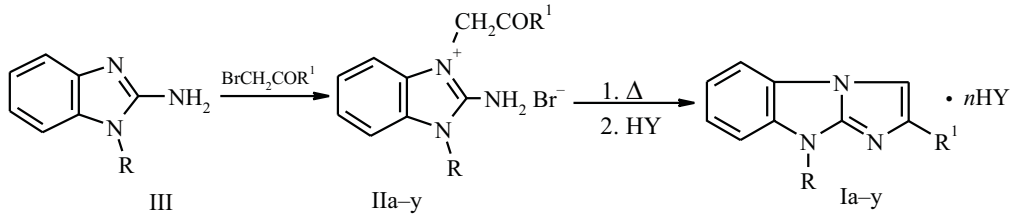
Ключевые слова: имидазо[1,2-*a*]бензимидазол, гемореологическая активность, антиагрегантная активность, антиоксидантная активность, антиаритмическая активность, 5-HT_2-антагонистическая активность, 5-HT_3-антагонистическая активность, к-опиоидная активность, $P2Y_1$-антагонистическая активность, H_1-антагонистическая активность.

Среди производных трициклических бензимидазольных систем есть немало соединений, проявляющих различные виды фармакологической активности. Так, известно, что некоторые производные имидазо[1,2-*a*]бензимидазола обладают антиагрегантной активностью по отношению к тромбоцитам [1, 2], проявляют антиоксидантное [3, 4], мембранотропное действие и способны вступать в специфические рецепторные взаимодействия [5 – 7].

При исследовании влияния 120 новых производных трициклических бензимидазольных систем на реологические свойства крови было показано [8], что наиболее активными оказались 2,9-дизамещенные имидазо[1,2-*a*]бензимидазола. При этом эффект в значительной степени определяется наличием фенильного заместителя в положении 2. Введение атома галогена в фенильное ядро приводит к усилению эффекта в отличие от гидрокси- или метоксигрупп. Диэтиламино-, пирролидино- и пиперидиноэтильные заместители в положении 9 трицикла также способствуют проявлению высокой гемореологической активности. А присутствие морфолиноэтильного радикала в этом положении приводит к инверсии эффекта. При исключении данного радикала из молекулы трицикла и гидрировании внешнего имидазольного кольца до имидазолинового происходит резкое снижение активности. В отличие от 2,9-дизамещенных имидазобензимидазолов, аналогичные 1,2-дизамещенные не проявляют гемореологической активности.

С учетом выявленных закономерностей нами синтезированы новые 9-R-2-галогенфенилзамещенные этого трицикла (Ia – y), которые содержат атомы фтора, хлора, брома в фенильном кольце, и изучено их влияние на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. При этом, принимая во внимание возможность участия пуринергических механизмов в развитии антиагрегантного действия, все соединения также исследованы на антагонистическую активность по отношению к пуринергическим $P2Y_1$-рецепторам. Высокая π-электронная избыточность этой трициклической системы [9], влияние имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов на процессы перекисного окисления, мембранотропное и специфическое рецепторное действие явились предпосылками для исследования антиоксидантной, антиаритмической активности, а также специфического 5-HT_2-, 5-HT_3-, H_1-антагонистического и к(каппа)-опиоидного агонистического действия.

Синтез соединений I проводится по стандартной схеме [10, 11] и заключается во взаимодействии 1-R-2-аминобензимидазолов (III) с Bz-галогензамещёнными фенацилбромидами, дальнейшей циклизации промежуточно образующихся бромидов 1-R-замещенных 3-галогенфенацил-2–аминобензимидазолия (II) до 2-галогенфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазо-



III IIа–у Iа–у

I — III: R=$(CH_2)_2NMe_2$ (а – г), $(CH_2)_2NEt_2$ (д – и), $(CH_2)_2N(CH_2)_4$ (к), $(CH_2)_2N(CH_2)_5$ (л – н), $(CH_2)_2N(CH_2CH_2)_2O$ (о – р), Me (с), *n*-Bu (т), CH_2Ph (у); R^1 = C_6H_4Cl-4 (а, е, м, п), C_6H_4Br-4 (д, л, о), C_6H_4F-4 (г, и, с – у), $C_6H_3Cl_2$ – 3,4 (б, в, ж, з, к, н, р); Y=Cl (а, в – ж, и – у), NO_3 (б, з); *n* = 2 (а – р), 1 (с – у)

лов и переводе полученных трициклических оснований в водорастворимые соли I.

