

О. Н. Жуковская<sup>1</sup>, В. А. Анисимова<sup>1</sup>, А. А. Спасов<sup>2,3,4</sup>, П. М. Васильев<sup>2,3</sup>,  
В. А. Косолапов<sup>2,3</sup>, А. Ф. Кучерявенко<sup>2</sup>, Н. А. Гурова<sup>2</sup>, Л. В. Науменко<sup>2</sup>,  
В. А. Кузнецова<sup>3</sup>, Д. В. Сороцкий<sup>3</sup>, О. А. Соловьева<sup>2</sup>, Е. В. Резников<sup>2</sup>,  
В. В. Гурова<sup>2</sup>, В. С. Сиротенко<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ, КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-БЕНЗИЛАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛОВ С МЕТОКСИЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В ФЕНИЛЬНОМ КОЛЬЦЕ

<sup>1</sup> НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: zhukowskaia.ol@yandex.ru

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

<sup>3</sup> НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

<sup>4</sup> Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия.

Конденсацией 1-замещенных 2-аминобензимидазолов с ароматическими альдегидами получены соответствующие азометины, восстановление которых борогидридом натрия приводит к 1-замещенным 2-бензиламинобензимидазолам. С помощью информационной технологии (ИТ) “Микрокосм” выполнена оценка *in silico* перспективности данного ряда соединений на наличие антиаритмической, антиагрегантной, антиоксидантной, гемореологической и антигликирующей активности. В результате экспериментального изучения биологических свойств среди синтезированных веществ выявлены активные соединения. Показано соответствие результатов компьютерного прогноза и данных, полученных в эксперименте.

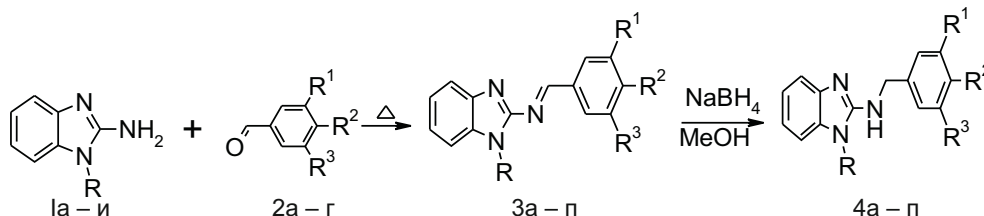
**Ключевые слова:** 1-замещенные 2-бензиламинобензимидазолы; синтез; ИТ “Микрокосм”; поиск *in silico*; антиаритмическая; антиагрегантная; антиоксидантная; гемореологическая; антигликирующая активность; экспериментальное изучение.

Известно, что фармакологическое действие синтетических лекарственных препаратов в значительной мере определяется структурой фармакофорных фрагментов, входящих в их состав. Бензимидазолы относятся к так называемым привилегированным подструктурам [1], которые способны взаимодействовать с биомишенями из нескольких семейств за счет связывания кора соединения с общим “привилегированным” подкарманом; специфический эффект таких веществ обусловлен взаимодействием вариативной части их химической структуры со “специфическим” карманом сайта связывания [2]. В связи с этим производные привилегированных молекул могут проявлять несколько видов фармакологической активности, в зависимости от заместителей, вводимых в базовую структуру. Показано также, что широкий спектр био-

логической активности производных бензимидазола обусловлен высокой  $\pi$ -избыточностью этой гетероароматической структуры [3], что делает возможным образование за счет  $\pi$ - $\pi$  стэкинга прочных комплексов “лиганд — биомишень” [4].

В медицинской практике нашли применение производные 2-аминобензимидазола (астемизол, мебендазол, альбендазол, медамин, беномил) [5]. Полупродукт в синтезе беномила, метиловый эфир 2-бензимидазолкарбаминовой кислоты, не только сам проявляет высокую противогрибковую активность, но и послужил основой для получения 2-аминобензимидазола [6].

С учетом этих фактов, варьируя заместители в первом положении 2-аминобензимидазола и ароматическом кольце альдегидов (метоксигруппы), были синтезированы 15 новых производных, выполнен прогноз *in*



1: R = H(а); CH<sub>3</sub>(б); All(в); CH<sub>2</sub>Ph(г); 2-пиперидиноэтил (д); 2-морфолиноэтил (е), 2-диэтиламиноэтил (ж), 2-диметиламиноэтил (з); 3-диметиламинопропил (и).

2: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H. R<sup>2</sup> = OMe (а); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (б); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (в); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>2</sub>O(г).

3, 4: R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe (а); R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (б); R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (в); R = 2-пиперидиноэтил, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe(г); R = 2-морфолиноэтил, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (д); R = 2-диэтиламиноэтил, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (е); R = 2-диметиламиноэтил, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (ж); R = 3-диметиламинопропил, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (з); R = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (и); R = All, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (к); R = 2-пиперидиноэтил, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (л); R = 2-морфолиноэтил, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (м); R = 2-диэтиламиноэтил, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (н); R = 2-пиперидиноэтил, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>2</sub>O (о); R = 2-морфолиноэтил, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>2</sub>O (п).

silico вероятностей наличия в данном ряду антиагрегантной, антиаритмической, антиоксидантной, гемореологической и антигликирующей активности и выполнено экспериментальное тестирование новых веществ.

