

В. А. Анисимова¹, М. М. Осипова¹, А. П. Галенко-Ярошевский²,
В. В. Пономарев², В. Л. Попков², А. К. Приходько², Е. А. Каде², А. А. Спасов³

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗО[1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

¹ НИИ физической и органической химии Ростовского университета;

² Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар;

³ Волгоградская государственная медицинская академия

Производные имидазо[1,2-а]бензимидазола [1] проявляют анальгетическую [2], противовоспалительную [3], гипотензивную [3, 4], антиаритмическую [5], антиагрегантную, гипогликемическую [6] и другие виды активности. Однако это касается, в основном, 2,9-дизамещенных имидазо[1,2-а]бензимидазола. 1,2-Дизамещенные имидазо[1,2-а]бензимидазолы, в частности, имеющие фармакофорные диалкиламиноалкильные группировки, изучены меньше. В работе [7] показано, что соединения такого типа способны проявлять местноанестезирующие свойства.

В продолжение исследований в ряду 1Н-имидазо[1,2-а]бензимидазола нами по схеме, предложенной ранее [8], синтезирован ряд новых дигидрохлоридов 2-замещенных 1-диалкиламиноалкилимидазо[1,2-а]бензимидазолов (Va – л) и изучено их местноанестезирующее действие.

Взаимодействием аминоспиртов I с соответствующими бромметилкетонами в пропанол-2 получены ацилметилпроизводные II. Мы нашли, что для термической циклизации II в 1-гидроксиалкилзамещенные III удобнее всего использовать в качестве растворителя моноэтаноламин, в котором гладко идут все реакции независимо от строения радикала R. Далее последовательное замещение группы OH на атом хлора и последнего на аминогруппу приводит к 1-диалкиламиноалкилзамещенным, которые действием HCl переведены в водорастворимые дигидрохлориды V (табл. 1).

Строение всех синтезированных соединений подтверждено спектральными данными. В ИК-спектрах спиртов III исчезают характеристические полосы валентных колебаний групп C=O (1700 – 1710 см⁻¹) и C=N (1670 – 1687 см⁻¹), имеющиеся в спектрах соединений II, и проявляются характерные для имида-

Таблица 1
Характеристики солей 1-(диалкиламиноалкил)имидазо[1,2-а]бензимидазолов (Va – л) и промежуточных продуктов их синтеза

| Соединение** | Выход, % | Т пл., °С (разл.) | Растворитель для перекристаллизации | Брутто-формула |
|--------------|----------|-------------------|-------------------------------------|--|
| Па | 90,7 | 212 – 213 | этанол | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ · HBr |
| Пв | 90,2 | 258 – 259 | 60 % этанол | C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ · HBr |
| Пд | 89,7 | 220 – 221 | 2-пропанол | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ · HBr |
| Пж | 92,0 | 214 – 215 | этанол | C ₁₈ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ · HBr |
| Пз | 92,4 | 200 – 201 | этанол | C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ · HBr |
| Ша | 93,7 | 157 – 158* | этилацетат | C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O |
| Шв | 97,6 | 194* | ацетонитрил | C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O |
| Шд | 83,7 | 128 – 129* | ацетонитрил | C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O |
| Шж | 95,4 | 199 – 200* | этанол | C ₁₈ H ₆ BrN ₃ O |
| Шз | 93,5 | 187 – 188* | этанол | C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O |
| IVa | 100 | 200 – 201 | ацетон – эфир | C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ · HCl |
| IVв | 89,4 | 213 – 214 | ацетонитрил | C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ · HCl |
| IVд | 98,0 | 191 – 192 | ацетонитрил | C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ · HCl · H ₂ O |
| IVж | 93,7 | 210 | этанол | C ₁₈ H ₁₅ BrClN ₃ · HCl |
| IVз | 90,4 | 207 – 208 | этанол | C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ · HCl |
| Va | 82,0 | 265 – 266 | ацетонитрил | C ₁₉ H ₂₈ N ₄ · 2HCl |
| Vб | 79,0 | 250 – 251 | ацетонитрил | C ₂₀ H ₂₂ N ₄ · 2HCl |
| Vв | 83,5 | 225 – 226 | ацетонитрил | C ₂₁ H ₂₄ N ₄ · 2HBr |
| Vг | 87,8 | 177 | этанол | C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O · 2HCl |
| Ve | 85,2 | 220 – 221 | этанол | C ₂₀ H ₃₀ N ₄ · 2HCl · 2H ₂ O |
| Vж | 75,0 | 245 – 246 | ацетонитрил | C ₂₂ H ₃₂ N ₄ · 2HCl |
| Vз | 81,0 | 241 – 242 | 2-пропанол | C ₂₂ H ₂₆ N ₄ · 2HCl |
| Vi | 87,0 | 256 – 257 | нитрометан | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ · 2HCl |
| Vк | 88,5 | 219 – 220 | этанол | C ₂₂ H ₂₅ BrN ₄ · 2HCl |
| Vл | 82,7 | 228 – 229 | этанол | C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ · 2HCl · H ₂ O |

