

О. Н. Жуковская<sup>1</sup>, В. А. Анисимова<sup>1</sup>, А. А. Спасов<sup>2, 3</sup>, Д. С. Яковлев<sup>2, 3</sup>,  
Н. А. Гурова<sup>2</sup>, А. Ф. Кучерявенко<sup>2</sup>, О. А. Салазникова<sup>2</sup>, В. А. Кузнецова<sup>2, 3</sup>,  
Д. В. Мальцев<sup>2, 3</sup>, А. А. Бригадирова<sup>2, 3</sup>, Я. В. Морковина<sup>3</sup>, О. А. Соловьева<sup>2</sup>,  
В. В. Гурова<sup>2</sup>, Е. В. Резников<sup>2</sup>

## ПОИСК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 2-ДИАЛКИЛАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

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

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Россия, Волгоград.

<sup>3</sup> ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Россия, Волгоград.

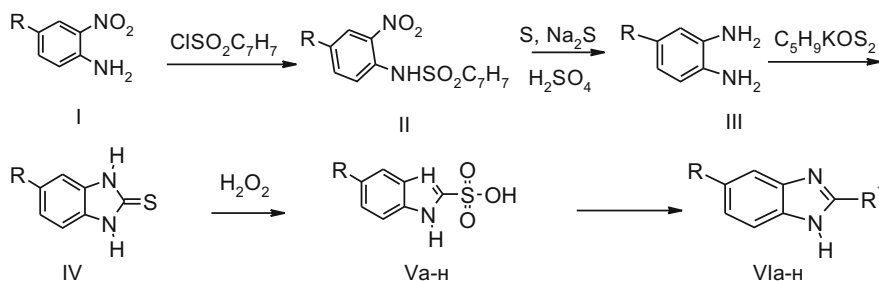
Нагреванием замещенных бензимидазол-2-сульфокислот в избытке вторичных аминов получены диалкиламинобензимидазолы. В результате экспериментального изучения возможного наличия антиаритмической, антиагрегантной, гемореологической, АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновой, ННЭ-1-ингибирующей и антисеротониновой активности выявлены активные соединения. 1-[2-(5-Метил)бензимидазол]пирролидин превосходит по ННЭ-ингибирующей активности зонипорид. Дигидрохлорид 1-{{2-(5-метокси)бензимидазол]-4-*n*-метил}пиперазина превосходит по антиагрегантному действию ацетилсалициловую кислоту 1-[2-(5-метил)бензимидазол]пиперидин соответствует по уровню 5-НТ<sub>2A</sub>-антагонистической активности ципрогептадину. Для дигидрохлорида 1-(2-бензимидазол)пирролидина и 1-[2-(5-хлор)бензимидазол]пирролидина характерна 5-НТ<sub>3</sub>-антагонистическая активность, равная трописетрону.

**Ключевые слова:** диалкиламинобензимидазолы; синтез; антиаритмическая; антиагрегантная; гемореологическая; ННЭ-ингибирующая активность; блокаторы 5-НТ<sub>2A</sub> рецепторов; блокаторы 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов; блокаторы ангиотензиновых 1 рецепторов.

Выбор первоочередных синтетических целей определяется развиваемой в последние годы концепцией привилегированных структур — “молекулярных фрагментов, обладающих аффинитетом к большому числу рецепторов” [1]. К таким привилегированным структурам относится, в частности, бензимидазол.

Успешным решением проблемы создания новых средств для коррекции сердечно-сосудистых, тромбоцитарных, в том числе серотонин-опосредованных нарушений может быть синтез перспективных и малотоксичных веществ на основе функциональных производных бензимидазола. Литературные данные показывают, что 1,2,5-тризамещенные диалкиламинозамещенные бензимидазола проявляют различную рецепторную активность: Н<sub>1</sub>-антигистаминовую [2], 5-НТ<sub>2A</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-антисеротониновую [3–4] и т.д. Высокая биологическая активность производных бензи-