Конденсация 2-аминобензимидазолов 1а – и с альдегидами 2а – г гладко протекает в кипящем толуоле и приводит к образованию соединений азометинов 3а – п (табл. 1). Восстановление этих соединений борогидридом натрия в метаноле в более мягких условиях, чем в работе [7], приводит к образованию 1-замещенных 2-бензиламинобензимидазолов 4а – п (табл. 2)

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 3, 4а – п характеризуются рядом общих сигналов. Так, протон азометиновой группы в соединениях 3а-п проявляется в виде синглета (9,41 – 9,48 м.д.). Аминотимильная группа в соединениях 4а-п наблюдается в спектрах сигналами аминогруппы (триплет при 4,10 – 7,5, 9,0, 10,05 м.д.) и связанной с ней метильной группы (дублет при 4,60 – 4,65 м.д.).

Сигналы ароматических протонов бензимидазола и фенильных радикалов проявляются в виде сложных мультиплетов.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на спектрометре Varion Unity-300 (300 МГц) для соединений 3а – п, 4о, 4п в  $\text{CDCl}_3$ , а остальные соединения — в  $\text{DMCO-d}_6$ . Температура плавления определена на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus (Fisher Scientific). ТСХ соединений проведена в хлороформе на пластинах с силикагелем С-80, фракция

0,2 – 0,35 (соединения 3а – п) и  $\text{Al}_2\text{O}_3$  III степени активности, проявление парами йода во влажном воздухе. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют теоретически рассчитанным значениям в пределах обычных отклонений.

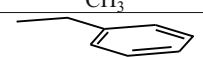
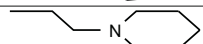
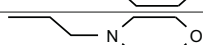
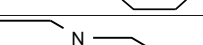
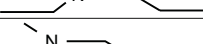
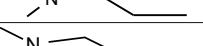
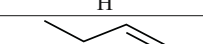
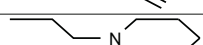
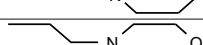
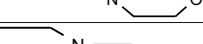
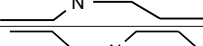
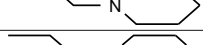
Общая методика синтеза соединений 3а – п и 4а – п проиллюстрирована получением соединений 3д и 4д.

***N*-[(3,4-Диметоксифенил)метилен]-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1*H*-бензимидазол-2-амин (3д).** В горячий раствор 1,23 г (5 ммоль) 1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-бензимидазол-2-амина (1е) в 12 мл толуола вносят 0,83 г (5 ммоль) вератрового альдегида и каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты, смесь кипятят несколько часов, следя за ходом реакции с помощью ТСХ по исчезновению пятна исходного амина. Затем реакционную массу охлаждают, пропускают через небольшой слой силихрома (элюент — хлороформ) и испаряют толуол на воздухе при комнатной температуре. Получают 1,57 г (79,4 %) соединения 3д, которое перекристаллизовывают из ацетонитрила.

***N*-(3,4-Диметоксибензил)-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1*H*-бензимидазол-2-амин (4д).** Борогидрид натрия (0,37 г, 10 ммоль) добавляют при перемешивании при комнатной температуре к раствору 1,5 г (0,004 моль) соединения 3д в 20 мл метанола. Смесь выдерживают при комнатной температуре 8 ч. Реакционную массу обрабатывают разбавленной соляной кислотой (1:1) для удаления избытка борогидрида натрия до рН 2 – 3 и упаривают досуха. Затем осадок обрабатывают 22 % аммиаком, отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Вещество очищают с помощью колоночной ТСХ. Выход соединения 4д 1,45 г (79,9 %). Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров полученных соединений 3а – п и 4а – п приведены в табл. 3.

Таблица 1

Заместители, температура плавления, выход *N*-[( $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ -фенил)метилен]-1*R*-1*H*-бензимидазол-2-аминов (3а – п)

Соединение	R	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °С
3а	$\text{CH}_3$	H	$\text{OCH}_3$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	92,2	125 – 126
3б	$\text{CH}_3$	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	95,12	143 – 144
3в		H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	85,23	145 – 146
3г		H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$	87,35	116 – 117,5
3д		H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$	79,4	153 – 154
3е		H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$	80,14	116 – 117
3ж		H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	75,65	89 – 90
3з		H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$	74,91	масло
3и	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	80,24	126 – 127
3к		$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	82,33	125 – 126
3л		$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	81,19	123 – 125
3м		$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$	80,78	138 – 139
3н		$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	79,85	93 – 94
3о		H	O-CH <sub>2</sub> -O		$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	78,87	139 – 141
3п		H	O-CH <sub>2</sub> -O		$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	81,65	135 – 137

## Компьютерный прогноз фармакологической активности

Для предварительной оценки *in silico* перспективности в целом всего ряда вновь синтезируемых соединений на наличие или отсутствие 5 рассматриваемых видов фармакологической активности была использована информационная технология (ИТ) “Микрокосм” [8]. Основу технологии составляет комплексная методология прогноза, включающая, как составную часть, консенсусный подход к прогнозированию. Прогноз осуществляется с использованием 4 существенно различающихся по математическому формализму методов классификации, по 11 уровням описания химической структуры дескрипторами иерархического языка QL [9], с последующим расчетом итоговой оценки активности путем обобщения спектра 44 промежуточных прогнозных оценок на основе 3 стратегий голосования и с проверкой спектра прогнозных оценок на непротиворечивость [10]. Для вычисления спектра промежуточных оценок активности прогнозируемое соединение в виде образа, представленного как вектор QL-дескрипторов, сравнивается с моделями обобщенных образов классов активных/неактивных соединений, представленных в виде матриц QL-дескрипторов, которые сформированы на основе обучающей выборки, включающей структуры уже испытанных веществ. Более подробно математический аппарат ИТ “Микрокосм” описан в работе [10].

