

В. А. Анисимова¹, А. А. Спасов², В. А. Косолапов², А. Ф. Кучерявенко²,
О. В. Островский², Н. П. Ларионов², Р. Е. Либинзон³

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-МЕТОКСИФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 9-ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛИМИДАЗО[1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

¹ НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета, Ростов-на-Дону;

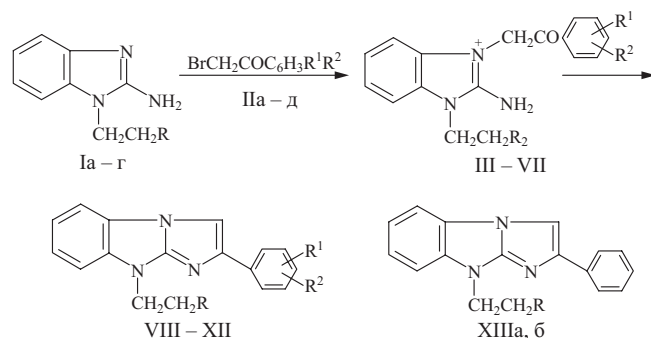
² Волгоградский государственный медицинский университет

³ НИИ по биологическим испытаниям химических соединений, Ст. Купавна, Московская обл.

Осуществлен синтез и изучена фармакологическая активность 2-метоксифенил-замещенных 9-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазолов. У ряда веществ выявлена антиоксидантная, радиопротекторная, антиаритмическая, спазмолитическая, антиагрегантная, антикальмодулиновая, антисекреторная активность. Установлено, что некоторые соединения проявляют свойства ингибиторов ФДЭ, уменьшают транспорт ионов кальция через мембрану, повышают резистентность миокарда к гипоксии и снижают системное артериальное давление. Полученные данные подтверждают перспективность синтеза и поиска биологически активных соединений среди производных данного ряда.

Имидазо[1,2-а]бензимидазол, содержащий в своей основе гуанидиновую группировку, — весьма перспективная система для поиска биологически активных веществ [1 – 8]. В продолжение наших исследований мы синтезировали новые производные 2-фенилимидазо[1,2-а]бензимидазола, которые содержат одну или две метоксигруппы в различных положениях фенильного кольца, с целью выяснить их влияние на проявление некоторых видов биологической активности.

2-Метоксифенилзамещенные 9-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазолы (VIII – XII) получены по обычной схеме [1, 9], но по несколько измененным методикам, исходя из 1-диалкиламиноэтил-2-аминобензимидазолов (Ia – г) и метоксизамещенных фенацилбромидов (IIa – д).



I, III – XII: а: R = NEt₂, б: R = N(CH₂)₅; в: R = N(CH₂CH₂)₂O;

г: R = NMe₂;

IIa, III, VIII: R¹ = OCH₃-4, R² = H; IIб, IV, IX: R¹ = OCH₃-3, R² = H;

IIв, V, X: R¹ = R² = (OCH₃)₂-3,4; IIг, VI, XI: R¹ = R² = (OCH₃)₂-2,4;

IIд, VII, XII: R¹ = R² = (OCH₃)₂-2,5; XIIIa: R = NEt₂, б: R = N(CH₂)₅

Реакцию кватернизации аминов I ранее проводили в спирте, однако высокая растворимость конечных четвертичных солей в нем затрудняла выделение, вследствие чего приходилось переводить их в менее растворимые гидробромиды солей добавлением в реакционную среду раствора HBr. Проведение реакции в апротонных растворителях (аcetone или в ацетонитриле) приводит к выпадению бромидов III – VII из реакционной среды с хорошими выходами. Исключе-

ние составляют бромиды 2,5-диметоксифенацилзамещенных VII, легко растворимые в аcetone. Бромиды III – VII существуют в кристаллическом состоянии в виде солей 2-аминобензимидазолия, что подтверждено наличием в их ИК-спектрах двух полос валентных колебаний первичной аминогруппы в области 3100 – 3350 см⁻¹. Характеристические полосы поглощения карбонильных групп наблюдаются в интервале 1680 – 1700 см⁻¹ (табл. 1). Полученные бромиды III – V, VII легко циклизуются при кипячении в воде (с целью повышения растворимости исходных бромидов в воде можно в присутствии нескольких капель конц. HCl или HBr). Бромиды VI в таких условиях переходят в трициклические производные XI достаточно трудно (длительное кипячение, сопровождающееся осмолением), поэтому их циклизацию лучше проводить при кратковременном кипячении в конц. HCl аналогично [1, 9]. Для синтеза соединений IX можно использовать также метод термической циклизации — выдерживание плава 3-метоксифенацилзамещенных IV при температуре на несколько градусов выше температуры плавления до прекращения выделения из него паров воды, выделяющейся при реакции. В ИК-спектрах трициклических оснований VIII – XII присутствуют полосы, характерные для имидазо[1,2-а]бензимидазольного кольца (1490 – 1505, 1590 – 1600, 1600 – 1610 (C=C) и 1605 – 1610 (C=N) см⁻¹). В солях этих оснований полоса поглощения группы C=N проявляется при 1660 см⁻¹, а иммониевое поглощение — в виде широкой полосы в области 2350 – 2670 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 на приборе “Specord-75-IR”. Спектры ПМР (табл. 3) получены на спектрометре “Unity-300” с ра-

Бромиды 3-метоксифенацилзамещенных 1-диалкиламиноэтил-2-аминобензимидазолия (III – VII)