Строение всех синтезированных соединений доказано элементным анализом, ИК- и ЯМР ^{1}H спектрами (табл. 1 – 3). В ИК-спектрах солей II, снятых в вазелиновом масле, имеются полосы поглощения карбонильной группы в области 1700 – 1710 $см^{-1}$, а также 2 полосы валентных колебаний первичной аминогруппы в области 3150 – 3350 $см^{-1}$, что указывает на существование этих соединений в кристаллическом состоянии в виде солей 2-аминобензимидазолия. В спектрах ЯМР ^{1}H этих солей наблюдаются двухпротонные синглетные сигналы (δ 6,0 – 6,2), которые соответствуют поглощению метиленовых протонов ароилметильных радикалов. Сигналы протонов аминогруппы (2H) проявляются с виде узких синглетов с δ 8,5 – 9,5. Приведенные сигналы отсутствуют в спектрах трициклических оснований I (табл. 3).

Экспериментальная химическая часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al_2O_3 (элюент — хлороформ, проявление парами йода во влажной камере). ИК-спектры сняты на приборе “Specord-75-IR”. Спектры ЯМР ^{1}H получены на спектрометре “Varian XL-300” с рабочей частотой 300 МГц. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

Таблица 1

Бромиды 1-замещенных–3-галогенфенацил-2-аминобензимидазолов

Соединение	Т. пл., °С (разл)	Выход, %	Брутто-формула
IIа	197 – 199	88,6	$C_{19}H_{22}BrClN_4O$
IIб	187 – 188	93,2	$C_{19}H_{21}BrCl_2N_4O$
IIг	207 – 208	81,0	$C_{19}H_{22}FCl_2N_4O$
IIд	224	94,5	$C_{21}H_{26}Br_2N_4O$
IIе	196 – 198	90,3	$C_{21}H_{26}BrClN_4O$
IIж	190	95,0	$C_{21}H_{25}BrCl_2N_4O$
IIи	188 – 189	91,8	$C_{21}H_{26}BrFN_4O$
IIк	186 – 187	86,5	$C_{21}H_{23}BrCl_2N_4O$
IIл	204	96,0	$C_{22}H_{26}Br_2N_4O$
IIм	194 – 195	95,8	$C_{22}H_{26}BrClN_4O$
IIн	190 – 191	89,8	$C_{22}H_{25}BrCl_2N_4O$
IIо	202 – 203	96,5	$C_{21}H_{24}Br_2N_4O_2$
IIп	193 – 194	95,8	$C_{21}H_{24}BrClN_4O_2$
IIр	201 – 202	93,8	$C_{21}H_{23}BrCl_2N_4O_2$
IIс	319 – 320	97,5	$C_{16}H_{15}BrFN_3O$
IIт	231 – 232	96,1	$C_{19}H_{21}BrFN_3O$
IIу	293 – 295	95,0	$C_{22}H_{19}BrFN_3O$

Бромиды 1-R-2-амино-3-(4-галогенфенацил)бензимидазолия (IIа – у). В горячий раствор 10 ммоль амина III в ацетоне или ацетонитриле вносят 10 ммоль 4-галогенфенацилбромида. Смесь перемешивают до растворения последнего, нагревают до начала выпадения осадка четвертичной соли и оставляют стоять при комнатной температуре на 3 – 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Полученные соли, в основном, хроматографически чистые, и их вводят в реакции циклизации без дополнительной очистки.

Соли 9-R-2-галогенфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазола (Iа – у). А. Кипятят 5 ммоль бромида IIа – р в 100 мл воды до полного протекания реакции (3 – 5 ч, контроль — ТСХ). Затем раствор подщелачивают до pH 8 – 9 и выделившееся основание экстрагируют хлороформом. Экстракт пропускают через слой Al_2O_3, элюируя хлороформом. Остаток после испарения $CHCl_3$ из элюата растворяют в ацетоне и для синтеза гидрохлоридов раствор подкисляют конц. HCl или раствором HCl в 2-PrOH до pH 2 – 3. Динитраты Iб, з получают подкислением ацетонового раствора основания раствором азотной кислоты.

Б. Нагревают смесь 10 ммоль бромида IIс – у, 2 г мелкорастёртого Na_2CO_3, 100 мл EtOH и 20 мл H_2O до полного протекания реакции (15 – 20 ч). Затем спирт из реакционной массы упаривают, к остатку прибавляют 30 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Полученное основание очищают либо перекристаллизацией, либо хроматографически. Затем переводят в гидрохлорид с помощью конц. HCl.

Экспериментальная фармакологическая часть

О гемореологической активности судили по изменению вязкости крови кролика в условиях моделирования нарушений реологических свойств крови *in vitro* по [12], заключающегося в инкубировании крови при 42,5 °С в течение 60 мин. Производили стандартизацию образцов крови к единому гематокриту 45 у. е. Изучаемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 10 мкМ. В качестве препарата сравнения использован пентоксифиллин (Aventis, Германия). Измерение вязкости крови проводили на вис-

козиметре АКР-2 (Россия). Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по изменению индекса агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига 3 $с^{-1}$ к вязкости крови при 100 $с^{-1}$.