Необходимые для прогноза обучающие выборки были сформированы с использованием ранее полученных для производных бензимидазола экспериментальных данных по антиаритмической, антиагрегантной, гемореологической, антигликирующей и антиокси-

дантной активности. Для этих видов активности был выполнен кластерный анализ с определением полуколичественных градаций активности “активно”, “умеренная” и “высокая”, произведен расчет решающих правил и показана их высокая прогностическая способность [11].

### Экспериментальная фармакологическая часть

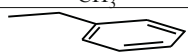
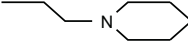
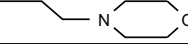
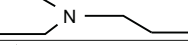
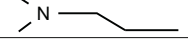
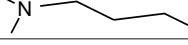
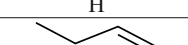
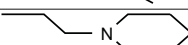
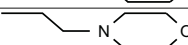
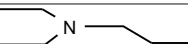
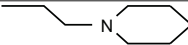
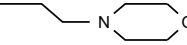
В данной статье изучались фармакологические свойства соединений 4а – п. Для улучшения растворимости эти вещества были переведены в соли — гидрохлориды или дигидрохлориды в среде  $C_2H_7OH/HCl$ .

Антиаритмические свойства веществ оценивали по их влиянию на усвоение навязанного ритма [12]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса при температуре 25 °С и оксигенации. Об активности веществ судили по минимальной эффективной концентрации (МЭК), препятствующей навязанному ритму (3 Гц; длительность импульса 0,5 мс; напряжение тока, в 2 раза превышающее пороговую величину; электростимулятор ЭСЛ-2, Россия) в интервале времени 15 с. Действие соединений сравнивали с активностью хинидина (Sigma, США) и этмозина (ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Россия).

Антиоксидантную активность соединений изучали в эксперименте *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. Соединения исследовали в концентрации 1 мкМ. В качестве субстрата использовали 4 % гомогенат печени крыс. Реакцию инициировали 50 мМ аскорбиновой кислоты (Chemapol, Чехия). О скорости окисления судили по накоплению малонового диальдегида в реакции с тио-

Таблица 2

Заместители, температура плавления, выход  $N$ -[( $R^1, R^2, R^3$ -бензил)]-1R-1H-бензимидазол-2-аминов (4а – п)

Соединение	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °С
4а	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	95,61	192 – 193*
4б	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	94,87	198 – 200*
4в		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	84,79	146 – 147
4г		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	88,17	239 – 240*
4д		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	79,9	236 – 238*
4е		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	82,71	140 – 141*
4ж		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	83,1	151 – 152*
4з		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	80,2	149 – 151*
4и	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	82,76	148 – 150*
4к		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	83,11	172 – 174*
4л		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	81,19	104 – 105
4м		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	79,98	142 – 143*
4н		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	80,15	117 – 118
4о		H	O-CH <sub>2</sub> -O		C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	82,43	99 – 100
4п		H	O-CH <sub>2</sub> -O		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	81,65	156 – 158

\* Т. пл. и ЯМР <sup>1</sup>Н спектры гидрохлоридов.

барбитуровой кислотой (Fluka, Швейцария). Оптическую плотность окрашенного продукта измеряли при длине волны 532 нм на спектрометре PD-303 (APEL, Япония) в кювете с длиной оптического пути 10 мм. Активность веществ оценивали в процентах по отношению к пробе без соединения. В качестве препарата сравнения использовали дибунол (Merck, Германия).

Влияние соединений в концентрации 100 мкМ на агрегацию тромбоцитов кроликов определяли *in vitro* [14]. Агрегацию индуцировали аденозиндифосфорной кислотой (АДФ) (Reanal, Венгрия) в концентрации 5 мкМ. Исследование проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230 LA (НПФ "Биола", Россия). Активность соединений определяли по снижению агрегации тромбоцитов по отно-