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$, °C (разл.) ^{*1}	ИК спектр, ν_{max} , см ⁻¹			Брутто-формула
			C=N	C=O	NH ₂	
IIIa	90,9	189	1665	1685	3160, 3330	C ₂₂ H ₂₉ BrN ₄ O ₂
IIIб	95,7	200 – 201	1665	1685	3200, 3340	C ₂₃ H ₂₉ BrN ₄ O ₂
IIIв	94,3	199 – 200	1660	1680	3205, 3340	C ₂₂ H ₂₇ BrN ₄ O ₃
IIIг	88,9	216 – 217	1660	1700	3200, 3320	C ₂₀ H ₂₅ BrN ₄ O ₂
IVa	90,2	166 ^{*2}	1660	1690	3210, 3330	C ₂₂ H ₂₉ BrN ₄ O ₂
IVб	91,0	179 ^{*2}	1665	1700	3105, 3270	C ₂₃ H ₂₉ BrN ₄ O ₂
IVв	93,3	188 ^{*2}	1670	1695	3050, 3350	C ₂₂ H ₂₇ BrN ₄ O ₃
Va	93,6	182	1650	1675	3090, 3230	C ₂₃ H ₃₁ BrN ₄ O ₃
Vб	92,7	186	1660	1685	3120, 3350	C ₂₄ H ₃₁ BrN ₄ O ₃
Vв	92,0	194 – 195	1665	1690	3100, 3310	C ₂₃ H ₂₉ BrN ₄ O ₄
Vг	78,7	198 – 199	1660	1695	3160, 3320	C ₂₁ H ₂₇ BrN ₄ O ₃
VIa	91,5	155 – 156	1660	1690	3110, 3300	C ₂₃ H ₃₁ BrN ₄ O ₃
VIб	95,2	164 – 165	1670	1695	3100, 3320	C ₂₄ H ₃₁ BrN ₄ O ₃
VIв	90,0	165 – 166	1665	1700	3090, 3290	C ₂₃ H ₂₉ BrN ₄ O ₄
VIIa	98,6	158	1660	1695	3100, 3310	C ₂₃ H ₃₁ BrN ₄ O ₃
VIIб	93,2	93 – 94	1670	1695	3105, 3290	C ₂₄ H ₃₁ BrN ₄ O ₃
VIIв	98,1	160 – 161	1670	1700	3200, 3330	C ₂₃ H ₂₉ BrN ₄ O ₄

^{*1} Соединения IIIa, VIa, VIIa перекристаллизованы из 2-пропанола, IIIб, г, IVa, б, Va, г, VIб, VIIa, б — из этанола, III – Vв, VIIб, в — из водного этанола.

^{*2} Соединения IVa – в при плавлении разлагаются без осмоления, превращаясь в трициклические производные.

бочей частотой 300 МГц. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

Бромирование исходных 4-метокси-, 3-метокси-, 3,4-диметокси- [10], 2,4-диметокси- [11] и 2,5-диметоксиацетофенонов [12] проводили бромом в эфирно-диоксановом растворе аналогично [13] или в спиртах (этанол, 2-пропанол).

4-Метоксифенацилбромид (IIIa). К раствору 15 г (0,1 моль) 4-метоксиацетофенона в 25 мл этанола или 30 мл 2-пропанола, нагретому до 30 – 35 °С, при энергичном перемешивании по каплям прибавляют 5,16 мл (0,1 моль) брома, следя за тем, чтобы бром по мере прибавления обесцвечивался и не накапливался в реакционной среде. После окончания прибавления смесь вместе с выпавшим осадком перемешивают при этой температуре еще 10 – 15 мин, затем охлаждают на ледяной бане до 10 °С и вливают в нее 50 мл охлажденной до 5 °С воды. Через 10 – 15 мин белый осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой до нейтральной реакции фильтрата, затем смесью 2-пропанола с гексаном (1 : 1) и гексаном. Сушат вначале на воздухе от органических растворителей, затем в эксикаторе над P₂O₅. Выход IIIa 100,5 г (87 %), т.пл. 68 – 70 °С.

По аналогичной методике получены бромиды IIIб и IIIв, но в последнем случае реакцию ведут при 50 – 55 °С.

Бромиды 2-амино-1-диалкиламиноэтил-3-метокси(диметокси)фенацилбензимидазолия (III – VII). В горячий раствор 10 ммоль амина Ia – г в ацетоне (для Ia берут 25 мл ацетона, для Ib — 80 мл, для Iv — 130 мл и для Ig — 50 мл) вносят 10 – 12 ммоль метокси(диметокси)фенацилбромида (IIIa – д). Смесь тщательно перемешивают, нагревают до кипения и оставляют стоять при комнатной температуре на 5 – 6 ч или до следующего дня. Выпавший осадок отфильтровывают, тща-

тельно промывают ацетоном, сушат на воздухе и вводят в реакцию циклизации без дополнительной очистки. В случае бромидов VII, растворимых в ацетоне, послед-

Таблица 2

2-Метоксифенилзамещенные 9-диалкиламиноэтилимидазо-[1,2-а]бензимидазолия (VIII – XII)

Соединение ^{*1}	Выход, %	$T_{пл}$, °C (разл.) (растворитель для перекристаллизации)	Брутто-формула
VIIIaX	90,0	242 (2-PrOH)	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl
VIIIaH	93,2	149 (EtOH – Et ₂ O)	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HNO ₃
VIIIaB	94,8	285 – 287 (EtOH)	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HBr
VIIIбX	95,0	275 – 276 (EtOH)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl
VIIIв	92,8	110 (MeCN)	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂
VIIIвX	94,4	260 – 261 (EtOH – H ₂ O)	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 2HCl
VIIIгX	87,5	263 – 264 (EtOH)	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O · 2HCl
IXaX	92,3	233 – 234 (EtOH)	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl
IXбX	91,6	235 (EtOH)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl
IXвX	95,2	237 – 238 (EtOH – H ₂ O)	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 2HCl
XaX	95,0	217 (EtOH)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HCl
XaH	92,0	169 – 170 (EtOH)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HNO ₃
XaB	98,2	238 (EtOH – H ₂ O)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HBr
XaC	91,8	248 – 249 (EtOH – H ₂ O)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ · H ₂ SO ₄
XбX	99,3	254 – 255 (2-PrOH)	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HCl
XбH	90,0	201 – 202 (EtOH – Et ₂ O)	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HNO ₃
XбB	95,0	246 – 247 (2-PrOH)	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HBr
XвX	86,6	254 – 255 (EtOH)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃ · 2HCl
XгX	85,7	256 – 257 (EtOH)	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 2HCl
XIa	89,3	126 – 127 ^{*2} (петрол. эфир)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂
XIaX	92,3	231 – 232 (EtOH)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HCl
XIб	99,2	177 – 178 (ацетон)	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂
XIбX	95,0	206 – 207 (EtOH – H ₂ O)	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HCl
XIв	83,3	198 – 200 (ацетон)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃
XIвX	99,2	248 – 249 (EtOH – H ₂ O)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃ · 2HCl
XIIaX	83,7	165 – 166 (2-PrOH)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HCl
XIIб	75,4	115 – 116 ^{*2} (C ₆ H ₆ – C ₆ H ₁₄)	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂
XIIбX	95,3	234 – 235 (EtOH)	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 2HCl
XIIв	89,2	144 – 145 ^{*2} (MeCN)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃
XIIвX	93,8	246 (EtOH – H ₂ O)	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃ · 2HCl