Влияние на агрегацию тромбоцитов кроликов определяли *in vitro* по [13]. Агрегацию индуцировали АДФ (Reanal, Венгрия) в концентрации 5 мкМ. Исследование проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230 LA (НПФ "Биола", Россия). Об активности веществ судили по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в %). В качестве препарата сравнения взята ацетилсалициловая кислота (Sigma, США).

Антиоксидантное действие соединений исследовали *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени крыс согласно [14]. О скорости окисления судили по накоплению малонового диальдегида, определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты. Активность веществ оценивали в баллах — десятичный логарифм обратной величины концентрации вещества (М), вызывающий антиоксидантный эффект. Действие веществ сравнивали с активностью дибунола (Merck, Германия).

Антагонистическую активность по отношению к серотониновым 5-HT_2-, пуриновым $P2Y_1$-рецепторам, а также агонистическую активность по отношению к к-опиоидным рецепторам изучали на модели активации тромбоцитов *in vitro* [15] методом малоуглового светорассеяния [16]. Исследование проводили на тромбоцитах кролика с использованием солевой среды следующего состава: 140 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl, 5 мМ ЭДТА (pH = 7,8). Для изучения 5-HT_2-антагонистического действия в качестве индуктора активации тромбоцитов использовали 5-гидрокситриптамин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ, для изучения $P2Y_1$-антагонистического действия — неселективный агонист P2Y-рецепторов — АДФ (Reanal, Венгрия) в концентрации 70 нМ. Каппа-агонистическую активность оценивали по степени активации тромбоцитов, индуцированной исследуемым веществом в концентрации 10 мкМ; для подтверждения специфичности опиоидного характера действия соединений проводили тесты с антагонистом опиоидных рецепторов — налтрексоном ФВ (ОАО "Московская фармацевтическая фабрика", Россия). На 5-HT_2- и $P2Y_1$-антагонистическую активность соединения исследовали в концентрации 0,1 мкМ. Для сравнения использованы вещества: селективный 5-HT_2-антагонист — кетансерин (Sigma, США), неселективный 5-HT_2-антагонист — ципрогептадин (ICN Biomedicals, США), неселективный антагонист P2Y-рецепторов — базиленовый синий (Sigma, США), селективный агонист к-опиоидных рецепторов U-50,488 (Sigma, США). Регистрацию малоуглового рассеяния проводили датчиком с угловыми координатами 10 градусов на приборе "Лайт-скан" (Люмекс, Россия). О величине антагонистической/агонистической активности веществ судили по изменению степени светорассеяния, вызванного активацией тромбоцитов (в %) по отношению к контрольному значению.

Изучение антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT_3 рецепторам *in vitro* проводили на изолированных атропинизированных (атропин 1 мкМ) предсердиях морских свинок по [17]. Предсердия помещали в раствор Кребса (состав в мМ:

Таблица 2

Соли 9-R-2-галогенфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов

Соединение	Т. пл., °С (разл.) (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %	Брутто-формула
Iа	263 – 264 (разл., CH_3CN)	84,4	$C_{19}H_{19}ClN_4 \cdot 2HCl$
Iб	163 – 164 (2-PrOH)	82,6	$C_{19}H_{18}Cl_2N_4 \cdot 2HNO_3$
Iв	235 (60 % EtOH)	92,0	$C_{19}H_{18}Cl_2N_4 \cdot 2HCl$
Iг	236 – 237 (EtOH)	73,3	$C_{19}H_{19}FN_4 \cdot 2HCl$
Iд	246 – 247 (EtOH)	97,0	$C_{21}H_{23}BrN_4 \cdot 2HCl$
Iе	232 – 233 (разл, EtOH)	87,3	$C_{21}H_{23}ClN_4 \cdot 2HCl$
Iж	254 – 256 (разл., EtOH)	83,4	$C_{21}H_{22}Cl_2N_4 \cdot 2HCl$
Iз	159 – 160 (2-PrOH)	93,4	$C_{21}H_{22}Cl_2N_4 \cdot 2HNO_3$
Iи	239 – 240 (2-PrOH–EtOH, 4:1)	78,3	$C_{21}H_{23}FN_4 \cdot 2HCl$
Iк	227 – 228 (CH_3CN)	78,6	$C_{21}H_{20}Cl_2N_4 \cdot 2HCl$
Iл	284 – 285 (H_2O)	90,0	$C_{22}H_{23}BrN_4 \cdot 2HCl$
Iм	285 – 286 (разл., 60% EtOH)	92,6	$C_{22}H_{23}ClN_4 \cdot 2HCl$
Iн	227 – 228 (EtOH)	74,7	$C_{22}H_{22}Cl_2N_4 \cdot 2HCl$
Iо	285 – 287 (50% EtOH)	93,5	$C_{21}H_{21}BrN_4O \cdot 2HCl$
Iп	263 – 264 (90% EtOH)	92,8	$C_{21}H_{21}ClN_4O \cdot 2HCl$
Iр	274 – 276 (70% EtOH)	89,3	$C_{21}H_{20}Cl_2N_4O \cdot 2HCl$
Iс	240 – 241 (EtOH–H_2O)	87,9	$C_{16}H_{12}FN_3 \cdot HCl$
Iт	234 – 235 (EtOH)	84,0	$C_{19}H_{18}FN_3 \cdot HCl$
Iу	248 – 250 (EtOH–H_2O)	92,8	$C_{22}H_{16}FN_3 \cdot HCl$