мидазола, видимо, связана с молекулярным распознаванием экзогенных соединений бензимидазольного ряда, поскольку эндогенные вещества содержат бензимидазольный фрагмент [5]. Цель этой работы — синтез 2-диалкиламинозамещенных бензимидазолов, не замещенных в положении 1 и исследование их антиагрегантной, 5-НТ<sub>2A</sub>-и 5-НТ<sub>3</sub>-антагонистической, антиаритмической, гемореологической, антиангиотензиновой-1 и ННЭ-ингибирующей активности в условиях *in vitro*. В качестве исходного соединения нами выбраны 5-замещенные бензимидазол-2-сульфокислоты, имеющие в своем составе активную сульфогруппу, которая легко замещается на различные нуклеофильные фрагменты. Кроме того, по сравнению с 2-хлорбензимидазолом бензимидазол-2-сульфокислоты более доступны [6]. Синтез исходных сульфокислот осуществляли по классической для таких случаев схеме.



VI: R=H (а), Me (б), MeO (в), R<sup>1</sup> = 4-метилпиперазин; R = H (г), R<sup>1</sup> = 4-(гидроксиэтил)пиперазин; R = H (д), Cl (е), Me (ж), R<sup>1</sup> = пирролидин; R = Cl (з), Me (к), R<sup>1</sup> = пиперидин; R = H (л), Me (м), MeO (н), R<sup>1</sup> = морфолин.

Ароматический *o*-нитроамин I тозилровали *n*-толулосульфохлоридом, полученное нитросоединение II восстанавливали, затем удаляли тозилную группу, замещенный *o*-фенилендиамин III циклизовали кипячением с изобутилксантогенатом в спирте в бензимидазолин-2-тион (IV), окисление которого перекисью водорода приводило к исходным 5-замещенным бензимидазол-2-сульфо кислотам (V). Последующее кипячение в избытке вторичных аминов приводило к целевым продуктам VI.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на спектрометре Varion Unity-300 (300 МГц) для соединения VI (к) — в  $\text{CDCl}_3$ , а остальные соединения — в  $\text{DMSO-d}_6$ . Температуру плавления определяли на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus (Fisher Scientific). ТСХ соединений провели в хлороформе на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  III степени активности, проявление парами йода во влажном воздухе. Данные элементного анализа для С, Н, N, Cl удовлетворяют вычисленным значениям.

**Общая методика синтеза 2-диалкиламинобензимидазолов.** 0,05 моль соответствующей бензимидазол-2-сульфо кислоты V кипятят в избытке (0,25 моль) вторичного амина в течение 5 – 6 ч (исходное соединение должно раствориться), контролируя ход реакции с помощью ТСХ по исчезновению пятна сульфокислоты на старте. Затем реакционную массу охлаждают, выливают в ледяную воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают и сушат. Для улучшения растворимости полученные основания переведены в соли в среде  $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH} - \text{HCl}$ .

**1-[(2-Бензимидазол)-4-*n*-метил]пиперазин гидрохлорид (VIa).** Выход 70 %, т. пл. 310 – 311 °С.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,78 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,38 – 4,39 (ш. т, 8H,  $\text{H}_{\text{пипер.}}$ ), 7,25 – 7,46 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 11,6 (уш. с, 1H, NH), 13,9 (уш. с, 1H, HCl).

**1-[[2-(5-Метил)бензимидазол]-4-*n*-метил]пиперазин дигидрохлорид (VIб).** Выход 69,9 %, т. пл. 315 – 317 °С.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,42 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,49 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,39 – 4,37 (ш.к, 8H,  $\text{H}_{\text{пепер.}}$ ), 7,08 – 7,34 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 11,51 (уш. с, 1H, NH), 13,79 (уш.с, 2H, 2HCl).

**1-[[2-(5-Метокси)бензимидазол]-4-*n*-метил]пиперазин дигидрохлорид (VIв).** Выход 71 %, т. пл. 306 °С.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,78 (с, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,8 (с, 3H, O $\text{CH}_3$ ), 3,38 – 4,35 (м, 8H,  $\text{H}_{\text{пипер.}}$ ), 6,85 – 7,36 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 11,5 (уш.с, 1H, NH), 13,76 (уш.с, 2H, 2HCl).

**1-[(2-Бензимидазол)-4-*n*-гидроксиэтил]пиперазин дигидрохлорид (VIг).** Выход 60 %, т. пл. 296 – 296,5 °С.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,22 – 3,23 (д, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,69 – 4,41 (ш.м, 10H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пипер.}}$ ), 5,4 (ш. с, 1H, OH), 7,26 – 7,47 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 11,1 (уш.с, 1H, NH), 13,93 (уш.с, 2H, 2HCl).