^{*1} Буквы обозначают: X — гидрохлорид, B — гидробромид, H — нитрат, C — сульфат.

^{*2} Плавятся без разложения.

Спектры ^1H ЯМР некоторых 2-метоксифенилзамещенных имидазо[1,2-а]бензимидазолов

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги протонов, δ , м.д.
VIIIaX	DMCO-d ₆ -CCl ₄	1,37 (т, 6H, 2Me), 3,33 (к, 4H, 2CH ₂), 3,64 (т, 2H, CH ₂ N), 3,84 (с, 3H, OMe), 5,25 (т, 2H, NCH ₂), 7,03 (д, 2H, 2',6'-H), 7,4 – 7,6 (дт, 2H, 6,7-H), 7,98 (м, 3H, 3',5'-H, 5-H), 8,21 (д, 1H, 8-H), 8,45 (с, 1H, 3-H), 11,76 (ушир. с, HCl)
VIIIbX	DMCO-d ₆	1,6 (ушир. с, 2H, CH ₂ (CH ₂) ₂), 1,85 (м, 4H, CH ₂ (CH ₂) ₂), 3,37 (м, 4H, N(CH ₂) ₂), 3,65 (т, 2H, CH ₂ N (CH ₂) ₅), 3,85 (с, 3H, OCH ₃), 5,04 (т, 2H, NCH ₂), 7,07 (д, 2H, 2',6'-H), 7,38 – 7,54 (дт, 2H, 6,7-H), 7,88 – 8,05 (м, 4H, 3',5'-H, 5,8-H), 8,4 (с, 1H, 3-H).
VIIIbX	DMCO-d ₆ -CCl ₄	3,46 (ушир. с, 4H, N(CH ₂) ₂), 3,72 (т, 2H, CH ₂ N), 3,85 (с, 3H, OMe), 3,94 (т, 4H, (CH ₂) ₂ O), 5,23 (т, 2H, NCH ₂), 7,02 (д, 2H, 2',6'-H), 7,4 – 7,57 (дт, 2H, 6,7-H), 7,95 (м, 3H, 3',5'-H, 5-H), 8,13 (д, 1H, 8-H), 8,44 (с, 1H, 3-H)
VIIIrX	DMCO-d ₆ -CCl ₄	2,98 (с, 6H, 2Me), 3,7 (т, 2H, CH ₂ N), 3,85 (с, 3H, OMe), 5,26 (т, 2H, NCH ₂), 7,0 (д, 2H, 2',6'-H), 7,4 – 7,6 (дт, 2H, 6,7-H), 7,95 (м, 3H, 3',5'-H, 5-H), 8,17 (д, 1H, 8-H), 8,46 (с, 1H, 3-H), 12,0 (уширен. с, HCl)
IXaX	DMCO-d ₆ -CCl ₄	1,4 (т, 6H, 2Me), 3,38 (к, 4H, 2CH ₂), 3,67 (т, 2H, CH ₂ N), 3,91 (с, 3H, OMe), 5,28 (т, 2H, NCH ₂), 6,9 (д, 1H, 6'-H), 7,33 – 7,59 (м, 4H, 6,7-H, 4',5'-H), 7,7 (с, 1H, 2'-H), 8,0 (д, 1H, 5-H), 8,28 (д, 1H, 8-H), 8,63 (с, 1H, 3-H), 11,95 (уширен. с, HCl)
IXbX	DMCO-d ₆ -CCl ₄	1,57 (уширен. с и 1,95 (м, 6H, (CH ₂) ₃), 3,12 (уширен. с, 4H, N(CH ₂) ₂), 3,6 (т, 2H, CH ₂ N), 3,9 (с, 3H, OMe), 5,28 (т, 2H, NCH ₂), 6,88 (д, 1H, 6'-H), 7,3 – 7,57 (м, 4H, 6,7-H, 4',5'-H), 7,64 (с, 1H, 2'-H), 8,0 (д, 1H, 5-H), 8,24 (д, 1H, 8-H), 8,6 (с, 1H, 3-H), 11,94 (уширен. с, HCl)
Xa	CDCl ₃	0,92 (т, 6H, 2Me), 2,54 (к, 4H, N(CH ₂) ₂), 2,88 (т, 2H, CH ₂ N), 3,78 (с, 3H, OMe), 3,89 (с, 3H, OMe), 4,2 (т, 2H, NCH ₂), 6,74 – 7,44 (м, 8H, ароматич. протоны)
XaX	DMCO-d ₆	1,34 (т, 6H, 2Me), 3,35 (к, 4H, N(CH ₂) ₂), 3,73 (т, 2H, CH ₂ N), 3,82 (с, 3H, OMe), 3,92 (с, 3H, OMe), 5,1 (т, 2H, NCH ₂), 7,07 (д, 1H, 6'-H), 7,4 – 7,54 (м, 3H, 6,7-H, 5'-H), 7,68 (с, 1H, 2'-H), 7,95 – 8,1 (дд, 2H, 5,8-H), 8,5 (с, 1H, 3-H), 11,0 (уширен. с, HCl)
XbX	DMCO-d ₆	1,48 (м, 2H, (CH ₂) ₂ CH ₂), 1,82 (м, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₂), 2,5 (м, 4H, N(CH ₂) ₂), 3,62 (т, 2H, CH ₂ N), 3,8 (с, 3H, OMe), 3,9 (с, 3H, OMe), 5,1 (т, 2H, NCH ₂), 7,05 (д, 1H, 6'-H), 7,4 – 7,6 (м, 3H, 6,7-H, 5'-H), 7,7 (с, 1H, 2'-H), 7,95 (д, 1H, 5-H), 8,05 (д, 1H, 8-H), 8,54 (с, 1H, 3-H)
XbX	DMCO-d ₆ -CCl ₄	3,43 (м, 4H, N(CH ₂) ₂), 3,7 (т, 2H, CH ₂ N), 3,88 (с, 3H, OMe), 3,97 (с, 3H, OMe), 4,02 (м, 4H, (CH ₂) ₂ O), 5,27 (т, 2H, NCH ₂), 7,0 (д, 1H, 6'-H), 7,42 (т, 1H, 6(7)-H), 7,53 (м, 2H, 7(6)-H, 5'-H), 7,71 (с, 1H, 2'-H), 7,92 (д, 1H, 5-H), 8,16 (д, 1H, 8-H), 8,33 (с, 1H, 3-H)
XIb	CDCl ₃	1,45 (м, 2H, (CH ₂) ₂ CH ₂), 1,58 (м, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₂), 2,55 (уширен. с, 4H, N(CH ₂) ₂), 2,87 (т, 2H, CH ₂ N), 3,9 (с, 3H, OMe), 3,98 (с, 3H, OMe), 4,37 (т, 2H, NCH ₂), 6,55 – 6,67 (м, 2H, 5',6'-H), 7,13 – 7,37 (дт + с, 3H, 6,7-H, 3'-H), 7,52 (д, 1H, 5H), 7,87 (с, 1H, 3-H), 8,22 (д, 1H, 8-H)
XIb	CDCl ₃	2,58 (уширен. с, 4H, (CH ₂) ₂ N), 2,9 (т, 2H, CH ₂ N), 3,65 (м, 4H, (CH ₂) ₂ O), 3,87 (с, 3H, OMe), 4,0 (с, 3H, OMe), 4,35 (т, 2H, NCH ₂), 6,54 – 6,66 (м, 2H, 5',6'-H), 7,13 – 7,33 (м, 3H, 6,7-H, 3'-H), 7,54 (д, 1H, 5-H), 7,86 (с, 1H, 3-H), 8,18 (д, 1H, 8-H)

