

© Коллектив авторов, 2010

В. А. Анисимова¹, А. А. Спасов^{2,3,4}, И. Е. Толпыгин¹, М. В. Черников²,
Д. С. Яковлев^{2,4}, И. И. Горягин^{2,4}, Н. А. Гурова², О. А. Салазникова²,
Л. В. Науменко², В. А. Косолапов^{2,3}, Л. В. Ельцова^{2,3}, Н. А. Колобродова⁴

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-ДИАЛКИЛ(АЛКИЛ)АМИНОЭТИЛ-2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО- [1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

¹ НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета,
Ростов-на-Дону, Россия;

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

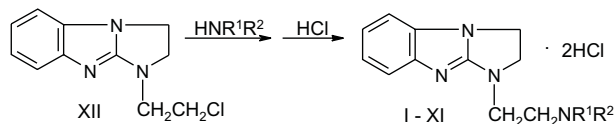
³ НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета,
Волгоград, Россия;

⁴ Волгоградский научный центр РАМН и администрации Волгоградской области,
Волгоград, Россия

В продолжение исследования свойств серотонинергически активных 1-диалкилоаминоэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолов были синтезированы и фармакологически протестированы *in vitro* новые соединения, содержащие 4-замещенные пиперидины и пиперазины в качестве аминной компоненты. Соединения исследованы на антисеротониновую, антиагрегантную, гемореологическую, антиаритмическую и антиоксидантную активность.

Ключевые слова: синтез, 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы, антисеротониновая активность, гемореологические свойства, антиаритмическое действие, антиагрегантная активность.

Ранее [1, 2] среди производных конденсированных бензимидазольных систем был проведен поиск веществ с антагонистической активностью по отношению к серотониновым (5-HT) рецепторам. В продолжение этих работ были получены образцы, отличающиеся тем, что в качестве аминной компоненты использованы 4-замещенные пиперидины и пиперазины. Учитывая то, что эти амины являются важными фармакофорами в соединениях, проявляющих как антисеротониновую, антигистаминную, антитромботическую, так и некоторые другие виды активности [3 – 8], все образцы, включая и синтезированные ранее [9], были протестированы на различных фармакологических моделях *in vitro*, включая 5-HT₂-, 5-HT₃-антагонистическую, антиагрегантную, гемореологическую, антиаритмическую и антиоксидантную.



NR¹R² = N(CH₂CH₂)₂CHMe (I), N(CH₂CH₂)₂CHCH₂Ph (II),
N(CH₂CH₂)₂NMe (III), N(CH₂CH₂)₂NCH₂Ph (IV),
N(CH₂CH₂)₂N(CH₂)₂OH (V), N(CH₂CH₂)₂NCOOEt (VI_{осн}), NEt₂ (VII),
N(CH₂)₅ (VIII), N(CH₂CH₂)₂O (IX), NHCMe₃ (X), NHCH(CH₂)₅ (XI)

Соединения I – XI получены нуклеофильным замещением атома хлора в 1-хлорэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазоле (XII) на различные амины.

Синтез соединений VII – XII и их физико-химические характеристики см. [9].

В ИК-спектрах соединений I_{осн} – VI_{осн} валентные колебания связи C=C проявляются при 1485 – 1495, 1565 – 1575, 1600 см⁻¹, связи C=N — в области 1630 – 1640 см⁻¹. Гидроксильная группа в соединении V_{осн} характеризуется полосой поглощения при 2995 см⁻¹, а в соединении VI_{осн} присутствует полоса поглощения при 1710 см⁻¹, соответствующая связи C=O, и полоса поглощения связи C–O при 1130 см⁻¹.

Экспериментальная химическая часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al₂O₃ (элюент — хлороформ, проявление парами йода во влажной камере). ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборе “Specord-75-IR”. Спектры ПМР получены на спектрометре “Varian XL-300” с рабочей частотой 300 МГц. Сведения о физико-химических свойствах полученных соединений приведены в табл. 1, 2. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

Дигидрохлорид 1-(4-метилпиперидиноэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (I). Смесь 1,55 г (7 ммоль) 1-хлорэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (XII) и 2,5 мл (21 ммоль) свежеперегнанного 4-метилпиперидина тщательно размешивают и осторожно нагревают до растворения осад-