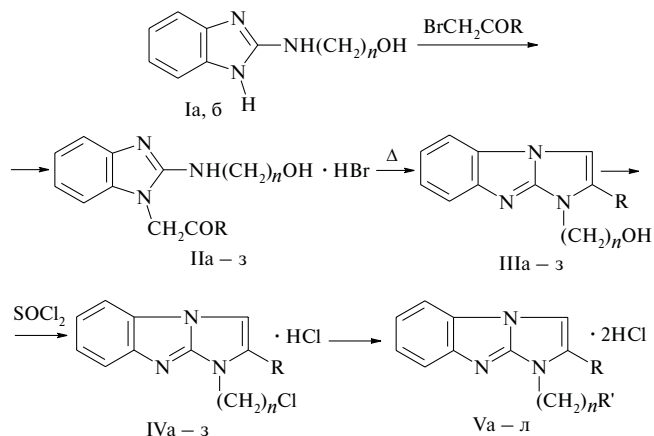
* плавятся без разложения

** характеристики соединений Пб, г,е, Шб, г,е и Vд приведены в работе [8]

зо[1,2-а]бензимидазольного кольца полосы поглощения в областях 1490 – 1505, 1590 – 1605, 1600 – 1610 (C=C) и 1620 – 1635 см⁻¹ (C=N). Эти же полосы имеются и в спектрах оснований соединений V. Поглощение групп OH и NH в соединениях II характеризуется двумя перекрывающимися полосами в области 3050 – 3300 см⁻¹; широкая полоса поглощения группы OH в спиртах III проявляется также в этой области (3100 – 3200 см⁻¹). Данные спектров ПМР приведены в табл. 2.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР получены на спектрометре “Varian XL-300” с рабочей частотой 300 МГц. ИК-спектры сняты на приборе “Specord-75-IR” в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на Al₂O₃ (элюент — CHCl₃, проявление парами



Ia, б: а, n=2; б, n=3; II–IVa–з: а–г, n=2; д–з, n=3; а, д, R=C(CH₃)₃; б, е, R=C₆H₅; в, з, R=C₆H₄Cl-4; г, R=α-C₁₀H₇; ж, R=C₆H₄Br-4; Va–л: а–д, n=2; е–л, n=3; а, е, ж, R=C(CH₃)₃; б, в, з, и, R=C₆H₅; г, к, R=C₆H₄Cl-4; д, R=α-C₁₀H₇; л, R=C₆H₄Br-4; а, R'=NHC(CH₃)₃; б, R'=NHCH(CH₃)₂; в, е, з, к, л, R'=N(C₂H₅)₂; г, R'=N(CH₂CH₂)₂O; д, R'=N(CH₂)₅; ж, R'=NHCH(CH₂)₅; и, R'=N(CH₂)₄.