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, м.д.
3а	3,9 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,92 (с, 3H, OCH), 7,0 – 8,02 (м, 8H, аром. H), 9,45 (с, 1H, = CH)
3б	3,93 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,98, 4,0 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 6,96 – 7,73 (м, 7H, аром. H), 9,42 (с, 1H, = CH)
3в	3,97 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 5,61 (с, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6,95 – 7,7 (м, 12H, аром. H), 9,48 (с, 1H, = CH)
3г	прот. пипер. 1,4 – 1,58 (м, 6H, 3 · CH <sub>2</sub> ), 2,52 – 2,55 (м, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 2,73 – 2,77 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,95, 3,98 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,5 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,9 – 7,7 (м, 7H, аром. H), 9,41 (с, 1H, = CH)
3д	прот. морфол. 2,54 (т, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 3,5 (ш. с, 4H, CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> ), 2,78 (т, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,97, 3,98 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,52 (д, 2H, NH-CH <sub>2</sub> ), 6,97 – 7,73 (м, 7H, аром. H), 9,42 (с, 1H, = CH)
3е	1,03 – 1,08 (т, 6H, 2 · CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,64 – 2,66 (к, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,83 – 2,88 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,98 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,44 – 4,49 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,96 – 7,7 (м, 7H, аром. H), 9,43 (с, 1H, = CH)
3ж	2,34 (д, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 2,75 (т, CH <sub>2</sub> ), 3,95, 3,98 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,51 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,97 – 7,7 (м, 7H, аром. H), 9,42 (с, 1H, = CH)
3з	2,09 – 2,13 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (т, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,17 (ш. с, CH <sub>2</sub> ), 3,69, 3,75 (с, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 4,3 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,6 (д, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 6,9 – 7,7 (м, 7H, аром. H), 9,9 (ш. с, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 9,42 (с, 1H, = CH)
3и	3,83, 3,87, 3,93 (с, 9H, 3 · OCH <sub>3</sub> ), 7,18 – 7,6 (м, 6H, аром. H), 9,47 (с, 1H, = CH) 10,0 (ш. с, 1H, NH)
3к	3,93, 3,95, 3,96 (с, 9H, 3 · OCH <sub>3</sub> ), прот. аллил. рад. 5,03 – 5,06 (м, 2H), 5,15 – 5,25 (м, 2H), 5,97 – 6,06 (м, 1H), 7,23 – 7,75 (м, 6H аром. H), 9,42 (с, 1H, = CH)
3л	прот. пипер. 1,42 – 1,50 (м, 6H, 3 · CH <sub>2</sub> ), 2,55 – 2,57 (м, 4H, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ), 2,73 – 2,77 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,95, 3,98, 4,0 (с, 9H, OCH <sub>3</sub> ), 4,5 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,9 – 7,7 (м, 6H, аром. H), 9,41 (с, 1H, = CH)
3м	прот. морфол. 2,54 – 2,57 (т, 4H, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ), 3,5 – 3,6 (т, 4H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ), 2,77 – 2,8, 4,5 – 4,55 (т, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 3,92, 3,94, 3,95 (с, 9H, 3 · OCH <sub>3</sub> ), 7,24 – 7,7 (м, 6H, аром. H), 9,41 (с, 1H, = CH)
3н	1,04 – 1,08 (т, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,61 – 2,68 (к, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,83 – 2,88 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,92, 3,94, 3,95 (с, 9H, 3 · OCH <sub>3</sub> ), 4,45 – 4,49 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,3 – 7,7 (м, 6H, аром. H), 9,43 (с, 1H, = CH)
3о	прот. пипер. 1,4 – 1,5 (м, 6H, 3 · CH <sub>2</sub> ), 2,49 – 2,52 (т, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 2,8, 4,5 (т, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 6,08 (с, 2H, O-CH <sub>2</sub> -O), 6,9 – 7,7 (м, 7H, аром. H), 9,45 (с, 1H, = CH)
3п	прот. морфол. 2,4 – 2,6, 3,1 – 3,4 (ш. с, 8H), 2,7, 3,8 (т, 4H, CH <sub>2</sub> ), 6,05 (с, 2H, O-CH <sub>2</sub> -O), 6,9 – 7,7 (м, 7H, аром. H), 9,42 (с, 1H, = CH)
4а*	3,5 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,72 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,83 (ш.с., 2H, NH-CH <sub>2</sub> ), 6,6 – 7,62 (м, 8H, аром. H), 9,87 (ш. с., 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 13,45 (ш.с., 1H, HCl)
4б	2,95 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,85, 3,87 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,3 (т, 1H, NH-CH <sub>2</sub> ), 4,65 (д, 2H, NH-CH <sub>2</sub> ), 6,85 – 7,5 (м, 7H, аром. H)
4в	3,75, 3,85 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,1 (т, 1H, NH-CH <sub>2</sub> ), 4,6 (д, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 5,1 (с, 2H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,78 – 7,55 (м, 12H, аром. H)
4г	прот. пипер. 1,2 (ш. с., 6H, 3 · CH <sub>2</sub> ), 2,38 (ш. с, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 2,6, 3,95 (т, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ) 3,95 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,6 (т, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 6,8 – 7,5 (м, 7H, аром. H), 7,9 (т, 1H, NHCH <sub>2</sub> )
4д	прот. морфол. 2,4 (т, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 3,3 (ш. с, 4H, CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> ), 2,7, 3,95 (т, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 3,85, 3,88 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,6 (д, 2H, NH-CH <sub>2</sub> ), 6,8 – 7,5 (м, 7H, аром. H), 7,4 (т, 1H, NHCH <sub>2</sub> )
4е*	1,22 – 1,26 (т, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,2 – 3,4 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,41 – 3,43 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,9, 3,8 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,63 – 4,65 (д, 2H, NH CH <sub>2</sub> ), 4,77 – 4,82 (д, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,0 – 7,8 (м, 7H, аром. H), 10,05 (ш. с, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 11,1, 13,6 (с, 2H, HCl)
4ж*	2,88 (д, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,35 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,72, 3,77 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,63 – 4,78 (м, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 6,9 – 7,8 (м, 7H, аром. H), 10,1 (ш.с, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 11,17, 13,7 (ш.с, 2H, 2HCl)
4з*	2,09 – 2,13 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (т, 6H, 2 · CH <sub>3</sub> ), 3,17 (ш. с, CH <sub>2</sub> ), 3,69, 3,75 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,3 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,6 (д, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 6,9 – 7,7 (м, 7H, аром. H), 9,9 (ш. с, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 10,7, 13,6 (ш. с, 2H, 2HCl)
4и*	3,61, 3,62, 3,76 (с, 9H, 3 · OCH <sub>3</sub> ), 4,55 (д, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 6,8 – 7,4 (м, 6H, аром. H), 9,5 (т, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 12,9 (ш. с, 2H, NH, HCl)
4к*	3,65 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,8 (с, 6H, 2 · OCH <sub>3</sub> ), 4,65 (д, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 4,9 (д, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,2 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,9 – 6,0 (м, 1H, = CH), 6,9 – 7,5 (м, 7H, аром. H, NHCH <sub>2</sub> ), 9,5 (ш. с 1H, HCl)
4л	прот. пипер. 1,2 (ш. с., 6H, 3 · CH <sub>2</sub> ), 2,38 (ш. с, 4H, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ), 2,6, 3,9 (т, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,95 (с, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 4,6 (т, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 6,8 – 7,5 (м, 6H, аром. H), 7,9 (т, 1H, NHCH <sub>2</sub> )
4м*	3,5, 3,6, 3,7 (с, 9H, 3 · OCH <sub>3</sub> ), прот. морфол., CH <sub>2</sub> (3,8 – 4,0, ш. с, 10H), 4,65 (д, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 4,9 (ш. с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,1 – 7,9 (м, 6H, аром. H), 10,5 (ш. с, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 12,2, 13,8 (ш. с, 2H, HCl)
4н*	1,22 – 1,26 (т, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,2 – 3,4 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,41 – 3,43 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,9, 3,8, 3,78 (с, 9H, 3 · OCH <sub>3</sub> ), 4,63 – 4,65 (д, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 4,77 – 4,82 (д, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,0 – 7,8 (м, 6H, аром. H), 10,05 (ш. с, 1H, NHCH <sub>2</sub> ), 11,1, 13,6 (с, 2H, 2HCl)
4о	прот. пипер. 1,2 – 1,3 (ш. с, 6H, 3 · CH <sub>2</sub> ), 2,3 – 2,4 (т, 4H, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ), 2,6, 3,9 (т, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 4,6 (д, 4H, NHCH <sub>2</sub> ), 5,9 (с, 2H, O-CH <sub>2</sub> -O), 6,7 – 7,5 (м, 7H, аром. H), 8,0 (т, 1H, NHCH <sub>2</sub> )
4п	прот. морфол. 2,4 – 2,5 (ш. с, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 3,3 – 3,34 (ш. с, 4H, CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> ), 2,7, 3,95 (т, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 4,6 (с, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 5,95 (с, 2H, O-CH <sub>2</sub> -O), 6,8 – 7,5 (м, 8H, аром. H, NHCH <sub>2</sub> )