1-Диалкиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы

Соединение	Т.пл., °С (разл.) (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %	Брутто- формула
I _{осн}	134 – 135 (петрол. эфир)	90,4	C ₁₇ H ₂₄ N ₄
I	182 – 183 (разл., MeCN)	96,5	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ ·2HCl
II _{осн}	180 (EtOH)*	86,7	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ ·H ₂ O
II	197 – 198 (MeCN)	70,0	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ ·2HCl
III _{осн}	127 – 128 (изооктан)	81,7	C ₁₆ H ₂₃ N ₅
III	205 – 206 (2-PrOH)	86,4	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ ·2HCl
IV _{осн}	150 – 151 (MeCN)	83,7	C ₂₂ H ₂₇ N ₅
IV	221 – 223 (EtOH)	73,4	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ ·2HCl
V _{осн}	131 – 132 (MeCN)	78,2	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O
V	187 – 189 (EtOH)	75,8	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O·2HCl
VI _{осн}	109 – 110 (изооктан)	84,5	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₂

* Соединение подплавляется при 132 – 133 °С

ка. Раствор кипятят 2 ч, охлаждают и обрабатывают 20 мл холодной воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой от избытка амина и сушат на воздухе. Выход основания I_{осн} 1,8 г.

Растворяют 0,9 г полученного основания в сухом ацетоне (10 – 15 мл) и при энергичном перемешивании прибавляют конц. HCl до pH 2 – 3. Через 30 мин выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, перекристаллизовывают и высушивают при 105 – 110 °С до постоянного веса, получая 1,09 г дигидрохлорида I.

Дигидрохлорид 1-(4-бензилпиперидиноэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (II). Смесь 2,2 г (10 ммоль) хлорэтилзамещенного XII, 4,4 мл (25 ммоль) 4-бензилпиперидина и 20 мл абсолютного ксилола кипятят 4 ч. Реакционную смесь промывают водой и ксилол упаривают на роторном испарителе, остаток обрабатывают раствором аммиака (10 мл) и хлороформом (25 мл). Хлороформный слой отделяют, промывают водой, сушат безводным Na₂SO₄ и пропускают через слой Al₂O₃, элюируя основание II_{осн} хлороформом. Гигроскопичный остаток (2,8 г) после испарения CHCl₃ из элюата сушат в вакуум-эксикаторе над KOH, растворяют в сухом ацетоне и подкисляют насыщенным раствором HCl в изопропиловом спирте. Кристаллы отделяют и перекристаллизовывают, получая 2,4 г соли II.

Дигидрохлорид 1-(4-метилпиперазиноэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (III). Смесь 1,77 г (8 ммоль) хлорэтилзамещенного XII и 4 мл (36 ммоль) N-метилпиперазина осторожно нагревают до растворения осадка и раствор кипятят 2 ч. Потемневшую реакционную массу разбавляют водой, подщелачивают раствором 22 % аммиака и экстрагируют хлороформом. Экстракт многократно промывают водой для удаления избытка амина, сушат безводным сульфатом натрия, упаривают до небольшого объема и пропускают через слой оксида алюминия. После испарения хлороформа из элюата остаётся густое масло, которое после длительного стояния над KOH закристаллизовывается в легкоплавкие кристаллы (2,1 г).

После перекристаллизации из изооктана получают 1,8 г основания III_{осн}.

Соль III получают подкислением ацетонового раствора основания насыщенным раствором HCl в изопропиловом спирте или эфире. Гигроскопичную соль перекристаллизовывают из нитрометана или большого объема изопропанола и сушат при 105 – 110 °С до постоянного веса. Выход 1,9 г.

Дигидрохлорид 1-(4-бензилпиперазиноэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (IV). Получен при взаимодействии 2,2 г (10 ммоль) соединения XII и 4,3 мл (25 ммоль) N-бензилпиперазина в 20 мл ксилола. После окончания реакции смесь охлаждают и разбавляют петролейным эфиром. Осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром и высушивают на воздухе. Затем осадок обрабатывают водой для удаления гидрохлорида пиперазина, нерастворившееся в воде основание IV_{осн} отфильтровывают, очищают пропусканием через слой оксида алюминия и перекристаллизацией. Дигидрохлорид IV получают аналогично соли II.