NaCl 118,0; KCl 4,70; $CaCl_2$ 2,52; $MgSO_4$ 1,64; $NaHCO_3$ 24,88; KH_2PO_4 1,18; глюкоза 5,55), термостатируемый при 32 °С при постоянной оксигенации. В качестве агониста серотониновых рецепторов использовали 5-гидрокситриптамин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ. Все вещества исследовали в концентрации 1 мкМ. В качестве препарата сравнения взят трописетрон (Sigma, США). Регистрацию фармакологического ответа производили изотоническим датчиком 7006 и самописцем Unirecord (Ugo Basile, Италия). Величину 5-HT_3 блокирующей активности оценивали по изменению степени выраженности положительного хронотропного эффекта, вызванного серотонином.

Об антиаритмических свойствах соединений судили по их влиянию на возбудимость миокарда [18]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса 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, напряжение тока — в 2 раза превышающее пороговую величину; электростимулятор ЭСЛ-2, Россия) в 15-секундном интервале времени. Активность веществ сравнивали с действием хинидина (Sigma, США) и этмозина (НИИ фармакологии РАМН, Россия).

Антигистаминовую (H_1-блокирующую) активность соединений определяли по [19] на изолированной подвздошной кишке морских свинок по степени блокады спазмогенного эффекта гистамина (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ. В эксперименте использовали физиологический раствор Тироде (состав в мМ: NaCl 136,9; KCl 2,68; $CaCl_2$ 1,80; $MgCl_2$ 1,05; $NaHCO_3$ 11,90; NaH_2PO_4 0,42; глюкоза 5,55) при постоянной температуре 37 °С и оксигенации. Вещества испытывали в концентрации 10 мкМ. В качестве препарата сравнения взят дифенгидрамин (Ферейн, Москва). Для регистрации сокращений использовали изотонический датчик 7006 и самописец Unirecord (Ugo Basile, Италия).

Данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что наибольшую гемореологическую активность проявляет 2-(3,4-дихлорфенил)-9-пирролидиноэтилзамещенное Iк, эффект которого практически в 2 раза превосходит таковой пентоксифиллина (табл. 4). При этом соединения, содержащие диэтил-