пению к контролю (в %). В качестве препарата сравнения была выбрана ацетилсалициловая кислота (Sigma, США).

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 [15]. Стандартизацию образцов крови производили к единому гематокриту 45 у.е. Исследуемые соединения добавляли к образцам крови в конечной концентрации 100 мкМ. В качестве препаратов сравнения использовали пентоксифиллин (Aventis, Германия) и танакан (Beaufour Ipsen Industrie, Франция). Измерение вязкости крови проводили на вискозиметре АКР-2 (Россия). Влияние соединений на агрегацию эритроцитов оценивали по изменению индекса агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига  $10 \text{ с}^{-1}$  к вязкости крови при  $300 \text{ с}^{-1}$ .

Антигликирующую активность соединений изучали согласно методу [16]. Реакцию гликирования белков моделировали в реакционной смеси, содержащей глюкозу (500 мМ), бычий сывороточный альбумин (БСА) (1 мг/мл), растворенные в фосфатном буферном растворе (рН 7,4). В экспериментальные образцы добавляли растворы изучаемых веществ в конечной концентрации  $10^{-3} \text{ М}$ , в контрольные образцы — фосфатный буферный раствор в эквивалентном объеме (50 мкл). В качестве препарата сравнения использовали аминоксидин. Образцы инкубировали при температуре 60 °С в течение 1 сут. В качестве консерванта использовали азид натрия в концентрации 0,02 %. По истечении срока инкубации на спектрофлуориметре

MPF-400 (Hitachi, Япония) при длине волны возбуждения 370 нм и испускания 440 нм проводили определение специфической флуоресценции гликированного БСА. Антигликирующую активность рассчитывали по отношению к показателю флуоресценции контрольных образцов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MS Office Excel 2010 и пакета Statistica 6.0 с использованием критерия Манна-Уитни.