**1-(2-Бензимидазол)пирролидин дигидрохлорид (VIд).** Выход 65 %, т. пл. 312 – 313 °С.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,01 – 2,06 (м, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 3,57 – 3,62 (т,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 7,21 – 7,4 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ , NH), 13,1 (уш. с, 2H, 2HCl).

**1-[2-(5-Хлор)бензимидазол]пирролидин (VIе).** Выход 63 %, т. пл. 250 – 251 °С.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,92 – 1,99 (м, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 3,41 – 3,46 (к, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 6,81 – 7,14 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 11,26 (с, 1H, NH).

**1-[2-(5-Метил)бензимидазол]пирролидин (VIж).** Выход 92,7 %, т. пл. 234 – 235 °С.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,91 – 1,97 (м, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 2,3 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,34 – 3,44 (к, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 6,66 – 7,01 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 10,94 (с, 1H, NH).

**1-[2-(5-Хлор)бензимидазол]пиперидин дигидрохлорид (VIз).** Выход 80 %, т. пл. 308 – 310 °С.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,65 (с, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пиперид.}}$ ), 3,67 (с, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 7,24 – 7,41 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 13,46 (с, 2H, 2HCl).

**1-[2-(5-Метил)бензимидазол]пиперидин (VIк).** Выход 81 %, т. пл. 199 – 200 °С.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1,65 (с, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пиперид.}}$ ), 2,38 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,49 – 3,52 (д, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{пирролид.}}$ ), 6,83 – 7,26 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8,91 (уш.с, 1H, NH).

**1-(2-Бензимидазол)морфолин (VIл).** Выход 80 %, т. пл. 284 – 285 °С.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,44 – 3,46 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{морф.}}$ ), 3,7 – 3,73 (т, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{морф.}}$ ), 11,41 (с, 1H, NH).

**1-[2-(5-Метил)бензимидазол]морфолин дигидрохлорид (VIм).** Выход 82 %, т. пл. 282 – 284 °С.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,39 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,65 – 3,80 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{морф.}}$ ), 3,77 – 3,80 (т, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ,  $\text{H}_{\text{морф.}}$ ), 7,06 – 7,32 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 13,29 (уш. с, 2H, 2HCl).

**1-[2-(5-Метокси)бензимидазол]морфолин дигидрохлорид (VIн).** Выход 81,5 %, т. пл. 268 – 270 °С.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,65 – 3,78 (м, 11H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ , O $\text{CH}_3$ ), 6,84 – 7,33 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 13,42 (уш. с, 2H, 2HCl).

С учетом результатов ранее проведенных исследований производных бензимидазола спланирован фармакологический скрининг с целью изучения антиаритмического, антиагрегантного, 5-НТ<sub>2А</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-антисеротонинового, гемореологического, антиангиотензивного-1 и NHE-1-ингибирующего действия.

#### Экспериментальная фармакологическая часть

В данной работе изучались фармакологические свойства соединений VIa – н.

Антиаритмическую активность соединений оценивали *in vitro* по влиянию на усвоение навязанного ритма изолированными предсердиями крыс [7]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса (состав в mM: NaCl 118,0; KCl 4,70; CaCl<sub>2</sub> 2,52; MgSO<sub>4</sub> 1,64; NaHCO<sub>3</sub> 24,88; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,18; глюкоза 5,55) при температуре 24 °С и постоянной оксигенации.