Т а б л и ц а 2

Спектры ¹H ЯМР синтезированных соединений

| Соединение | Растворитель | Химические сдвиги протонов, δ, м.д. |
|------------|--|--|
| IIa* | CDCl ₃ | 0,87 (1H, ушир. с, OH), 1,16 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 1,2 (1H, с, NH), 3,48 (2H, т, CH ₂), 3,74 (2H, т, CH ₂), 4,6 (2H, с, CH ₂ CO), 6,66 – 6,75 (1H, м), 6,93 – 7,02 (2H, м) и 7,2 – 7,38 (1H, м, ароматические протоны) |
| IIв | DMCO-d ₆ | 3,55 (2H, т, CH ₂), 3,68 (2H, т, CH ₂), 6,07 (2H, с, CH ₂ CO), 7,10 – 8,10 (8H, м, ароматические протоны), 9,10 (1H, т, NH) |
| IIд* | CDCl ₃ | 1,33 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 1,80 (2H, кв, CH ₂), 3,0 – 3,6 (2H, широкая полоса, NH, OH), 3,70 (4H, к, NCH ₂ , CH ₂ O), 4,80 (2H, с, CH ₂ O), 6,90 (1H, д), 7,0 – 7,14 (2H, дт) и 7,43 (1H, д, ароматические протоны) |
| IIз | DMCO-d ₆ | 1,85 (2H, кв, CH ₂), 3,6 (4H, к, NCH ₂ , CH ₂ O), 6,15 (2H, с, CH ₂ CO), 7,1 – 8,2 (8H, м, ароматические протоны), 9,12 (1H, т, NH) |
| IIIa | CDCl ₃ | 1,36 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 4,10 (2H, т, CH ₂), 4,25 (2H, т, CH ₂), 6,23 (1H, ушир. с, OH), 6,82 (1H, с, 3 – H), 6,96 – 7,56 (4H, м, ароматические протоны) |
| IIIв | CDCl ₃ | 4,08 (4H, с, 2CH ₂), 5,2 – 6,4 (1H, широкая полоса, OH), 7,08 – 7,64 (9H, м, ароматические протоны) |
| IIIд | CDCl ₃ | 1,43 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 2,04 (2H, кв, CH ₂), 3,57 (2H, т, CH ₂ O), 4,42 (2H, т, NCH ₂), 6,27 (1H, ушир. с, OH), 6,96 (1H, с, 3-H), 7,06 – 7,28 (2H, м, 6,7-H), 7,48 – 7,64 (2H, дд, 5,8 – H) |
| IIIз | CDCl ₃ | 1,94 (2H, кв, CH ₂), 3,60 (2H, т, CH ₂), 4,26 (2H, т, CH ₂), 7,1 – 7,75 (9H, м, ароматические протоны) |
| IVд* | CDCl ₃ | 1,33 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 2,47 (2H, кв, CH ₂), 3,68 (2H, т, CH ₂), 4,23 (2H, т, CH ₂), 6,75 (1H, с, 3-H), 6,9 – 7,5 (4H, м, ароматические протоны) |
| IVз | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 2,1 (2H, кв, CH ₂), 3,63 (2H, т, CH ₂), 4,50 (2H, т, CH ₂), 7,37 – 8,26 (9H, м, ароматические протоны), 14,9 – 16,0 (1H, широкая полоса, =N ⁺ H-) |
| Va | DMCO-d ₆ | 1,33 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 1,46 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 3,6 (2H, т, CH ₂), 4,8 (2H, т, CH ₂), 7,4 – 8,05 (5H, м, ароматические протоны), 9,7 (2H, ушир. с, 2 N ⁺ H) |
| Vб | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,35 (6H, д, 2CH ₃), 3,25 (2H, м, CH ₂), 3,35 (1H, м, CH), 4,78 (2H, т, CH ₂), 7,40 – 7,52 (2H, дт), 7,60 – 7,68 (5H, м), 7,71 – 7,75 (1H, д) и 8,02 – 8,08 (1H, д, ароматические протоны), 8,35 (1H, с, 3 – H), 7,09 (2H, ушир. с, NH, =N ⁺ H-) |
| Vв | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,17 (6H, т, 2CH ₃), 3,14 (4H, к, 2CH ₂), 3,40 (2H, т, CH ₂), 4,90 (2H, т, N – CH ₂), 7,35 – 8,35 (10H, м, ароматические протоны), 10,00 – 12,50 (1H, широкая полоса, =N ⁺ H-) |
| Vг | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 3,15 (4H, т, O(CH ₂) ₂), 3,55 (2H, т, NCH ₂), 3,84 (4H, т, N(CH ₂) ₂), 4,68 (2H, т, NCH ₂), 7,37 – 7,66 (7H, м, ароматические протоны), 8,0 (1H, д, 5 – H), 8,38 (1H, с, 3 – H) |
| Vе | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,25 (6H, т, 2CH ₃), 1,46 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 2,30 (2H, кв, CH ₂), 3,10 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 4,45 (2H, т, NCH ₂), 7,40 – 8,00 (5H, м, ароматические протоны), 10,40 (2H, ушир. с, 2 N ⁺ H) |
| Vж | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,21 – 1,70 (6H, м, (CH ₂) ₃), 1,43 (9H, с, C(CH ₃) ₃), 1,80 (2H, м, CH ₂), 2,0 (2H, м, CH ₂), 2,25 (2H, м, CH ₂), 2,92 (1H, м, CH), 3,2 (2H, м, CH ₂), 4,6 (2H, т, CH ₂), 7,4 – 8,0 (5H, м, ароматические протоны), 9,1 (2H, ушир. с, 2 N ⁺ H) |
| Vз | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,23 (6H, м, 2CH ₃), 2,27 (2H, кв, CH ₂), 3,13 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 4,40 (2H, т, NCH ₂), 7,40 – 8,35 (10H, м, ароматические протоны), 11,15 (1H, ушир. с, =N ⁺ H-), 13,50 – 17,00 (1H, широкая полоса, =N ⁺ H-) |
| Vи | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,98 (4H, м, (CH ₂) ₂), 2,30 (2H, м, CH ₂), 3,22 (6H, м, N(CH ₂) ₃), 4,38 (2H, т, NCH ₂), 7,40 – 8,08 (9H, м, ароматические протоны), 8,34 (1H, с, 3 – H), 11,50 (2H, ушир. с, 2 N ⁺ H) |
| Vк | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,12 (6H, т, 2CH ₃), 2,19 (2H, кв, CH ₂), 3,08 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 4,30 (2H, т, NCH ₂), 7,40 – 7,80 (7H, м, ароматические протоны), 8,05 (1H, д, 5 – H), 8,40 (1H, с, 3 – H), 9,50 – 10,5 (2H, широкая полоса, 2 N ⁺ H) |
| Vл | DMCO-d ₆ – CCl ₄ | 1,11 (6H, т, 2CH ₃), 2,19 (2H, кв, CH ₂), 3,0 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂), 4,15 (2H, т, NCH ₂), 7,08 – 7,70 (7H, м, ароматические протоны), 7,80 (1H, д, 5 – H), 8,02 (1H, с, 3 – H), 10,20 (1H, ушир. с, =N ⁺ H) |