Данные спектров ЯМР ¹H некоторых полученных соединений

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги протонов, δ м.д.
I _{осн}	CDCl ₃	0,88 (д, 3H, CH ₃), 1,18 (т, 2H, CH ₂), 1,28 – 1,40 (м, 1H, CH), 1,60 (д, 2H, CH ₂), 1,96 (т, 2H, CH ₂), 2,63 (т, 2H, CH ₂), 2,90 (д, 2H, CH ₂), 3,54 (т, 2H, CH ₂), 3,96 – 4,12 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 6,93 – 7,08 (м, 3H, 5,6,7-H), 7,40 (д, 1H, 8-H)
II _{осн}	CDCl ₃	1,34 – 1,75 (м, 5H, CH ₂ CH ₂ +CH), 2,14 (т, 2H, CH ₂), 2,52 (д, 2H, CH ₂), 2,86 (т, 2H, CH ₂), 3,13 (д, 2H, CH ₂), 3,66 (т, 2H, CH ₂), 4,00 – 4,17 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 6,97 – 7,30 (м, 3H, 5,6,7-H), 7,40 (д, 1H, 8-H)
III _{осн}	CDCl ₃	2,26 (с, 3H, CH ₃), 2,32 – 2,60 (м, 8H, N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 2,67 (т, 2H, NCH ₂), 3,54 (т, 2H, NCH ₂), 4,00 – 4,14 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 6,96 – 7,08 (м, 3H, 5,6,7-H), 7,40 (д, 1H, 8-H)
IV _{осн}	CDCl ₃	2,40 – 2,57 (м, 8H, N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 2,66 (т, 2H, NCH ₂), 3,46 (с, 2H, CH ₂), 3,53 (т, 2H, NCH ₂), 3,98 – 4,13 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 6,95 – 7,28 (м, 8H, аром. H), 7,40 (д, 1H, 8-H)
V _{осн}	CDCl ₃	2,38 – 2,56 (м, 8H, N(CH ₂ CH ₂) ₂ N+CH ₂), 2,65 (т, 2H, NCH ₂), 2,75 (ушир. с, 1H, OH), 3,48 – 3,60 (м, 4H, 2NCH ₂), 3,98 – 4,15 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 6,95 – 7,10 (м, 3H, 5,6,7-H), 7,40 (д, 1H, 8-H)
VI _{осн}	CDCl ₃	1,23 (т, 3H, CH ₃), 2,47 (т, 4H, N(CH ₂) ₂), 2,69 (т, 2H, NCH ₂), 3,44 (т, 4H, N(CH ₂) ₂), 3,55 (т, 2H, NCH ₂), 4,00 – 4,15 (м, 6H, CH ₂ CH ₂ +CH ₂), 6,95 – 7,10 (м, 3H, 5,6,7-H), 7,40 (д, 1H, 8-H)
X	CDCl ₃	1,43 (с, 9H, C(CH ₃) ₃), 3,27 (т, 2H, NCH ₂), 3,78 (т, 2H, NCH ₂), 4,16 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 6,90 – 7,10 (м, 3H, 5,6,7-H), 7,40 (д, 1H, 8-H), 9,80 – 10,00 (ушир. с, 1H, N ⁺ H), H ⁺ в обмене

1-(4-Гидроксиэтилпиперазиноэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазол (V_{осн}) и его дигидрохлорид (V) получают по аналогичной методике.

1-(4-Этоксикарбонилпиперазиноэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазол (VI_{осн}) получен аналогично соединению IV_{осн} из хлорэтилзамещенного XII и N-этоксикарбонилпиперазина в абсолютном спирте. Соответствующий дигидрохлорид получить не удалось из-за его высокой гигроскопичности.

Экспериментальная фармакологическая часть

Исследование антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT₂-рецепторам проводили на модели активации тромбоцитов *in vitro* [10] методом малоуглового светорассеяния [11]. 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-HT₂-антагонистического действия в качестве индуктора активации тромбоцитов использовали 5-гидрокситриптамин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ, при этом соединения исследовали в концентрации 0,1 мкМ. Используются следующие вещества сравнения: селективный 5-HT₂ антагонист — кетансерин (Sigma, США) и неселективный 5-HT₂/H₁ антагонист ципрогептадин (ICN Biomedicals, США). Регистрацию малоуглового рассеяния проводили датчиком с угловыми координатами 10 градусов на приборе

“Лайт-скан” (Люмекс, Россия). О величине антагонистической активности веществ судили по изменению степени светорассеяния, вызванного активацией тромбоцитов (в %) по отношению к контрольному значению.

Изучение антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT₃-рецепторам проводили на изолированных атропинизированных (атропин 1 мкМ) предсердиях морских свинок [12]. Предсердия помещали в раствор Кребса (состав в мМ: NaCl 118,0; KCl 4,70; CaCl₂ 2,52; MgSO₄ 1,64; NaHCO₃ 24,88; KH₂PO₄ 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 также 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-HT₃-блокирующей активности оценивали по изменению степени выраженности положительного хронотропного эффекта, вызванного серотином.