Регистрацию фармакологического ответа проводили с помощью изотонического датчика 7006 и самописца Unirecord (установка для работы на изолированных органах UgoBasile, Италия). Об активности судили по минимальной эффективной концентрации (МЭК) веществ, препятствующей навязанному ритму (3 Гц, длительность импульса 0,5 мс, напряжение тока, в 2 раза превышающее пороговую величину; электростимулятор ЭСЛ-2, Россия) в 15-секундном интервале времени. Исследования проводили в диапазоне концентраций  $10^{-5}$  –  $10^{-3}$  М. В качестве препарата сравнения использовали хинидин (Sigma, США) и этмозин (ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Россия). Для изучения влияния соединений на активность  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника типа 1 (NHE-1) использован метод *in vitro* на тромбоцитах кролика [8]. Активацию NHE-1 проводили буферным раствором, содержащим пропионат натрия (600 мкл, в ммоль/л: Na пропионат 135, HEPES 20,  $\text{CaCl}_2$  1,  $\text{MgCl}_2$  1, глюкоза 10; pH 6,7;  $t = 37^\circ\text{C}$ ). Для контроля изменения светопропускания в условиях нормальной pH использовали раствор Кребса (600 мкл; pH 7,4;  $t = 37^\circ\text{C}$ ). Изменения формы тромбоцитов регистрировали по изменению светопропускания с помощью лазерного агрегометра “БИОЛА-220” Россия. Исследования проводили в концентрации  $10^{-8}$  М. В качестве препарата сравнения использовали селективный ингибитор NHE-1 зонипорид (Sigma, USA).

Влияние соединений на агрегацию тромбоцитов кроликов *in vitro* [9] изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230 LA (НПФ

“Биола”, Россия). Агрегацию индуцировали АДФ (Reanal, Венгрия) в концентрации 5 мкМ. Соединения исследовали в концентрации  $10^{-4}$  М. Активность веществ определяли по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в %). В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту (Sigma, США), поскольку механизм действия ацетилсалициловой кислоты связан с ингибированием фермента циклооксигеназы и соответственно с блокированием синтеза тромбоксана  $\text{A}_2$ . Согласно литературным данным, производные имидазола ингибируют фермент тромбоксансинтетазу под действием которого образуется тромбоксан  $\text{A}_2$ . Именно поэтому ацетилсалициловая кислота была выбрана в качестве препарата сравнения.

Гемореологическую активность соединений оценивали по изменению вязкости крови кролика в условиях моделирования синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*, заключающегося в инкубировании образцов при  $42,5^\circ\text{C}$  в течение 1 ч [10]. Стандартизацию образцов крови приводили к единому гематокриту 45 у. е. Вязкость крови измеряли на вискозиметре АКР-2 (Россия). Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по изменению индекса агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига  $10\text{ с}^{-1}$  к вязкости крови при  $300\text{ с}^{-1}$ . Исследуемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации  $10^{-4}$  М. В качестве препарата сравнения использовали пентоксифиллин (Aventis, Германия).

Таблица 1

Антиаритмическая, антиагрегантная, гемореологическая и NHE-ингибирующая активность диалкиламинозамещенных бензи-мидазола

Соединение	Антиаритмическая активность МЭК, М	NHE-1-ингибирующая активность, $\Delta\%$ ( $10^{-8}$ М) ( $M \pm m$ )	Влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, $\Delta\%$ ингибирования ( $10^{-4}$ М) ( $M \pm m$ )	Изменение индекса агрегации эритроцитов, $\Delta\%$ ( $10^{-4}$ М) ( $M \pm m$ )
VIa	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$56,80 \pm 19,84^*$	$31,2 \pm 4,5^*$	$-2,05 \pm 1,66$
VIб	$5,0 \cdot 10^{-4}$	...	$27,4 \pm 3,8^*$	$-2,87 \pm 0,90$
VIв	$5,0 \cdot 10^{-4}$	...	$44,7 \pm 2,1^{*\#}$	$-5,67 \pm 0,40^*$
VIг	$> 0,001$	$36,98 \pm 12,67^*$	$35,6 \pm 3,9^*$	$4,76 \pm 4,17^\#$
VIд	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$48,75 \pm 17,94^*$	$16,1 \pm 2,8^{*\#}$	$-2,50 \pm 3,83^\#$
VIе	$8,0 \cdot 10^{-5}$	$32,25 \pm 17,47$	$11,2 \pm 3,1^{*\#}$	$8,35 \pm 3,89^\#$
VIж	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$73,58 \pm 9,01^{*\#}$	$24,7 \pm 2,9^*$	$6,30 \pm 2,41^\#$
VIз	$8,5 \cdot 10^{-5}$	$19,62 \pm 13,09$	$39,1 \pm 5,8^*$	$9,36 \pm 5,28^\#$
VIк	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$19,44 \pm 10,84$	$21,5 \pm 6,5^*$	$13,51 \pm 4,42^\#$
VIл	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$57,03 \pm 11,36^*$	$19,0 \pm 3,2^*$	$3,67 \pm 8,60^\#$
VIм	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$16,58 \pm 10,40$	$24,1 \pm 2,4^*$	$6,76 \pm 1,01^{*\#}$
VIн	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$51,91 \pm 14,29^*$	$19,3 \pm 1,8^{*\#}$	$-3,94 \pm 0,42^*$
Этмозин	$5,1 \cdot 10^{-5}$	...	...	...
Хинидин	$3,4 \cdot 10^{-4}$	...	...	...
Зонипорид	...	$48,05 \pm 7,09^*$	...	...
Кислота ацетилсалициловая	...	...	$32,8 \pm 4,6^*$	...
Пентоксифиллин	...	...	...	$-18,61 \pm 3,83^*$