* — Соединение взято в виде основания

Поверхностная местноанестезирующая активность соединений Va, Vb, Vz, Vi и Vl в опытах на роговице кролика

| Соединение | Индекс Ренье | | | | |
|------------|----------------------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|
| | Концентрации растворов, %: | | | | |
| | 0,0625 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 |
| Va | – | 120,5 ± 18,6 | 368,7 ± 34,8 | 534,0 ± 35,0 | 689,8 ± 44,3 |
| Vb | – | – | 236,2 ± 56,6 | 367,5 ± 67,2 | 565,2 ± 70,7 |
| Vz | 539,0 ± 29,3 | 630,0 ± 30,9 | 749,3 ± 19,2 | 1139,8 ± 28,7 | 1280,5 ± 13,9 |
| Vi | 742,5 ± 17,6 | 852,3 ± 17,7 | 1250,0 ± 44,3 | 1300,0 ± 0,0 | |
| Vl | – | – | – | 205,0 ± 25,6 | 452,0 ± 51,4 |
| Дикаин | 174,4 ± 22,9 | 346,4 ± 19,5 | 821,0 ± 40,5 | 1038,0 ± 47,9 | 1149,5 ± 27,3 (+) |

Примечание. В скобках — раздражающее действие: (+) — гиперемия конъюнктивы век.