ний частично отгоняют и реакционную массу разбавляют эфиром.

Соли 9-диалкиламиноэтил-2-метокси(диметокси)фенилимидазо[1,2-а]бензимидазолов (VIII – X, XII). Кипятят 10 ммоль бромида бензимидазолия (III – V, VII) в 100 – 120 мл воды до полного протекания реакции (2 – 4 ч). Раствор охлаждают, подщелачивают 22 % раствором аммиака до pH 8 – 9 и выделившееся масло экстрагируют хлороформом. Экстракт концентрируют до небольшого объема и очищают, пропуская через колонку с Al₂O₃ и элюируя хлороформом. После испарения растворителя из элюата остаются основания VIII – X, XII в виде масла или кристаллического остатка, которые используют для получения различных солей без дополнительной очистки.

Дигидрохлориды (X) синтезируют, обрабатывая растворы трициклических оснований в ацетоне насыщенным раствором HCl в сухом эфире или 2-пропанол. Выпавший осадок соли через 30 – 60 мин отфильтровывают, промывают ацетоном и кристаллизуют из подходящего растворителя. Сушат при 105 – 110 °С.

Дигидробромиды (B) получают действием конц. HBr на раствор основания в ацетоне.

Нитраты (H) образуются при подкислении ацетонного раствора основания ацетоновым раствором конц. HNO₃ до pH 2 – 3.

Сульфат (XaC) выпадает из раствора основания Xa в спирте при обработке его разбавленным ацетоновым или эфирным раствором H₂SO₄ до pH 2 – 3. Выпавший осадок соли через 15 – 20 мин отделяют, тщательно промывают охлажденным спиртом и ацетоном.

Дигидрохлориды 9-диалкиламиноэтил-2-(2,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазолов (XIa – vX). Кипятят 5 ммоль бромида VI в 50 – 75 мл конц. HCl 30 – 40 мин. По охлаждении раствор осторожно подщелачивают конц. NH₄OH до pH 8 – 9 и дальше поступают так, как описано выше при выделении соединений VIII – X, XII. К суспензии полученного основания XI в минимальном объеме спирта при нагревании прибавляют конц. HCl до pH 2 – 3. При этом вначале наблюдается растворение осадка основания с последующим выпадением из раствора дигидрохлорида XI, который отфильтровывают из охлажденного раствора и перекристаллизовывают из водного спирта. Сушат при 110 °С.