### Результаты и их обсуждение

Обобщенные результаты прогноза в ИТ “Микроскоп” байесовской вероятности встречаемости активных соединений в ряду вновь синтезируемых производных бензимидазола по 5 указанным выше видам активности приведены в табл. 4.

По данным прогноза, в ряду изучаемых соединений не следует ожидать проявления сколько-нибудь высокой гемореологической, антигликирующей или антиоксидантной активности.

Весьма вероятно, что среди новых веществ могут быть найдены соединения с умеренной антиаритмической активностью, так как вероятность встречаемости активных по прогнозу структур в этом случае достаточно высока и составляет 0,353.

Практически все новые производные должны обладать антиагрегантными свойствами ( $Pr = 0,882$ ), причем большинство из них будет проявлять, как минимум, умеренную антиагрегантную активность ( $Pr = 0,765$ ). Возможно выявление высоко активных соединений, вероятность их наличия  $Pr = 0,176$ .

Результаты проведенных экспериментальных исследований приведены в табл. 5. На представленные в таблице виды активности тестировали соединения, содержащие в структуре в качестве заместителей метокси- и метилendioксигруппы в фенильном радикале, алкил-, фенилалкил-, диалкиламиноэтил-, диалкиламинопропил-, морфолиноэтил-, пиперидиноэтильные группы в положении 1 бензимидазола, а также незамещенный бензимидазол.

Скрининг веществ на антиаритмическую активность показал, что только уровень активности соединения 4л сопоставим по величине МЭК с этмозином. Остальные соединения уступали по своей активности этмозину, однако превосходили действие хинидина. И только активность соединений 4в и 4и сопоставима с активностью хинидина. Таким образом, наличие в структуре в первом положении бензимидазола пиперидиноэтильной и диэтиламиноэтильной групп, а в фенильном радикале 3,4-метилendioксигруппы позволило добиться активности, сопоставимой с активностью этмозина.

На модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов вещества 4б, 4в, 4д, 4о продемонстрировали достоверно высокое антиагрегантное действие, превосходя ацетилсалициловую кислоту в 1,6 – 2,3 раза. Антиагрегантная активность соединений 4к – н, 4ж, з была сравнима с действием препарата сравнения. Анализируя связь данной активности со структурой, необходимо отметить, что в данном случае наибольшую

Таблица 4  
Обобщенные результаты прогноза фармакологической активности  $N$ -[( $R^1, R^2, R^3$ -бензил)]-1R-1H-бензимидазол-2-аминов

Активность		Граничное условие <sup>1)</sup>	$Pr$ <sup>2)</sup>
вид	уровень		
Антиаритмическая	активно	МЭК < $2,8 \cdot 10^{-4} \text{ М}$	0,353
	умеренная	МЭК < $2,8 \cdot 10^{-4} \text{ М}$	0,353
	высокая	МЭК < $7,3 \cdot 10^{-5} \text{ М}$	0,059
Антиагрегантная	активно	$\Delta(10^{-4}) < 0 \%$	0,882
	умеренная	$\Delta(10^{-4}) < -10 \%$	0,765
	высокая	$\Delta(10^{-4}) < -25 \%$	0,176
Гемореологическая	активно	$\Delta(10^{-4}) < 0 \%$	0,059
	умеренная	$\Delta(10^{-4}) < -13 \%$	0,059
	высокая	$\Delta(10^{-4}) < -24 \%$	0,059
Антигликирующая	активно	$\Delta(10^{-3}) < 0 \%$	0,118
	умеренная	$\Delta(10^{-3}) < -18 \%$	0,059
	высокая	$\Delta(10^{-3}) < -76 \%$	0,059
Антиоксидантная	активно	$\Delta(10^{-6}) < 0 \%$	0,059
	умеренная	$\Delta(10^{-6}) < -10 \%$	0,059
	высокая	$\Delta(10^{-6}) < -20 \%$	0,059

<sup>1)</sup> МЭК — минимальная эффективная концентрация;  $\Delta(10^{-n})$  — подавление тестовой реакции при концентрации изучаемого вещества  $10^{-n} \text{ М}$ .

<sup>2)</sup>  $Pr$  — байесовская вероятность встречаемости соединений с данным видом и уровнем активности, в целом по изучаемому химическому ряду.

активность проявили соединения, содержащие алкильную, фенилалкильную и пиперидиноэтильную группу в первом положении бензимидазола.

При изучении гемореологических свойств веществ данной серии установлено, что только соединение 4п по способности уменьшать вязкость крови и снижать индекс агрегации эритроцитов достоверно превосходило препараты сравнения пентоксифиллин и танакан.

На модели аскорбат-зависимого ПОЛ установлено, что наличие в структуре соединений 4г, 4д пиперидиноэтильной и морфолиноэтильной групп в первом положении бензимидазола и 3,4-диметоксигруппы в фенильном радикале обеспечило антиоксидантную активность, достоверно превосходящую активность препарата дибунол.

Кроме того, был проведен скрининг данной серии веществ на антигликирующую активность. Однако ни одно из синтезированных соединений не приблизилось по активности к препарату сравнения аминогуанидину, все они оказались неактивны.