\* Данные достоверны по отношению к контролю, U-критерий Манна — Уитни ( $p < 0,05$ ),  $^\#$  данные достоверны по отношению к показателям препарата сравнения, U-критерий Манна — Уитни ( $p < 0,05$ ), ... — не исследовалось.

Антагонистическую активность по отношению к серотониновым 5-HT<sub>3</sub>-рецепторам изучали на модели активации тромбоцитов *in vitro* методом малоуглового светорассеяния в модификации [11]. Исследование проводили на тромбоцитах кролика с использованием солевой среды следующего состава: 140 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl (pH = 7,4). В качестве индуктора активации тромбоцитов использовали 5-гидрокситриптамин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ. Использовано вещество сравнения 5-HT<sub>2A</sub>-антагонист — кетансерин и ципрогептадин (Sigma, США). Малоугловое рассеяние регистрировали датчиком с угловыми координатами 12 градусов на приборе “ЛАСКА-1К” (Люмекс, Россия). О величине антагонистической/агонистической активности веществ судили по изменению степени светорассеяния, вызванного активацией тромбоцитов (в %) по отношению к контрольному значению.

Антагонистическую активность по отношению к серотониновым 5-HT<sub>3</sub> рецепторам изучали на изолированных атропинизированных (атропин 1 мкМ, Sigma, США) предсердиях морских свинок по [12]. Предсердия помещали в стандартный раствор Кребса (pH 7,4), термостатируемый при 32 °С при постоянной оксигенации (условия, необходимые для стабильного автономного сокращения предсердий с минимальной физиологической частотой). В качестве агониста серотониновых рецепторов использовали 5-гидрокситриптамин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ. Все вещества исследовали в концентрации 1 мкМ. В качестве препарата сравнения взят трописетрон (Sigma, США). Фармакологический ответ регистрировали изотоническим датчиком 7006 и самописцем Unirecord (UgoBasile, Италия). Величину 5-HT<sub>3</sub>-блокирующей активности оценивали по изменению степени выраженности положительного хронотропного эффекта, вызванного серотонином.

Антагонистическую активность по отношению к ангиотензиновым AT<sub>1</sub>-рецепторам изучали по методу [13]. Действие веществ оценивали по их влиянию на степень выраженности ангиотензивного спазмогенного эффекта изолированной портальной вены крыс в условиях минимальной спонтанной спастической активности (буферный раствор Кребса, pH 7,4; температура 24 °С). Спазмогенный эффект вызывали ангиотензином II (Sigma, США) в концентрации 0,01 мкМ. Все вещества исследовали в эквимольной концентрации 10 мкМ. В качестве препарата сравнения использовали селективный антагонист AT<sub>1</sub>-рецепторов — лозартан (Sigma, США). О степени AT<sub>1</sub>-активности судили по изменению спазмогенного эффекта в контрольном и опытных измерениях.

### Результаты и их обсуждения

Результаты проведенных экспериментальных исследований приведены в табл. 1 и 2.

Представленные в табл. 1 данные активности изучены у соединений, содержащих в структуре в качестве

заместителей метил-, метокси-, хлор- в бензольном кольце, морфолин, пиперидин, пирролидин, *N*-метил-, *N*-гидроксиэтилпиперазин в положении 2 бензимидазола.