йода во влажной камере). Синтез соединений II – IVб, г, е Vд описан ранее в работе [8]. Характеристики полученных аминов V и промежуточных продуктов их синтеза II – IV (кроме вышеуказанных) приведены в табл. 1. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным (С, Н, N, Hal).

Гидробромиды 1-ацилметил-2-гидроксиалкиламинобензимидазолов (IIa – з). Эквимолярные количества 2-гидроксиалкиламинобензимидазола I и соответствующего бромметилкетона в пропаноле-2 кипятят 3,5 – 5 ч. После охлаждения осадок соли II отделяют, тщательно промывают спиртом и ацетоном.

1-Гидроксиалкил-2-R-имидазо[1,2-а]бензимидазолы (IIIa – з). Нагревают 10 ммоль гидробромида IIв 4 – 8 мл моноэтаноламина 4 – 6 ч при 155 – 165°C (температура бани). После охлаждения реакционную массу тщательно растирают с 25 – 35 мл холодной воды до исчезновения маслянистых комков. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

Гидрохлориды 1-(ω-хлоралкил)-2-R-имидазо[1,2-а]бензимидазолов (IVa – з). Хлорирование 1-гидроксиалкилзамещенных III хлористым тионилем прово-

дят по методике, описанной в работе [8]. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ: R_f спирта III ~ 0,1; R_f хлорзамещенного IV ~ 0,7 – 0,8.

Дигидрохлориды 1-алкиламиноалкил-2-R-имидазо[1,2-а]бензимидазолов (Va – л). А. Реакция с высококипящими аминами. Кипятят 5 ммоль гидрохлорида IV и 20 – 30 ммоль амина (морфолин, пиперидин, пирролидин, циклогексиламин) 4 – 6 ч. По окончании реакции смесь охлаждают, обрабатывают 40 – 50 мл воды и экстрагируют хлороформом или бензолом. Экстракт промывают водой для удаления избытка амина, сушат безводным Na_2SO_4 и пропускают через слой Al_2O_3 (h 3 см, d 3,5 см), элюируя 1-аминоалкилзамещенные этими же растворителями. После испарения растворителя основания V остаются в виде желтоватых кристаллов или масел, которые сушат в вакуум-эксикаторе над КОН. Дигидрохлориды получают в сухом ацетоне добавлением раствора HCl в эфире или 2-пропаноле. После перекристаллизации соли сушат до постоянного веса при 105 – 110 °С.

Б. Реакция с низкокипящими аминами. Смесь 5 ммоль гидрохлорида IV и 30 ммоль свежеперегнанного амина (диэтиламин, изопропиламин, трет-бутиламин) нагревают в запаянной ампуле при 145 – 150°C (температура бани) 5 – 6 ч. Реакционную массу после охлаждения выливают в 50 мл воды и обрабатывают так же, как в пункте А.

Таблица 4

Активность соединений Va – в, Ve – л при инфильтрационной анестезии в опытах на морских свинках

| Соединение | Местноанестезирующая активность | Токсичность 0,5% раствора при подкожном введении мышам | | Терапевтический индекс |
|------------|---------------------------------|--|------------------|------------------------|
| | | ЭК ₅₀ | ЛД ₅₀ | |
| | в мМ/л | в мг/кг | в мМ/кг | |
| Va | 0,67 | 106,2 (97,6 – 114,8) | 0,28 | 4084,6 |
| Vб | 0,97 | 72,0 (64,4 – 80,0) | 0,18 | 1894,7 |
| Vв | 0,55 | 84,8 (81,9 – 87,9) | 0,17 | 3140,7 |
| Ve | 1,03 | 232,6 (222,4 – 243,4) | 0,58 | 5673,2 |
| Vж | 0,66 | 78,3 (75,4 – 81,3) | 0,18 | 2796,4 |
| Vз | 0,81 | 41,8 (37,5 – 46,1) | 0,10 | 1229,4 |
| Vi | 0,31 | 46,0 (42,4 – 49,0) | 0,11 | 3538,5 |
| Vк | 2,57 | 108,4 (99,1 – 117,7) | 0,22 | 846,9 |
| Vл | 2,56 | 94,8 (83,5 – 106,1) | 0,21 | 817,2 |
| Лидокаин | 3,81 | 283,0 (271,5 – 295,1) | 1,05 | 2747,6 |
| Маркаин | 1,09 | 62,0 (54,7 – 70,2) | 0,20 | 1823,5 |