Дигидрохлорид 9-диэтиламиноэтил-2-(3-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола (IXaX). Осторожно нагревают 0,92 г (2 ммоль) бромида IVa в открытой пробирке при 170 °С до полного прекращения выделения паров воды и исчезновения на ТСХ пятна исходного имина. Затем плав охлаждают, обрабатывают 22 % раствором NH₄OH и экстрагируют CHCl₃. Хлороформный экстракт пропускают через

Фармакологические свойства 2-метоксифенилзамещенных 9-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола

Шифр соединения*1	Вид активности							ЛД ₅₀ , мг/кг
	антиоксидантная		ингибирование	спазмолитическая	снижение возбудимости предсердий,	антиагрегантная	радиопротекторная,	
	балл	МЭК, М/л	ФДЭ цАМФ, I ₅₀ , М/л	ЭК ₅₀ , М/л	МЭК, М/л	ЭК ₅₀ , М/л	МЭК, М/л	
VIIIaX	1,2 · 10 ⁻⁴	164,5
VIIIaH	3,16 · 10 ⁻⁴
VIIIaB	3,16 · 10 ⁻⁴	...	185,0
VIIIbX	6	3,1 · 10 ⁻⁶	5,0 · 10 ⁻⁵	...	7,3 · 10 ⁻⁵	9,72 · 10 ⁻⁴	...	282,4
VIIIbX	5,0 · 10 ⁻⁵	...	>1,0 · 10 ⁻⁴
VIIIrX	6	1,8 · 10 ⁻⁶	...	8,1 · 10 ⁻⁶	9,5 · 10 ⁻⁵	7,10 · 10 ⁻⁴	...	348,0
IXaX	6	1,6 · 10 ⁻⁶	5,7 · 10 ⁻⁵	3,00 · 10 ⁻⁴	...	120,0
IXbX	7	4,0 · 10 ⁻⁷	...	1,16 · 10 ⁻⁵	1,6 · 10 ⁻⁴	>1,00 · 10 ⁻³	...	190,0
IXbX	6	1,2 · 10 ⁻⁶	1,8 · 10 ⁻⁴
XrX	5	5,0 · 10 ⁻⁵	1,20 · 10 ⁻⁴
XaH	6	6,0 · 10 ⁻⁶	2,5 · 10 ⁻⁴	6,30 · 10 ⁻⁴	1,26 · 10 ⁻⁴	385,0
XaX	5	3,1 · 10 ⁻⁵	5,0 · 10 ⁻⁴	3,1 · 10 ⁻⁶	331,0
XaB	6	6,6 · 10 ⁻⁶	2,5 · 10 ⁻⁴	3,16 · 10 ⁻⁴	...	296,0
XaC	2,75 · 10 ⁻⁴	...	325,0
XbX	4	7,9 · 10 ⁻⁴	1,0 · 10 ⁻⁴	6,00 · 10 ⁻⁴	7,9 · 10 ⁻⁵	281,0
XbH	1,3 · 10 ⁻⁴	>1,00 · 10 ⁻³	...	416,0
XbB	1,7 · 10 ⁻⁴	>1,00 · 10 ⁻³	...	446,0
XbX	4	...	4,2 · 10 ⁻⁴	1,6 · 10 ⁻³	>1,0 · 10 ⁻⁴	320,0
XIaX	6	5,4 · 10 ⁻⁶	3,5 · 10 ⁻⁴	2,1 · 10 ⁻⁶	3,5 · 10 ⁻⁴	1,30 · 10 ⁻⁴	2,0 · 10 ⁻⁴	116,0
XIbX	6	3,5 · 10 ⁻⁶	1,0 · 10 ⁻³	7,8 · 10 ⁻⁶	2,5 · 10 ⁻⁴	1,20 · 10 ⁻⁵	1,2 · 10 ⁻⁴	293,0
XIbX	4	...	1,0 · 10 ⁻³	3,8 · 10 ⁻⁵	>1,0 · 10 ⁻⁴	3,00 · 10 ⁻⁴	3,9 · 10 ⁻⁴	442,0
XIIaX	<5	2,1 · 10 ⁻⁶	3,1 · 10 ⁻⁶	242,0
XIIbX	<5	2,1 · 10 ⁻⁵	...	3,00 · 10 ⁻⁴	6,3 · 10 ⁻⁶	182,0
XIIbX	4	...	4,6 · 10 ⁻⁴	3,4 · 10 ⁻⁵	2,5 · 10 ⁻⁴	250,0
XIIIa	5	8,7 · 10 ⁻⁶	4,9 · 10 ⁻⁵	2,80 · 10 ⁻⁴	7,9 · 10 ⁻⁶	116,0
XIIIb	5	...	1,25 · 10 ⁻⁴	1,5 · 10 ⁻⁵	5,5 · 10 ⁻⁴	1,50 · 10 ⁻⁴	1,1 · 10 ⁻⁵	128,0
Дибунол	6	3,0 · 10 ⁻⁶	1,30 · 10 ⁻³	...	490,0
Теofilлин	1,3 · 10 ⁻⁴
Дибазол	1,0 · 10 ⁻⁴	310,0
Папаверин	8,9 · 10 ⁻⁶
Хинидин	3,1 · 10 ⁻⁴	210,0
Этмозин	3,9 · 10 ⁻⁵	131,0
Мексамин	3,16 · 10 ⁻³	...
Ацетилсалициловая кислота	4,40 · 10 ⁻³	...	131,0

*1 Химический состав солей см. в табл. 2.

слой Al₂O₃, собирая первую, идущую с фронтом растворителя, фракцию (элюент — хлороформ). Остаток после испарения хлороформа растворяют в EtOH при нагревании и подкисляют конц. HCl до pH 2–3. Осадок соли отделяют, промывают ацетоном. Выход 0,59 г (67,8 %).

Аналогично получают и гидрохлориды IXб, в, но выходы в этих случаях ниже из-за более высокой температуры проведения реакции и, соответственно, большей степени протекания побочных процессов.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антиоксидантное действие соединений определяли *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов 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 прини-

мали время в минутах, необходимое для повышения оптической плотности продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, до 0,1. Активность веществ оценивали в баллах — десятичный логарифм обратной величины концентрации вещества (М/л), вызывающей 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. Препаратом сравнения служил дибунол.

О радиопротекторном действии судили по способности соединений повышать устойчивость эритроцитов крыс к перекисному гемолизу. Исследования проводили по методу [15]. За единицу действия соединений принимали графически рассчитанную МЭК, удлиняющую время 50 %-ного гемолиза в два раза. Препаратом сравнения служил радиопротектор мексамин.