Среди 15 изученных веществ оказались 12 соединений с умеренной антиаритмической активностью (активнее хинидина) или 80 %; соединений с высокой активностью (активнее этмозина) не найдено;

4 соединения с высокой антиагрегантной активностью (активнее аспирина) или 26,7 %; 7 соединений с

умеренной активностью (сопоставимы с аспирином) или 46,7 %;

1 соединение с высокой гемореологической активностью (активнее пентоксифиллина) или 6,7 %; соединений с умеренной активностью не найдено;

2 соединения с высокой антиоксидантной активностью (активнее дибунола) или 13,3 %; 2 соединения с умеренной активностью (сопоставимы с дибунолом) или 13,3 %;

активных соединений с антигликирующей активностью найдено не было.

Таким образом, в эксперименте новые производные бензимидазола показали 4 вида фармакологической активности, что соответствует статусу привилегированных молекул и позволяет ожидать проявления у соединений этого ряда иных фармакологических свойств. Следует отметить, что антигликирующая активность (которая не наблюдается у изученных веществ) является неспецифическим эффектом, итоговый уровень которого не связан с действием на какую-либо определенную фармакологически релевантную биомишень. Возможно, по этой причине бензимидазол не проявил своих “привилегированных” свойств.

С целью возможной интерпретации механизмов фармакологического действия новых соединений по экспериментальным данным был выполнен пошаго-

Таблица 5

**Фармакологическая активность гидрохлоридов N-[(R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>-бензил)-1R-1H-бензимидазол-2-аминов (4а-п)**

Соединение	Антиаритмическая активность МЭК, М	Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, Δ % (в концентрации 100 мкМ)	Индекс агрегации эритроцитов, Δ % (в концентрации 100 мкМ)	Ингибирование аскорбат-зависимого ПОЛ, Δ % (в концентрации 1 мкМ)	Антигликирующая активность, Δ % (в концентрации 1 мМ)
4а	$1,25 \cdot 10^{-4}$	—	$1,9 \pm 1,3^{\#}$	$27,1 \pm 3,2^*$	—
4б	$1,50 \cdot 10^{-4}$	$-75,1 \pm 7,9^{*+}$	$-3,4 \pm 0,3$	$41,5 \pm 4,6^*$	—
4в	$4,00 \cdot 10^{-4}$	$-69,3 \pm 4,2^{*+}$	$-6,8 \pm 1,3$	$14,3 \pm 1,2$	—
4г	$1,03 \cdot 10^{-4}$	—	$-3,2 \pm 1,1$	$48,0 \pm 3,7^{*+}$	—
4д	$1,50 \cdot 10^{-4}$	$-51,1 \pm 6,0^{*+}$	$2,2 \pm 0,1^{\#}$	$46,8 \pm 5,3^*$	—
4е	$6,00 \cdot 10^{-5}$	$-18,3 \pm 6,5$	$1,7 \pm 1,2^{\#}$	—	—
4ж	$7,00 \cdot 10^{-5}$	$-33,9 \pm 6,0^*$	$0,7 \pm 0,5^{\#}$	—	—
4з	$6,00 \cdot 10^{-5}$	$-30,3 \pm 7,9^*$	$1,2 \pm 3,7^{\#}$	—	—
4и	$3,00 \cdot 10^{-4}$	$-15,7 \pm 1,2$	$11,7 \pm 1,9^*$	—	—
4к	$8,00 \cdot 10^{-5}$	$-39,0 \pm 6,0^*$	$1,8 \pm 4,7$	—	—
4л	$4,50 \cdot 10^{-5}$	$-33,8 \pm 3,7^*$	$-3,6 \pm 2,5$	—	—
4м	$2,60 \cdot 10^{-4}$	$-29,0 \pm 6,6^*$	$3,8 \pm 4,8$	—	—
4н	$1,50 \cdot 10^{-4}$	$-31,6 \pm 4,1^*$	$-7,0 \pm 2,9$	—	$-0,4 \pm 0,4^{\#}$
4о	$8,00 \cdot 10^{-5}$	$-72,1 \pm 5,7^{*+}$	$5,3 \pm 1,1$	$33,9 \pm 2,9$	—
4п	$8,00 \cdot 10^{-5}$	$-27,4 \pm 7,2^*$	$-38,9 \pm 7,0^{*+}$	—	—
Этмозин	$5,10 \cdot 10^{-5}$	...	...	...	—
Хинидин	$3,40 \cdot 10^{-4}$	...	...	...	—
Дибунол	...	...	...	$38,2 \pm 2,0^*$	—
Пентоксифиллин	...	...	$-18,6 \pm 2,5^*$	...	—
Танакан	...	...	$-15,0 \pm 4,1^*$	...	—
Аспирин	...	$-32,8 \pm 1,1^*$	...	...	—
Аминогуанидин	...	...	...	...	$-70,7 \pm 5,7^*$

**Примечание:** (—) — отсутствие эффекта; (...) — вещество не изучалось;  
 \* — данные статистически значимы по отношению к контролю ( $p < 0,05$ );  
 + — достоверно превосходит препарат сравнения ( $p < 0,05$ );  
 # — достоверно уступает препарату сравнения.