Таблица 3

Данные ЯМР ^{1}Н спектроскопии некоторых полученных соединений

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги протонов, δ, м.д.
Iа	DMSO-d_6-CCl_4	3,04 (с, 6Н, $N(CH_3)_2$), 3,75 (т, 2Н, CH_2), 5,18 (т, 2Н, CH_2), 7,25 (т, 2Н, 3′,5′-Н), 7,53 (дт, 2Н, 2′,6′-Н), 7,93 – 8,20 (м, 4Н, аром. Н), 8,61 (с, 1Н, 3-Н), 11,85 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iг	DMSO-d_6-CCl_4	2,96 (с, 6Н, $N(CH_3)_2$), 3,68 (т, 2Н, CH_2), 5,11 (т, 2Н, CH_2), 7,28 (т, 2Н, 3′,5′-Н), 7,49 (дт, 2Н, 2′,6′-Н), 7,91 – 8,17 (м, 4Н, аром. Н), 8,58 (с, 1Н, 3-Н), 11,52 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iд	DMSO-d_6-CCl_4	1,35 (т, 6Н, $2CH_3$), 3,32 (к, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,63 (т, 2Н, NCH_2), 5,14 (т, 2Н, NCH_2), 7,47 (дт, 2Н, 2′,6′-Н), 7,62 (д, 2Н, 3′,5′-Н), 7,85 – 8,24 (м, 4Н, аром. Н), 8,60 (с, 1Н, 3-Н), 11,77 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iе	DMSO-d_6-CCl_4	1,37 (т, 6Н, $2CH_3$), 3,31 (к, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,64 (т, 2Н, NCH_2), 5,17 (т, 2Н, NCH_2), 7,32 – 8,24 (м, 8Н, аром. Н), 8,60 (с, 1Н, 3-Н), 11,78(ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iж	DMSO-d_6-CCl_4	1,36 (т, 6Н, $2CH_3$), 3,33 (к, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,64 (т, 2Н, NCH_2), 5,17 (т, 2Н, NCH_2), 7,47 (дт, 2Н, 5′,6′-Н), 7,67 (д, 1Н, 2′-Н); 7,91 (к, 1Н, 8-Н), 8,10 (дд, 2Н, 6,7-Н), 8,25 (т, 1Н, 5-Н), 8,65 (с, 1Н, 3-Н), 11,98 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iи	DMSO-d_6-CCl_4	1,28 (т, 6Н, $2CH_3$), 3,32 (к, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,67 (т, 2Н, NCH_2), 5,04 (т, 2Н, NCH_2), 7,23 – 8,15 (м, 8Н, аром. Н), 8,55 (с, 1Н, 3-Н), 11,12 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iк	DMSO-d_6-CCl_4	2,14 (кв, 4Н, -$(CH_2)_2$-), 3,37 (т, 2Н, NCH_2), 3,68 (т, 2Н, NCH_2), 3,80 (т, 2Н, NCH_2), 5,15 (т, 2Н, NCH_2), 7,45 (дт, 2Н, 5′,6′-Н), 7,64 (д, 1Н, 2′-Н), 7,89 (к, 1Н, 8-Н), 8,12 (дд, 2Н, 6,7-Н), 8,28 (т, 1Н, 5-Н), 8,71 (с, 1Н, 3-Н), 12,03 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iл	DMSO-d_6-CCl_4	1,35 – 2,14 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 2,82 – 3,07 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,53 (т, 2Н, NCH_2), 5,17 (т, 2Н, NCH_2), 7,44 (дт, 2Н, 2′,6′-Н);7,60 (д, 2Н, 3′,5-Н); 7,81 – 8,19 (м, 4Н, аром. Н), 8,55 (с, 1Н, 3-Н), 11,84 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iм	DMSO-d_6-CCl_4	1,36 – 2,00 (м, 6Н, -$(CH_2)_3$-), 3,11 – 3,54 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,64 (т, 2Н, NCH_2), 4,97 (т, 2Н, NCH_2), 7,24 – 8,10 (м, 8Н, аром. Н), 8,50 (с, 1Н, 3-Н), 11,08 (ушир.с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iн	DMSO-d_6-CCl_4	1,30 – 1,98 (м, 6Н, -$(CH_2)_3$-), 2,85 – 3,45 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,62 (т, 2Н, NCH_2), 5,05 (т, 2Н, NCH_2), 7,40 (дт, 2Н, 5′,6′-Н), 7,65 – 7,98 (м, 4Н, аром. Н), 8,17 (с, 1Н, 8-Н), 8,52 (с, 1Н, 3-Н), 10,87 (ушир. с, 1Н, N^+H), H^+ в обмене
Iо	DMSO-d_6-CCl_4	3,20 – 3,60 (м, 4Н, $N(CH_2)_2$), 3,68 (т, 2Н, NCH_2), 3,97 (т, 4Н, $O(CH_2)_2$), 5,22 (т, 2Н, NCH_2), 7,35 – 8,24 (м, 8Н, аром. Н), 8,57 (с, 1Н, 3-Н), H^+ в обмене
Iр	DMSO-d_6-CCl_4	3,05 – 4,24 (м, 10Н, $N(CH_2)_3$+$O(CH_2)_2$), 4,98 (т, 2Н, NCH_2), 7,50 (дт, 2Н, 5′,6′-Н), 7,64 – 8,26 (м, 5Н, аром. Н), 8,76 (с, 1Н, 3-Н), H^+ в обмене
Iс	DMSO-d_6-CCl_4	4,06 (с, 3Н, CH_3), 7,33 (т, 2Н, 3′,5′-Н), 7,41 – 7,64 (м, 2Н, 2′,6′-Н), 7,73 – 8,11 (м, 4Н, аром. Н), 8,58 (с, 1Н, 3-Н), H^+ в обмене
Iт	DMSO-d_6-CCl_4	0,98 (т, 3Н, CH_3), 1,47 (секст, 2Н, CH_2), 1,91 (кв, 2Н, CH_2), 4,67 (т, 2Н, NCH_2), 7,26 (т, 2Н, 3′,5′-Н), 7,48 (дт, 2Н, 2′,6′-Н), 7,72 – 8,20 (м, 4Н, аром. Н), 8,60 (с, 1Н, 3-Н), H^+ в обмене
Iу	DMSO-d_6-CCl_4	5,78 (с, 2Н, CH_2), 7,21 – 8,13 (м, 13Н, аром. Н), 8,50 (с, 1Н, 3-Н), H^+ в обмене

аминоэтильные (Iд, Iж, Iи), диметиламиноэтильные (Iа, Iг) и пиперидиноэтильные (Iл, Iн) заместители в положении 9, оказывают несколько меньшее геморреологическое действие, однако его выраженность также была выше, чем у препарата сравнения. Кроме того, весьма интересным представляется тот факт, что, как и в предыдущем исследовании [8], соединения с морфолиноэтильным радикалом в положении 9 (Iо, Iп, Iр) полностью теряют способность оказывать антиагрегантный эффект и, напротив, способствуют эритроцитарной агрегации вне зависимости от вида галогенфенильного заместителя в положении 2.

На модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов наибольшую антиагрегантную активность проявляют соединения с 3,4-дихлорфенильным (Iн), 4-бромфенильным (Iд) и 4-хлорфенильным (Iо) заместителями в положении 2, превосходя действие ацетилсалициловой кислоты (табл. 4).

Практически все изучаемые соединения оказывают выраженное влияние на процессы аскорбат-зависимого ПОЛ (табл. 4). При этом уровень антиоксидантной активности исследованных 2-галогенфенилзамещенных имидазо[1,2-*а*]бензимидазолов (Iа – у) сопоставим с дибунолом, за исключением соединений Iа, Iв, Iд и Iн, существенно уступающим по активности препарату сравнения.

Установлено, что исследуемые соединения оказывают незначительное 5-HT_2-антагонистическое действие на модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов, за исключением 9-пиперидиноэтилзамещенных с 4-бромфенильным, 4-хлорфенильным и 3,4-дихлорфенильным радикалами в положении 2 (Iл, Iм и Iн), которые подавляют 5-HT_2-опосредованную активацию тромбоцитов на уровне препарата сравнения ципрогептадина и значительно уступают по активности кетансерину (табл. 5).

Для соли Iл характерно наличие высокого 5-HT_3-антагонистического действия, превосходящего трописетрон на модели ингибирования хронотропного эффекта серотонина (табл. 5). При этом замена пиперидиноэтильного заместителя на морфолиноэтильный (Iо) и диэтиламиноэтильный (Iд) приводит к понижению активности, а замена заместителя в положении 2 на 4-хлорфенил (Iа, Iе, Iм, Iп) или 3,4-дихлорфенил (Iв, Iж, Iн, Iр) вообще резко уменьшает 5-HT_3-блокирующий эффект.

У некоторых из исследованных имидазо[1,2-*а*]бензимидазолов выявлено к-опиоидное агонистическое действие (табл. 5). При этом наибольший эффект демонстрируют 2-(3,4-дихлорфенил)замещенные соединения Iж, Iк, Iн, не уступая по активности веществу сравнения U50,488.

Таблица 4

Антиагрегантная, антиоксидантная и антиаритмическая активность 9-R-2-галогенфенилимидазо[1,2-*а*]бензимидазолов

Соединение	Изменение индекса агрегации эритроцитов, Δ % ($M \pm m$)	Влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, Δ % ($M \pm m$)	Антиоксидантная активность, баллы	Антиаритмическая активность МЭК, моль/л
Iа	– 19,3 ± 2,6 *	– 29,7 ± 5,6*	5	$5 \cdot 10^{-4}$
Iб	– 6,8 ± 2,4	…	…	…
Iв	– 17,4 ± 2,4 *	…	5	$6 \cdot 10^{-5}$
Iг	– 30,5 ± 4,4 *	– 25,1 ± 3,2 *	6	$6 \cdot 10^{-5}$
Iд	– 20,1 ± 3,6 *	– 37,9 ± 1,0 *	5	$3{,}4 \cdot 10^{-4}$
Iе	– 18,5 ± 3,8 *	– 34,6 ± 2,9 *	6	$2{,}5 \cdot 10^{-4}$
Iж	– 26,3 ± 4,7 *	– 25,9 ± 5,3 *	6	$> 3 \cdot 10^{-4}$
Iз	– 16,9 ± 8,6	…	6	$5{,}4 \cdot 10^{-4}$
Iи	– 26,4 ± 1,0 *	– 18,4 ± 2,4 *	6	$6{,}5 \cdot 10^{-5}$
Iк	– 36,8 ± 3,8 *	…	…	…
Iл	– 19,2 ± 2,4 *	…	…	$2{,}8 \cdot 10^{-4}$
Iм	– 18,6 ± 2,5 *	…	6	…
Iн	– 22,8 ± 4,6 *	– 44,1 ± 7,7 *	5	$> 3 \cdot 10^{-4}$
Iо	+ 12,3 ± 2,1 *	– 37,4 ± 5,7 *	6	$> 3 \cdot 10^{-4}$
Iп	+ 3,1 ± 2,9	…	6	$2{,}5 \cdot 10^{-4}$
Iр	+ 0,7 ± 4,5	– 29,5 ± 2,5 *	6	$2 \cdot 10^{-4}$
Iс	– 12,2 ± 2,2 *	…	6	…
Iт	– 19,4 ± 2,3 *	…	6	…
Iу	– 18,3 ± 1,2 *	…	6	…
Пентоксифиллин	– 18,6 ± 2,5 *	…	…	…
Кислота ацетилсалициловая	…	– 32,8 ± 4,6 *	…	…
Дибунол	…	…	6	…
Этмозин	…	…	…	$5{,}1 \cdot 10^{-5}$
Хинидин	…	…	…	$3{,}4 \cdot 10^{-4}$

* — $p < 0{,}05$ достоверно по сравнению с контролем, … — не исследовалось.