Влияние на агрегацию тромбоцитов кроликов определяли *in vitro* по методу [16]. Агрегацию индуци-

Таблица 5
Влияние солей имидазо[1,2-а]бензимидазола VIII-X и IX6X на потенциал-зависимые кальциевые каналы портальной вены

Шифр соединения	ЭК ₅₀ , М/л
VIII-X	2,2 · 10 ⁻⁶
IX6X	1,4 · 10 ⁻⁵
Циннаризин	1,8 · 10 ⁻⁵
Дилтиазем	1,8 · 10 ⁻⁶

Таблица 6
Влияние изучаемых производных имидазо[1,2-а]бензимидазола на активность кальмодулина, фосфодиэстеразы-цАМФ

Шифр соединения	I ₅₀ , мкМ	Коэффициент стимуляции ФДЭ	Удельная активность ФДЭ, нМ АМФ/мг белка/мин	
			базальная	кальмодулин-стимулируемая активность
Контроль	—	5,7	0,35 ± 0,03	1,99 ± 0,03
VIII-X	50 – 60	1,2	0,36 ± 0,01	0,44 ± 0,06
IX6X	25	1,2	0,38 ± 0,03	0,45 ± 0,03
IXвX	—	5,7	0,16 ± 0,03	0,94 ± 0,13
Контроль	—	6,05	0,28 ± 0,03	1,69 ± 0,07
ХаБ	—	4,5	0,20 ± 0,03	0,92 ± 0,05
ХбX	—	3,6	0,21 ± 0,02	0,75 ± 0,06
ХаС	18	5,2	0,26 ± 0,04	1,34 ± 0,02
Аминазин	60

ровали АДФ в концентрации 5 мкМ. Об активности веществ судили по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в %). Для наиболее активных соединений графически рассчитывали ЭК₅₀ — концентрацию в молях, в которой вещество ингибирует агрегацию тромбоцитов на 50 %. В качестве препарата сравнения взята ацетилсалициловая кислота.

Об антиаритмических свойствах соединений судили по их влиянию на возбудимость миокарда [17]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в раствор Локка при температуре 25 °С и оксигенации. Об активности судили по МЭК веществ, препятствующей навязанному ритму (3 Гц, длительность импульса 0,5 мс и напряжении тока, в 2 раза превышающем 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 [18]. Кислород из питательного раствора Кребса – Генселейта 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 (Δt₅₀) — и по выполненной работе (P_{ижП}⁵⁰) по отношению к контролю, сравнивая эти эффекты с таковыми нонахлазина и интенкордина.

Антикальмодулиновое действие оценивали *in vitro* по влиянию кальмодулина на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ) цАМФ. В работе использовали кальмодулин, выделенный из мозга быка [19], препарат частично очищенной кальцийзависимой ФДЭ цАМФ

Таблица 7
Влияние производных имидазо[1,2-а]бензимидазола на работу изолируемых предсердий в условиях гипоксии

Шифр соединения	Концентрация, г/мл	n	Δt ₅₀	P ₅₀
Контроль	—	14	1,9 ± 1,3	1,68
VIIIaX	1,25 · 10 ⁻⁵	3	95,2 ± 25,0* ¹	2,81
VIII6X	2,50 · 10 ⁻⁵	6	38,3 ± 10,9	2,36
ХаН	2,50 · 10 ⁻⁵	3	99,0 ± 19,8* ¹	3,49
ХаX	2,50 · 10 ⁻⁵	3	95,4 ± 34,4	2,66
ХаБ	5,00 · 10 ⁻⁵	3	78,0 ± 10,7* ¹	2,67
Нонахлазин	1,25 · 10 ⁻⁵	4	5,9 ± 15,7* ¹	2,10
Интенкордин	2,50 · 10 ⁻⁵	4	26,3 ± 3,7* ¹	2,28

*¹ Данные статистически значимы (p < 0,05).

[20]. Активность последней определяли по методу [21] 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 и препарат сравнения аминазин вводили в инкубационную среду в концентрации 100 мкМ.

Изучение действия 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 [22]. Активность ФДЭ цАМФ определяли по методу [23]. Об активности веществ судили по константе ингибирования — I₅₀ (М/л) — концентрации вещества, в которой активность энзима снижается в 2 раза. В качестве препарата сравнения был выбран теофиллин.

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 1 ч. В качестве показателя гипотензивного действия соединений рассчитывали величину ЕД₂₀ — дозу, в которой соединение на 30 – 60-й минуте опыта снижало артериальное давление на 20 %. Препаратом сравнения служил дибазол.

Кальций-антагонистическую активность определяли по методу [24] на изолированной портальной вене крысы, помещенной 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 6МХ2Б. Регистрацию сокращения вены производили на самописце Н338-4Н. Активацию кальциевых каналов осуществляли добавлением в перфузирующий раствор хлористого калия в конечной концентрации 60 мМ. Об активности кальциевых каналов судили по развиваемому сосудом изометрическому напряжению в ответ на добавление раствора КСl. Изучаемые вещества добавляли в раствор Кребса – Генселейта в возрастающих концентрациях в течение 30 мин перед ре-

гистрацией 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.

Спазмолитическое действие исследовали согласно [25] на изолированном отрезке тонкого кишечника крыс, который помещали в аэрируемый раствор Тироде при 37 °С. Сокращения препарата фиксировали с помощью комплекса приборов фирмы Ugo Basile (Италия). Спазм кишечника вызывали хлористым барием в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ г/мл. Спазмолитическую активность определяли по величине ЭК₅₀ — концентрации вещества (М/л), при которой спазм подавляется на 50 %. Препаратами сравнения служили дибазол и папаверин.

О влиянии веществ на желудочную секрецию судили по изменению объема желудочного сока, содержанию соляной кислоты и пепсина при 7-часовом лигировании привратника желудка белых беспородных крыс массой 210 – 240 г согласно [26].