Скрининг веществ на антиаритмическую активность показал, что только уровень активности солей VIe и VIз сопоставим по величине минимальной эффективной концентрации с этмозином. Активность соединений VIa, VIд, VIж, VIк превосходила активность хинидина в 1,7 – 3,4 раза. По своей антиаритмической активности эти вещества в порядке убывания эффекта можно расположить следующим образом: VIк > VIж > VIa > VIд > хинидин. Таким образом, наиболее выраженным антиаритмическим эффектом обладали соединения, содержащие в положении 2 пиперидиновое, пирролидиновое или пиперазиновое кольцо, а в бензольном кольце бензимидазола — хлор или метильную группу.

Согласно литературным данным [14], при изучении антиагрегантной активности соединений в качестве препарата сравнения была использована ацетилсалициловая кислота. На модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов соединения VIa, VIв, VIг, VIз продемонстрировали антиагрегационную активность, превосходящую ацетилсалициловую кислоту в 1,2 – 1,4 раза. В данном случае наиболее активными стали соединения, содержащие пиперазиновое или пиперидиновое кольцо, метокси- или хлорзаместители в бензольном кольце бензимидазола.

Таблица 2  
Серотонинергическая и ангиотензиновая активность соединений (M ± m)

Соединение	5-HT <sub>2</sub> -антагонистическая активность (1 мкМ), Δ %	5-HT <sub>3</sub> -антагонистическая активность (1 мкМ), Δ %	AT <sub>1</sub> -антагонистическая активность (10 мкМ), Δ %
VIa	-11,9 ± 7,8 <sup>#</sup>	-22,2 ± 16,6	0
VIб	-8,1 ± 3,9 <sup>#</sup>	-3,3 ± 18,4	...
VIв	0	-5,3 ± 12,3	-9,1 ± 3,5 <sup>#</sup>
VIг	-13,3 ± 4,8 <sup>#</sup>	-20,6 ± 1,4*	0
VIд	-12,0 ± 4,9 <sup>#</sup>	-30,8 ± 6,1*	-12,1 ± 4,1 <sup>#</sup>
VIe	-10,4 ± 7,6 <sup>#</sup>	-41,4 ± 4,5*	0
VIж	0	-25,5 ± 3,6*	0
VIз	0	4,3 ± 3,9	-5,6 ± 3,2 <sup>#</sup>
VIк	-49,1 ± 5,0*	-18,6 ± 4,9*	-5,5 ± 3,1 <sup>#</sup>
VIл	...	1,1 ± 12,0	0
VIм	...	-6,3 ± 6,0	0
VIн	...	-15,7 ± 4,4*	0
Кетансерин	-81,4 ± 1,5*	...	...
Ципрогептадин	-51,3 ± 2,5*	...	...
Трописетрон	...	-30,2 ± 4,0*	...
Лозартан	...	...	-99,1 ± 0,5*
Саралазин	...	...	-85,4 ± 1,1*

\* Данные достоверны по отношению к контролю, U-критерий Манна – Уитни (p < 0,05), <sup>#</sup> данные достоверны по отношению к показателям препарата сравнения, U-критерий Манна – Уитни (p < 0,05), ... – не исследовалось, 0 – отсутствие эффекта.



В условиях *in vitro* на тромбоцитах кролика изучено влияние соединений VIa-н и препарата сравнения зонипорида на активность натрий-водородного обмена (NHE-1). Выявлена NHE ингибирующая активность у соединений VIж, VIл, VIа, VIн, VIд и VIг. По степени влияния на уровень NHE-1 ингибирующей активности заместители в положении 2 бензимидазола располагаются в следующей последовательности: пирролидин, морфолин, пиперазин.

При изучении АГ<sub>1</sub>-антагонистической активности веществ данной серии в качестве препаратов сравнения использовали лозартан и саралазин. Однако все соединения (VIa – н) не приблизились по активности к препарату сравнения лозартану, все они оказались не активны.

При исследовании 5-НТ<sub>2А</sub>-антагонистической активности данной серии соединений в качестве препарата сравнения использовали кетансерин и ципрогептадин. Однако только уровень 5-НТ<sub>2</sub>-активности VIк сопоставим по величине эффекта ципрогептадина. Остальные соединения уступали по своей активности и ципрогептадину, и кетансерину.

Наиболее активными антагонистами 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов оказались VIд и VIе. 5-НТ<sub>3</sub>-антагонистическая активность этих соединений в 1,5 раза превышала действие тропisetрона. Соединения VIа и VIж показали умеренную активность. 5-Замещенные 1-(2-бензимидазол)морфолины (VIл – н) проявили незначительную активность.