В результате исследования $P2Y_1$-антагонистических свойств производных имидазо[1,2-*a*]бензимидазола на модели АДФ-индуцированой активации тромбоцитов было выявлено, что лишь 2-(4-хлорфенил)-9-пиперидиноэтилзамещенное Iм демонстрирует умеренную блокирующую активность, незначительно уступая селективному антагонисту $P2Y_1$-рецепторов базиленовому синему (табл. 5).

При изучении влияния на возбудимость миокарда галогенфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов было выявлено, что наибольшую активность оказывают 2-(4-фторфенил)- и 2-(3,4-дихлорфенил)замещенные Iг, Iи и Iв, уровень активности которых соответствует этмозину (табл. 4). Умеренное антиаритмическое действие проявляют соединения с 4-бромфенильным (Iд, Iл) и 4-хлорфенильным радикалами (Iе, Iп) в положении 2, несколько превосходя при этом действие хинидина (табл. 4). Остальные соединения демонстрируют низкую антиаритмическую активность.

Среди 2-галогенфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов выраженной H_1-антагонистической активностью на модели гистаминового спазма подвздошной кишки морской свинки обладают вещества с 4-фторфенильным (Iг, Iи) и 4-хлорфенильным (Iа, Iм) заместителями (табл. 5). При замене радикала в положении 2 на 4-бромфенильный и 3,4-дихлорфенильный заместители активность заметно снижается. Стоит отметить, что существенное влияние на уровень H_1-гистаминоблокирующей активности оказывал радикал при атоме азота. Так, максимальным спазмолитическим действием обладают вещества, имеющие в положении 9 диэтиламиноэтильный (Iи) и диметиламиноэтильный (Iа, Iг) заместители. Замена данных радикалов на другие (Iо – р, Iс – у) приводила к снижению активности.

Таким образом, некоторые из исследованных 9-R-2-галогенфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов проявляют выраженные антиагрегантные свойства по отношению к эритроцитам и тромбоцитам, демонстрируют антиоксидантную и антиаритмическую активность. Также для некоторых исследованных соединений характерно наличие 5-HT_2-, 5-HT_3-антагонистического и к-агонистического действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07 – 04 – 00424).

Таблица 5

Влияние исследованных 9-R-2-галогенфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов на различные виды рецепторной активности