Исследуемые соединения и препараты сравнения циметидин и омепразол вводили в дозе 30 мг/кг на 1 % растворе карбоксиметилцеллюлозы внутривидеально. Содержание соляной кислоты в желудочном соке определяли титрованием 0,1 н. раствором КОН до pH 9,0. Активность пепсина определяли согласно [27] с использованием в качестве субстрата альбумина. Изучение показателей секреции желудочного сока выражали в % к контролю.

Острую суточную токсичность при внутрибрюшинном введении определяли на белых беспородных мышках массой 17 – 21 г. Величину ЛД₅₀ рассчитывали графически.

Все полученные данные обрабатывали статистически с применением *t*-критерия Стьюдента [29].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что исследуемые соединения оказывают в разной степени выраженное ингибирующее действие на аскорбат-зависимое перекисное окисление липидов (табл. 4). Наибольшее антиоксидантное влияние проявили 4-метокси- (VIIIбХ и VIIIгХ) и 3-метоксифенилимидазо[1,2-а]бензимидазолы (IXаХ, IXбХ и IXвХ); по силе действия эти вещества были равны или превосходили дибунол.

Из данных, приведенных в табл. 4, следует, что 3,4-диметоксифенилзамещенные ХаН, ХаХ, ХбХ, 2,4-диметоксифенилзамещенные XIаХ, XIбХ, XIвХ и 2,5-диметоксифенилзамещенные XIIаХ, XIIбХ, XIIвХ так же, как и соединения XIIIа, б, не имеющие метоксигрупп в фенильном ядре, по радиопротекторной активности активнее мексамина.

Большинство исследуемых соединений проявляют свойства ингибиторов ФДЭ цАМФ (табл. 4), при этом 4-метоксифенилзамещенные VIIIбХ и VIIIвХ по силе действия превосходят теофиллин.

Таблица 8
Антисекреторная активность производных имидазо[1,2-а]бензимидазола у крыс при дозе 30,0 мг/кг

Вещество	Объем желудочного сока, Δ%	Секреция, Δ%	
		HCl	пепсина
VIIIгХ	11,1 ± 11,1	32,2 ± 29,9	5,9 ± 5,9
VIIIбХ	-81,8 ± 2,6*	-92,5 ± 9,3	-40,0 ± 13,3
IXбХ	1,0 ± 1,0	-4,1 ± 4,0	60,4 ± 3,2
IXвХ	-23,7 ± 6,7	-7,3 ± 1,2	11,7 ± 3,4
Омепразол	-15,1 ± 9,2	-44,3 ± 12,2	-41,3 ± 4,5*1
Циметидин	-23,0 ± 8,8	-32,0 ± 10,2	-56,5 ± 0,4*1

*1 $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Ряд синтезированных веществ оказывают сильное спазмолитическое действие. В частности вещества IXбХ, XIвХ, XIIбХ, XIIвХ превосходят по активности дибазол, а VIIIгХ, XIаХ, XIбХ и XIIаХ — также и папаверин (табл. 4).

При изучении антиагрегантной активности было установлено, что большинство 2-метоксифенилзамещенных соединений превосходят по активности ацетилсалициловую кислоту и дибунол (табл. 4).

При изучении действия соединений IXбХ и VIIIгХ на трансмембранный транспорт ионов кальция оказалось, что по силе подавления гиперкалиевой контрактуры они (особенно соединение VIIIгХ) существенно превосходят циннаризин и дилтиазем (табл. 5).

Как метокси- (VIIIгХ, IXбХ, IXвХ), так и диметоксифенилимидазобензимидазолы (ХаБ, ХбХ, ХаС) проявляют антикальмодулиновые свойства (табл. 6). Некоторые из веществ (VIIIгХ, IXбХ, ХаС) по силе антикальмодулинового действия сопоставимы с аминамином.

Влияние синтезированных веществ на сердечно-сосудистую систему проявляется в снижении возбудимости миокарда (табл. 4), повышенной резистентности миокарда к гипоксии (табл. 7) и в снижении системного артериального давления (табл. 9). По силе антиаритмического действия (снижение возбудимости предсердий из-за удлинения рефрактерного периода) 4(3)-метоксифенилсодержащие вещества (VIIIаХ, VIIIбХ, VIIIгХ, IXаХ, IXбХ, IXвХ) были активнее диметоксифенильных производных (XIаХ, XIбХ). По противоаритмической активности наиболее активные вещества VIIIбХ, VIIIгХ, IXаХ превосходили препарат сравнения хинидин.

Изученные соединения повышают устойчивость изолированных предсердий к недостатку кислорода. Так, из данных, приведенных в табл. 7, следует, что 4-метоксифенилзамещенные VIIIаХ, VIIIбХ и 3,4-диметоксифенилзамещенные ХаН, ХаХ и ХаБ увеличивают как время функционирования, так и объем выполняемой миокардом работы в условиях дозированной гипоксии. Наиболее активное соединение XIIIаХ по силе действия близко к нонахлазину, а вещества ХаН, ХаБ — не уступают интенкордину.

По способности подавлять секрецию желудочного сока следует выделить соединение VIIIбХ, которое

Таблица 9
Гипотензивная активность и острая токсичность 2-фенил-
(ХIII) и 2-метокси-(диметокси)фенилимидазо[1,2-а]бензими-
дазолов (VIII – X)

Шифр соединения	ED ₂₀ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	LD ₅₀ /ED ₂₀
VIIIaX	11,5	164,5	14,3
VIIIaB	4,3	185,0	43,0
VIIIгX	9,35	348,0	37,2
VIIIбX	6,1	282,4	46,3
IXбX	11,7	190,0	16,2
IXвX	51,2
XaH	3,0	385,0	128,3
XaX	2,9	331,0	114,1
XaB	3,5	296,0	84,6
XaC	10,3	325,0	31,5
XбX	3,1	281,0	90,6
XбH	3,0	416,0	138,6
XбB	3,0	446,0	148,6
XIIIa	12,6	116	9,2
XIIIб	9,5	128	13,5
Дибазол	22,1	310,0	14,0
Апрессин	4,0	80,0	20,0

было более активно, чем омепразол и циметидин (табл. 8).