Данная серия веществ VI исследована на 7 видов активности. Соединение VIа проявило 3 вида активности VIж, VIд, VIг, VIз — 2 вида активности, 1-(2-бензимидазол)морфолин — 1 вид активности. По разному образу проявленной активности заместители в положении 2 бензимидазола располагаются в следующей последовательности: N-метилпиперазин, пирролидин,

пиперидин, морфолин; по степени влияния на активность заместители в бензольном кольце располагаются в последовательности метил, хлор, метоксигруппа.

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. D. A. Horton, G. I. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.*, **103**, 893 (2003).
2. G. Hakan, A-K. Gulgun, T. Meral, et al., *Heterocycles*, **51**(11), 2561 – 2573 (1999).
3. А. А. Спасов, М. В. Черников, Д. С. Яковлев, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(11), 23 – 26 (2006); *Pharm. Chem. J.*, **40**(11), 603 – 606 (2006).
4. А. А. Спасов, Д. С. Яковлев, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(8), 3 – 8 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(8), 399 – 404 (2013).
5. R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, et al., *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **7**(5), 473 – 494 (2004).
6. А. М. Симонов, В. Н. Комиссаров, *Химия гетероцикл. соединений*, 826 (1975).
7. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
8. Н. А. Гурова, А. А. Спасов, А. С. Питерсен, *Вестник ВолгГМУ*, **2**(38), 70 – 72 (2011).
9. G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
10. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
11. М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиовская и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
12. H. Nishio, A. Fujii, Y. Nakata, *Behav. Brain Res.*, **73**(1 – 2), 301 – 304 (1996).
13. А. А. Спасов, Д. С. Яковлев, Т. М. Букатина, А. А. Бригадинова, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **158**(7), 128 – 130 (2014).
14. H. L. Kuo., J. C. Lien, C. H. Chang, et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **6**, 495 – 505 (2010).

Поступила 19.07.15

## SEARCH FOR PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN A SERIES OF 2-DIALKYLAMINOBENZIMIDAZOLES

O. N. Zhukovskaya<sup>1\*</sup>, V. A. Anisimova<sup>1</sup>, A. A. Spasov<sup>2,3</sup>, D. S. Yakovlev<sup>2,3</sup>, N. A. Gurova<sup>2</sup>, A. F. Kucheryavenko<sup>2</sup>, O. A. Salaznikova<sup>2</sup>, V. A. Kuznetsova<sup>2,3</sup>, D. V. Mal'tsev<sup>2,3</sup>, A. A. Brigadirova<sup>2,3</sup>, Ya. V. Morkovina<sup>3</sup>, O. A. Solov'eva<sup>2</sup>, V. V. Gurova<sup>2</sup>, and E. V. Reznikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

<sup>3</sup> Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, 400131 Russia

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

A series of dialkylaminobenzimidazoles were obtained by heating benzimidazole-2-sulfonic acid derivatives in excess of secondary amines. Experimental study of the possible presence of antiarrhythmic, antiaggregant, hemorheological, AT1 receptor blocking, NHE-inhibitory, and antiserotonin activities was used to identify active compounds among the synthesized substances. It is established that 1-[2-(5-methyl)benzimidazole]pyrrolidine exceeds zoniporide in respect of the NHE inhibitory activity and 1-[2-(5-methoxy)benzimidazole]-4-*n*-methylpiperazine dihydrochloride exceeds acetylsalicylic acid in respect of the antiaggregant activity. 1-[2-(5-methyl)benzimidazole]piperidine is characterized by 5-НТ<sub>2А</sub>-antagonist activity comparable to that of cyproheptadine. The level of 5-НТ<sub>3</sub> antagonist activity for 1-(2-benzimidazole)pyrrolidine dihydrochloride and 1-[2-(5-chloro)benzimidazole]pyrrolidine is equal to that for tropisetron.

**Keywords:** dialkylaminobenzimidazoles; synthesis; antiarrhythmic activity; antiaggregant activity; hemorheological activity; AT1 receptor blockers; NHE inhibitory activity; 5-НТ<sub>2А</sub> receptor blockers; 5-НТ<sub>3</sub> receptor blockers.