Соединение	Влияние на серотонин-индуцированную активацию тромбоцитов (5-HT_2-антагонистическая активность), Δ % ($M \pm m$)	Влияние на хронотропизм серотонина (5-HT_3-антагонистическая активность), Δ % ($M \pm m$)	Каппа-опиоидная активность, Δ % ($M \pm m$)	Влияние на АДФ-индуцированную активацию тромбоцитов в безкальциевой среде ($P2Y_1$-антагонистическая активность), Δ % ($M \pm m$)	Влияние на гистаминовый спазм подвздошной кишки (H_1-антагонистическая активность), Δ % ($M \pm m$)
Iа	…	– 16,8 ± 2,7*	…	…	– 100,0 ± 0,0*
Iб	…	…	…	…	– 53,7 ± 11,1*
Iв	…	– 5,4 ± 3,2	…	…	– 83,9 ± 1,9*
Iг	…	2,1 ± 4,2	6,2 ± 1,2*	…	– 97,0 ± 1,0*
Iд	0	– 24,4 ± 5,8*	…	0	– 72,2 ± 13,9*
Iе	– 30,3 ± 4,1*	1,0 ± 4,5	…	– 4,6 ± 2,1	…
Iж	– 20,4 ± 7,1*	– 7,9 ± 5,2	21,9 ± 3,2*	…	– 78,8 ± 10,6*
Iз	…	…	11,4 ± 2,1*	…	…
Iи	0	4,9 ± 4,9	5,5 ± 0,4*	0	– 100 ± 0,0*
Iк	– 26,5 ± 4,7*	…	22,5 ± 1,7*	…	– 71,0 ± 12,9*
Iл	– 47,5 ± 7,5*	– 39,2 ± 3,0*	…	0	– 41,0 ± 9,9*
Iм	– 37,5 ± 6,1*	7,1 ± 1,7	20,2 ± 5,4*	– 19,4 ± 2,1*	– 90,2 ± 4,9*
Iн	– 39,0 ± 7,2*	– 8,5 ± 2,1*	28,4 ± 4,2*	…	– 29,0 ± 8,4*
Iо	0	– 27,5 ± 5,1*	…	– 6,0 ± 2,4	– 54,9 ± 1,1*
Iп	0	– 9,0 ± 11,0	…	0	– 49,6 ± 11,1*
Iр	0	– 18,4 ± 2,0*	16,0 ± 1,4*	…	– 75,8 ± 1,0*
Iс	…	…	…	…	0
Iт	…	…	5,2 ± 0,9*	…	0
Iу	…	…	…	…	0
Кетансерин	– 81,4 ± 1,5*	…	…	…	…
Ципрогептадин	– 51,3 ± 2,5*	…	…	…	…
Трописетрон	…	– 30,2 ± 4,0*	…	…	…
U 50,488	…	…	22,8 ± 4,5*	…	…
Базиленовый синий	…	…	…	– 21,5 ± 2,4*	…
Дифенгидрамин	…	…	…	…	– 100 ± 0,0*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем, … — не исследовалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. V. A. Anisimova, M. V. Levchenko, T. B. Korochina, et al., Патент Франции 2691462 (1995); Bull. 95 / 23; EP 0 571 253.
2. Г. В. Ковалёв, А. А. Спасов, В. А. Анисимова и др., Патент РФ 2061481; *Бюл. изобрет*., № 20 (1996).
3. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(10), 3 – 10 (2006).
4. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(10), 12 – 17 (2002).
5. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, Ю. Г. Ковалёв и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(10), 16 – 19 (2004).
6. А. А. Спасов, М. В. Черников, В. А. Анисимова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(2), 6 – 10 (2000).
7. А. А. Спасов, М. В. Черников, Д. С. Яковлев, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(11), 23 – 26 (2006).
8. А. В. Степанов, А. А. Спасов, Н. В. Арькова и др., *Тез. докл. III-ей Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии кровообращения, посвящённой 250-летию МГУ*, Москва (2004), с. 102.
9. В. А. Анисимова, А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 6, 797 – 802 (1973).
10. А. М. Симонов, А. А. Белоус, В. А. Анисимова, С. В. Ивановская, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(1), 7 – 10 (1969).
11. Г. В. Ковалев, В. А. Анисимова, А. М. Симонов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **13**(8), 57 – 62 (1979).
12. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
13. G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
14. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, *Биоантиокислители*, Т. 52, Наука, Москва (1975), сс. 73 – 78.
15. М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиовская и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
16. Э. Ф. Деркачев, И. В. Миндукшев, А. И. Кривченко, А. А. Крашенников, Патент РФ 2108579; *Бюл. изобрет.*, № 10(II), 298 (1998).
17. H. Nishio, A. Fujii, Y. Nakata, *Behav. Brain Res.*, **73**(1 – 2), 301 – 304 (1996).
18. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
19. Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт и др., *Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц*, пер. с англ., Мир, Москва (1983), сс. 36 – 111.

Поступила 29.07.08

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 9-R-2-HALOGENOPHENYLIMIDAZO[1,2-*a*]BENZIMIDAZOLES

V. A. Anisimova[1], A. A. Spasov[2,3,4], I. E. Tolpygin[1], B. I. Minkin[1], M. V. Chernikov[2,4] D. S. Yakovlev[2,4], A. Yu. Stukovina[2,4], I. I. Goryagin[2,4], O. Yu. Grechko[2], N. V. Kirillova[2], V. A. Kosolapov[2,3], E. V. Tibir'kova[2,3], O. A. Salaznikova[2], L. V. Naumenko[2], and N. A. Gurova[2]

[1] Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia;
[2] Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;
[3] Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;
[4] Volgograd Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, Russia

Taking into account the chemical structure – effect relationship established previously for imidazobenzimidasole derivatives with high hemorrheological activity, several new 9-R-2-halogenophenyl-substituted imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles have been synthesized with C2 substituents represented by fluoro-, chloro-, dichloro- or bromophenyl radicals. All substances were tested *in vitro* for various types of pharmacological activity characteristic of class of drugs, including hemorrheological, antiplatelet, antiarrhythmic, antioxidant, and 5-HT_2-, 5-HT_3-, $P2Y_1$- and H_1-antagonist, and κ-opioid-agonist.

Key words: imidazo[1,2-*a*]benzimidazole, hemorrheological activity, antiplatelet activity, antioxidant activity, antiarrhythmogenic activity, 5-HT_2-antagonist activity, 5-HT_3-antagonist activity, $P2Y_1$-antagonist activity and H_1-antagonist activity, κ-opioid activity