Об антиаритмических свойствах соединений судили по их влиянию на возбудимость миокарда [13]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса при температуре 25 °С и оксигенации. Об активности су-

Таблица 3

Фармакологическая активность 1-диалкил(алкил)аминоэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолов

Соединение	5-HT ₂ -Антагонистическая активность, Δ% (M ± m)	5-HT ₃ -Антагонистическая активность, Δ% (M ± m)	Антиаритмическая активность МЭК, моль/л	Влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, Δ% (M ± m)	Изменение индекса агрегации эритроцитов, Δ% (M ± m)	Антиоксидантная активность (ингибирование аскорбат-зависимого ПОЛ), баллы
I	-29,3 ± 8,9*	-22,5 ± 3,5*	8,0 · 10 ⁻⁵	-19,6 ± 10,1	-9,1 ± 4,0	3
II	-15,1 ± 6,1	-25,2 ± 2,2*	6,0 · 10 ⁻⁵	...	-18,4 ± 1,0*	5
III	-28,0 ± 15,4	-24,3 ± 6,1*	1,5 · 10 ⁻⁴	-32,9 ± 12,6*	-10,7 ± 1,0*	2
IV	-22,4 ± 5,7*	-27,9 ± 4,3*	8,0 · 10 ⁻⁵	-39,6 ± 9,2*	-9,7 ± 1,3*	3
V	...	-2,5 ± 3,5	5,0 · 10 ⁻⁴	-24,5 ± 8,0*	-18,1 ± 12,0	—
V _{осн}	...	-3,3 ± 4,7	5,0 · 10 ⁻⁴	-38,7 ± 9,3*	-16,0 ± 13,7	—
VI	-45,8 ± 11,2*	-20,0 ± 3,5*	1,0 · 10 ⁻⁴	-47,9 ± 5,2*	5,4 ± 2,8	3
VII	-13,0 ± 3,8*	-37,8 ± 2,6*	1,7 · 10 ⁻⁴	—	-7,1 ± 1,3*	4
VIII	—	-26,7 ± 4,2*	4,4 · 10 ⁻⁴	—	-5,8 ± 4,2	4
IX	...	-7,6 ± 5,1	8,7 · 10 ⁻⁴	-10,8 ± 2,2*	5,5 ± 2,3	4
X	-41,1 ± 7,9*	-17,5 ± 4,1*	2,7 · 10 ⁻⁴	-4,3 ± 4,8	-11,4 ± 5,2	4
XI	-8,8 ± 3,5	-25,0 ± 5,1*	1,9 · 10 ⁻⁴	-8,2 ± 0,6*	-6,5 ± 4,4	5
Кетансерин	-81,4 ± 1,5*
Ципрогептадин	-51,3 ± 2,5*
Трописетрон	...	-30,2 ± 4,0*
Этмозин	5,1 · 10 ⁻⁵
Хинидин	3,4 · 10 ⁻⁴
Кислота ацетилсалициловая	-32,8 ± 4,6*
Пентоксифиллин	-18,6 ± 2,5*	...
Дибунол	6

— Отсутствие эффекта, ... вещество не изучалось, * изменение достоверно по сравнению с контролем (p < 0,05). Данные по антиаритмической и антиоксидантной активности соединений VII – XI взяты из работы [9].

дили по минимальной эффективной концентрации (МЭК) веществ, препятствующей навязанному ритму (3 Гц, длительность импульса 0,5 мс, напряжение тока в 2 раза превышающее пороговую величину; электро-стимулятор ЭСЛ-2, Россия) в 15-секундном интервале времени. Активность веществ сравнивали с действием хинидина (Sigma, США) и этмозина (ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Россия).

О гемореологической активности судили по изменению вязкости крови кролика в условиях моделирования нарушений реологических свойств крови *in vitro*, заключающегося в инкубировании крови при 42,5 °С в течение 60 мин [14]. Производили стандартизацию образцов крови к единому гематокриту 45 %. Изучаемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 10 мкМ. В качестве препарата сравнения использован пентоксифиллин (Aventis, Германия). Измерение вязкости крови проводили на вискозиметре 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* [15]. 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 определяли *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени крыс согласно [16]. 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), вызывающей антиоксидантный эффект. Действие веществ сравнивали с активностью дибунола (Merck, Германия).

Данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов установлено, что большинство изученных 1-диалкил(алкил)аминоэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолов (I–IV, VII, XI) оказывают слабое 5-НТ₂-антагонистическое действие (табл. 3). Исключение составляют соединения VI и X, содержащие 4-этоксикарбонилпиперазиноэтильный и трет-бутиламиноэтильный радикалы в положении 1, которые проявляют умеренную 5-НТ₂-блокирующую активность, однако несколько уступающую ципрогептадину.