вый множественный регрессионный анализ в параметрической и непараметрической формах [17]. По очереди каждая из 5 видов активности выступала как зависимая переменная, а остальные 4 — как независимые. Ни одного статистически значимого уравнения регрессии получено не было. Такой результат косвенно свидетельствует о том, что у изученных веществ отсутствуют общие механизмы действия, детерминирующие каждый из 5 исследованных фармакологических эффектов. Однако следует отметить, что все 5 активностей связаны с воздействием соединений на биологические мембраны, но, вероятно, на разные мишени.

Корреляционный анализ [17] экспериментальных и прогнозных оценок активности показал, что результаты экспериментов достаточно хорошо согласуются с данными компьютерного прогноза. В целом по всем 5 видам активности ранговый коэффициент корреляции Спирмена  $R_S = 0,5541$ , что соответствует уровню статистической значимости  $p < 10^{-18}$ . Отдельно по активностям получены следующие коэффициенты корреляции: антиаритмическая  $R_S = 0,4781$  ( $p < 10^{-3}$ ); антиагрегантная  $R_S = 0,5271$  ( $p < 10^{-3}$ ); гемореологическая  $R_S = 0,4264$  ( $p < 10^{-2}$ ); антиоксидантная  $R_S = 0,1846$  ( $p < 0,23$ ); антигликирующая  $R_S = 0,7151$  ( $p < 10^{-7}$ ).

Суммируя полученные результаты, можно утверждать следующее. Изученный ряд 1-замещенных 2-бензиламинобензимидазолов является перспективным для дальнейших более детальных исследований антиаритмической, антиагрегантной, гемореологической и антиоксидантной активности. Структуры наиболее активных веществ могут быть использованы как скаффолды для конструирования новых потенциально высокоактивных соединений с последующей оценкой методами *in silico* уровня их активности, синтезом и экспериментальным изучением фармакологического действия.

Компьютерная и фармакологическая часть исследования выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14 – 25 – 00139) с использованием

вычислительной техники и оборудования кафедры фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета.

Работа частично финансировалась в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности, проект № 4.196.2014/ К и выполнена с использованием оборудования ЦКП “Молекулярная спектроскопия” Южного федерального университета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, et al., *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **7**(5), 473 – 494 (2004).
2. R. P. Bywater, *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings*, **2**, 75 – 91 (2007).
3. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва (1985).
4. *Cheminformatics: A Textbook*, J. Gasteiger, T. Engel (eds.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (Germany) (2003).
5. Y. Bansal, O. Silakari, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**(21), 6208 – 6236 (2012).
6. А. с. СССР 453405 (1974); *Бюл. изобрет.*, **46** (1974).
7. A. Da Settimo, G. Primofiore, F. Da Settimo, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 395 – 400 (1992).
8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618547 (Россия) (2011).
9. П. М. Васильев, А. А. Спасов, *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева)*, **50**(2), 108 – 127 (2006).
10. П. М. Васильев, в кн.: *P2Y1-Рецепторы. Молекулярно-биологические, химические и фармакологические аспекты*, А. А. Спасов (ред.), LAP LAMBERT Academic Publishing (2013), сс. 69 – 103.
11. П. М. Васильев, *Дис. докт. биол. наук*, Волгоград (2009).
12. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
13. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлаков, *Биоантиокислители*, т. 52, Наука, Москва (1975), сс. 73 – 78.
14. З. А. Габбасов, Е. Г. Попов, И. Ю. Гаврилова и др., *Лаб. дело*, **10**, 15 – 18 (1989).
15. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
16. A. Jedsadayanmata, *Naresuan Univer. J.*, **13**(2), 35 – 41 (2005).
17. А. А. Халафян, *STATISTICA 6: Статистический анализ данных*, Бином-Пресс, Москва (2007).

Поступила 02.03.15

## 1-SUBSTITUTED-2-BENZYLAMINO BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES: SYNTHESIS, COMPUTER FORECAST AND EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

O. N. Zhukovskaya<sup>1\*</sup>, V. A. Anisimova<sup>1</sup>, A. A. Spasov<sup>2,3,4</sup>, P. M. Vasil'ev<sup>2,3</sup>, V. A. Kosolapov<sup>2,3</sup>, A. F. Kucheryavenko<sup>2</sup>, N. A. Gurova<sup>2</sup>, V. A. Kuznetsova<sup>3</sup>, D. V. Sorotskii<sup>3</sup>, O. A. Solov'eva<sup>2</sup>, E. V. Reznikov<sup>2</sup>, V. V. Gurova<sup>2</sup>, and V. S. Sirotenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>4</sup> Volgograd Medical Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, Russia

\* e-mail: zhukowskaia.ol@yandex.ru

The condensation of 1-substituted 2-aminobenzimidazole with aromatic aldehydes was used to obtain the corresponding azomethines, the subsequent reduction of which with sodium borohydride led to 1-substituted 2-benzylaminobenzimidazole derivatives. The *in silico* evaluation of the prospects of these compounds for possessing antiarrhythmic, antiaggregant, antioxidant, hemoreologic, and antiglycolic activities was performed using the IT Microcosm tool. Pharmacological screening revealed some highly active compounds. A good match between computer forecast and experimental results was demonstrated.

**Keywords:** 2-benzylaminobenzimidazole derivatives; synthesis; IT tool Microcosm; *in silico* search; antiarrhythmic activity; antiaggregant activity; antioxidant; hemoreological activity; antiglycolic activity; experimental study.