Экспериментальная фармакологическая часть

Поверхностную анестезию (табл. 3) изучали на роговице кроликов по Ренье-Валету [9], инфильтрационную — на коже морских свинок [10], проводниковую анестезию — на седалищном нерве кроликов [9], а местнораздражающее действие веществ — на глазах кроликов [11].

В качестве препаратов сравнения использовали лидокаин, маркаин и дикаин.

Острую токсичность (ЛД₅₀) веществ определяли на мышках при подкожном введении. Наблюдение за животными вели в течение 48 ч (табл. 4).

Местноанестезирующую активность соединений исследовали в широком диапазоне концентраций, в результате чего получали возможность находить для

Активность соединений Va – в, Ve – к (0,5 % раствор) при проводниковой анестезии в опытах на седалищном нерве кроликов

| Соединение | Время наступления эффекта в мин | Глубина ¹ анестезии % | Длительная полная анестезия в мин | Общая длительность действия в мин |
|------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Va | 9,4 ± 0,8 (7,0 – 11,8) | 100,0 | 297,0 ± 5,4 (282,1 – 311,9) | 362,0 ± 11,8° (329,2 – 394,8) |
| Vб | 12,8 ± 0,9 (10,4 – 15,2) | 100,0 | 264,0 ± 12,9 (228,2 – 299,8) | 330,0 ± 12,4° (295,4 – 364,6) |
| Vв | 10,5 ± 0,9 (8,1 ± 12,9) | 100,0 | 326,0 ± 5,2* (303,6 – 351,4) | 418,0 ± 12,3*° (383,3 – 452,7) |
| Ve | 10,8 ± 0,8 (8,7 – 13,0) | 100,0 | 38,8 ± 1,7* (34,0 – 42,6) | 160,0 ± 2,6*° (153,4 – 166,6) |
| Vж | 9,2 ± 0,4 (7,4 – 11,0) | 100,0 | 312,0 ± 9,6 (285,0 – 339,0) | 425,0 ± 12,6*° (389,5 – 460,5) |
| Vз | 12,0 ± 1,2 (8,6 – 15,4) | 100,0 | 311,0 ± 1,9* (305,0 – 316,0) | 489,0 ± 1,9*° (483,3 – 494,4) |
| Vi | 6,2 ± 0,4*° (5,0 – 7,4) | 100,0 | 355,0 ± 5,4* (330,0 – 380,0) | 438,0 ± 9,4*° (382,0 – 482,0) |
| Vк | 9,2 ± 0,8 (7,0 – 11,3) | 100,0 | 45,0 ± 2,2* (39,3 – 50,7) | 139,2 ± 2,4* (133,0 – 145,8) |
| Лидокаин | 15,0 ± 1,6 (10,6 – 19,4) | 68,0 ± 4,9 (54,4 – 81,6) | – | 141,0 ± 4,3 (129,0 – 153,0) |
| Маркаин | 11,0 ± 0,6 (9,2 – 12,8) | 100,0 | 285,0 ± 4,3 (265,0 – 305,0) | 346,0 ± 7,5 (311,0 – 381,0) |

* различия статистически достоверны относительно маркаина, ° — относительно лидокаина.

¹ Через 30 мин после аппликации вещества на нерв.

каждого вещества среднюю эффективную концентрацию — ЭК₅₀.

Результаты исследований обрабатывали статистически по [12, 13].