Все изученные 2-фенил- (ХIII) и 2-метокси(димерокси)фенилимидазо[1,2-а]бензимидазолы (VIII – X) проявляют в различной степени гипотензивную активность (табл. 9).

Таким образом, проведенные исследования подтверждают перспективность синтеза и поиска биологически активных соединений среди метоксифенилзамещенных 9-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазолов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. М. Симонов, А. А. Белоус, В. А. Анисимова, С. В. Ивановская, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(1), 7 – 10 (1969).
2. Н. Ogura, Н. Takayanagi, Y. Yamazaki, et al., *J. Med. Chem.*, **15**(9), 923 – 926 (1972).
3. P. N. Preston, D. M. Smith, G. Tennant (eds.), *Benzimidazoles and Its Congeneric Tricyclic Compounds*, Part 2, Intersci, New York (1981).
4. А. А. Спасов, И. Н. Иежица, Л. И. Бугаева, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 6 – 17 (1999).
5. Fr. Pat. 2691462, V. A. Anisimova, M. V. Levchenko, T. B. Korochina, et al., *Bull* 95/23; EP 0571253.

6. Патент РФ 2058142, Г. В. Ковалев, А. А. Спасов, В. А. Анисимова и др., *Бюл. изобрет.*, № 11 (1996).
7. Патент РФ 2061481, Г. В. Ковалев, А. А. Спасов, В. А. Анисимова и др., *Бюл. изобрет.*, № 16 (1996).
8. Патент РФ 2068261, А. М. Симонов, Г. В. Ковалев, В. А. Анисимова и др., *Бюл. изобрет.*, № 30 (1996).
9. Г. В. Ковалев, В. А. Анисимова, А. М. Симонов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **13**(8), 57 – 62 (1979).
10. В. И. Дуленко, Г. Н. Дорофеевко, *Методы получения реактивов и препаратов*, вып. 13, ИРЕА, Москва (1965), сс. 38 – 39.
11. Г. В. Лазурьевский, И. В. Терентьева, А. А. Шамшурич, *Практические работы по химии природных соединений*, Высшая школа, Москва (1966), сс. 292 – 293.
12. Г. Н. Дорофеевко, Л. В. Полищук, *Ж. общ. химии*, **32**(2), 364 (1962).
13. М. И. Шевчук, А. В. Домбровский, *Ж. общ. химии*, **33**(4), 1135 (1963).
14. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, *Биоантиокислители*, Т. 52, Наука, Москва (1975), сс. 73 – 78.
15. J. J. Brekhan, V. G. Golotin., V. A. Gonenko, *Comp. Biochem. Physiol.*, **58**(1A), 115 – 117 (1977).
16. G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
17. Я. И. Зайдлер, *Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических состояний*, ч. 3, Медицина, Москва (1967), с. 46.
18. А. А. Спасов, *Бюл. экп. биол. мед.*, № 1, 110 – 112 (1988).
19. R. Gopalokrishna and W. B. Anderson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **104**, 830 – 836 (1982).
20. W. J. Thomhson, W. L. Terasaki, P. J. V. L. Epstein, and S. J. Strada, *Adv. Cyclic Nucl. Res.*, **10**, 69 (1979).
21. R. L. Kinkaid, V. C. Manganieilo, M. Voughan, et al., *J. Biol. Chem.*, **256**, 11345 – 11350 (1981).
22. О. Е. Ватолкина, Р. Е. Либинзон, *Хим.-фарм. журн.*, **18**(2), 152 – 153 (1984).
23. Р. Е. Либинзон, Т. Г. Щеколдина, О. Е. Ватолкина и др., *Вопр. мед. химии*, **23**(4), 526 – 530 (1977).
24. K. Golenhofen, N. Hermstein, and E. Lammel, *Microvasc. Res.*, **5**, 73 – 80 (1973).
25. Я. И. Хаджай, Г. В. Оболенцева, А. П. Прокопенко, *Фармакол. токсикол.*, **29**, 156 – 160 (1966).
26. H. Shay, S. A. Komarov, S. S. Fels, et al., *Gastroenterology*, **5**, 43 – 61 (1945).
27. M. L. Anson, *J. Gen. Physiol.*, **22**, 79 – 89 (1938).
28. А. И. Венчиков, В. А. Венчиков, *Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии*, Медицина, Москва (1974), с. 152.

Поступила 12.04.2004

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 2-METHOXYPHENYL-SUBSTITUTED 9-DIALKYLAMINOETHYLIMIDAZO[1,2-a]BENZIMIDAZOLES

V. A. Anisimova¹, A. A. Spasov², V. A. Kosolapov², A. F. Kucheryavenko², O. V. Ostrovskii², N. P. Larionov², and R. E. Libinzon³

¹ Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Rostov State University, Rostov-on-Don, Russia

² Volgograd State Medical Academy, Volgograd, Russia

³ Research Institute for Biological tests of chemical substances, St. Kupavna, Moscow Oblast, Russia

A series of 2-methoxyphenyl-9-dialkylaminoethyl derivatives of imidazo[1,2-a]benzimidazole have been synthesized and their pharmacological properties have been studied. Some of the synthesized compounds exhibit antioxidant, radioprotector, antiarrhythmic, spasmolytic, antiaggregative, anticalmodulin, and antisecretory properties. Some substances exhibit the properties of phosphodiesterase inhibitors, decrease calcium ions transport through the membrane, increase myocardium resistance to hypoxia, and reduce the arterial pressure. The obtained data show good prospects for the synthesis and screening of biologically active substances in this chemical group.