На модели серотонин-индуцированной тахикардии большинство изученных веществ проявляют также антагонистическую активность по отношению к 5-НТ₃-рецепторам. При этом наибольший эффект отмечается у 1-диэтиламиноэтилзамещенного VII. При замене радикала в положении 1 на циклогексиламиноэтильный (XI) или пиперидиноэтильный (VIII) наблюдалось некоторое уменьшение 5-НТ₃-блокирующего эффекта до умеренного, равно как и при введении 4-замещенного пиперидиноэтильного (I, II) или 4-замещенного пиперазиноэтильного (III, IV, VI) радикалов.

Исследованные соединения демонстрируют антиаритмическую активность по влиянию на возбудимость миокарда. При этом наиболее активные из них, содержащие бензилпиперидиноэтильный (II), бензилпиперазиноэтильный (IV) и 4-метилпиперидиноэтильный (I) заместители в N¹ положении трицикла по силе действия превосходят хинидин и не уступают этмозину.

Большинство изученных соединений обладают антиагрегантной активностью по отношению к тромбоцитам. Наиболее активные из этих соединений, содержащие пиперазиноэтильную группу (III, IV, V_{осн} и VI), близки к ацетилсалициловой кислоте.

По влиянию на процессы агрегации эритроцитов практически все изучаемые соединения мало активны. Только 1-(4-бензилпиперидиноэтил)-(II) и 1-(4-гидроксиэтилпиперазиноэтил)замещенные (V) по уровню активности приближаются к пентоксифиллину, уступая ему по абсолютным значениям индекса агрегации.

Также установлено, что исследуемые соединения практически не влияют на процессы аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов, за исключением солей II и XI, проявляющих умеренную активность в концентрации 1×10^{-5} М, при этом уровень антиоксидантного действия последних существенно уступает дибунолу.

Таким образом, обобщая полученные результаты можно отметить, что 1-диалкиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы имеют достаточно широкий спектр фармакологической активности, среди которых в первую очередь можно выделить антисеротониновую (5-НТ₂-, 5-НТ₃-антагонистическую) и антиаритмическую.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Черников, А. А. Спасов, В. А. Анисимова, *Архив клин. и эксперим. мед.*, **11**(1), 29 – 33 (2002).
2. А. А. Спасов, М. В. Черников, Д. С. Яковлев, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **40** (11), 23 – 26 (2006).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2007), сс. 67 – 68, 187 – 188, 292 – 296.
4. J. M. Keith, L. A. Gomes, M. A. Letavic, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **17**, 702 – 706 (2007).
5. M. Modica, M. Santagati, S. Guccione, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **36**(3), 287 – 301 (2001).
6. S. Yoshida, T. Watanabe, Y. Sato, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 3515 – 3523 (2007).
7. K. Walczynski, O. P. Zuiderveld, H. Timmerman, *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 15 – 23 (2005).
8. W. Sallem, N. Serradji, N. Dereuddre-Bosquet, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7999 – 8013 (2006).

9. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Г. В. Ковалёв и др. *Хим.-фарм. журн.*, **22**(10), 1212 – 1217 (1988).
10. М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиовская и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
11. Э. Ф. Деркачев, И. В. Миндукшев, А. И. Кривченко, А. А. Крашенников, Патент РФ 2108579; *Бюл. изобрет.*, № 10(II), 298 (1998).
12. Н. Nishio, А. Fujii, Y. Nakata, *Behav. Brain Res.*, **73**(1 – 2), 301 – 304 (1996).
13. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
14. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
15. G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
16. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, *Биоантиокислители*, Наука, Москва (1975), Т. 52, сс. 73 – 78.

Поступила 29.09.08

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 1-DIALKYL(ALKYL)AMINOETHYL-2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-a]BENZIMIDAZOLES

V. A. Anisimova¹, A. A. Spasov^{2, 3, 4}, I. E. Tolpygin¹, M. V. Chernikov², D. S. Yakovlev^{2, 4}, I. I. Goryagin^{2, 4}, N. A. Gurova², O. A. Salaznikova², L. V. Naumenko², V. A. Kosolapov^{2, 3}, L. V. Eltsova^{2, 3}, and N. A. Kolobrodova⁴

¹ Research Institute of Physical and Organic Chemistry of 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

In continuation of the investigation of 1-dialkylaminoethyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazoles, demonstrating serotonergic activity, several new substances of this class with 4-substituted piperazines and piperidines as amine moieties were synthesized and pharmacologically tested in vitro. All substances were investigated on antiserotonergic, antiplatelet, hemorrheological, antiarrhythmic, and antioxidant activity.

Key words: synthesis, 2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazoles, antiserotonin activity, haemorheological properties, antiarrhythmic action, antiagregative activity.