Сравнительную оценку активности веществ (при поверхностной и инфильтрационной анестезии) осуществляли путем деления ЭК₅₀ препарата сравнения на ЭК₅₀ исследованного соединения, выраженных в мМ/л. Для характеристики широты терапевтического действия (ШТД) веществ использовали индекс, представляющий собой отношение ЛД₅₀/ЭК₅₀ [14].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что среди изученных веществ поверхностную анестезию вызывают соединения Va, в,з – л (табл. 3.), из которых наиболее активные вещества Vz и Vi (в 0,0626 и 0,125 % концентрации) по силе действия превосходят дикаин. Следует отметить, что 100 %-ную анестезию (индекс Ренье 1300,0) проявляет только соединение Vi в 0,5 % концентрации.

ЭК₅₀ соединений Vz, Vi и дикаина составляет соответственно 2,6; 1,2 и 6,3 мМ/л.

Время наступления анестезии при инстиляции в конъюнктивальный мешок 0,5 % раствора Va, Vв, Vz – л составляет 1,5 – 2 мин, дикаина — 0,5 – 1 мин. Длительность действия соединений Vz и Vi составляет 50 – 60 и 60 – 70 мин соответственно, дикаина — 45 – 55 мин.

Соединения Vz и Vi во всех исследованных концентрациях не оказывали раздражающего действия на ткани переднего отдела глаза, тогда как дикаин в 1 % концентрации вызывает гиперемию конъюнктивы век.

В условиях инфильтрационной анестезии соединения Va – в, Ve – л проявляют обезболивающее действие (табл. 4). Наиболее активное соединение Vi по силе действия существенно превосходит маркаин и лидокаин. Соединения Va, Ve и Vi отличаются от лидокаина и маркаина также большей широтой терапевтического действия.

При проводниковой анестезии обезболивающим действием обладают соединения Va – в, Ve – к (табл. 5). По времени наступления анестезии эти вещества сопоставимы с маркаином и лидокаином. Исключением является соединение Vi, которое действует быстрее. По глубине обезболивания соединения, проявившие проводниковую анестезию, сопоставимы с маркаином и превосходят лидокаин.

Таким образом, в ряду 1,2-дизамещенных имидазо[1,2-а]бензимидазола получены высокоактивные местоанестезирующие вещества, представляющие интерес для углубленного доклинического изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Benzimidazoles and Its Congeneric Tricyclic Compounds*, Part 2, Eds. P. N. Preston, D. M. Smith, G. Tennant, Intersci, New-York (1981).
2. H. Ogura, H. Takayanagi, Y. Yamazaki, et al., *J. Med. Chem.*, **15**(9), 923 – 926 (1972).
3. А. М. Симонов, Г. В. Ковалев, В. А. Анисимова и др., А.с. 566588 (СССР); *Бюл. изобрет.*, № 28, 13 (1977).
4. А. М. Симонов, А. А. Белоус, В. А. Анисимова, С. В. Ивановская, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(1), 7 – 10 (1969).
5. А. М. Симонов, Г. В. Ковалев, В. А. Анисимова, и др. Патент РФ 2068261; *Бюл. изобрет.*, № 30 (1996).
6. V. A. Anisimova, M. V. Levchenko, T. V. Korochina, et al., *Fr. Pat.* 2691462 (1995); *Bull.* 95 / 23; EP 0 571 253.
7. А. И. Ханкоева, М. Г. Шантыз, А. К. Приходько и др., *Тез. докл. V Российского национального конгресса “Человек и лекарство” (21 – 25 апреля 1998)*, Москва (1998), с. 631.
8. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, М. В. Левченко, Е. А. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(10), 17 – 19 (1995).
9. Н. Т. Прянишникова, Н. А. Шаров, *Тримекаин. Фармакология и клиническое применение*, Медицина, Ленинград (1967).
10. E. Bülbring and J. Wajda, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **85**(1), 78 – 84 (1945).
11. I. Setnicar, *Arzneim.-Forsch.*, **16**(5), 623 (1966).
12. Р. Б. Стрелков, *Фармакол. и токсикол.*, **49**(4), 100 – 104 (1986).
13. В. Б. Прозоровский, *Фармакол. и токсикол.*, **25**(1), 115 – 119 (1962).
14. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).

Поступила 24.07.01