

DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-11-9-16  
© Коллектив авторов, 2019

Л. А. Жмуренко, С. А. Литвинова, И. С. Кутепова, Л. Н. Неробкова,  
Г. В. Мокров\*, А. Г. Ребеко, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева

## СИНТЕЗ, ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ, АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИМА ДИБЕНЗОФУРАНОНА

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В. В. Закусова", 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

\* e-mail: g.mokrov@gmail.com

Представлен дизайн новых производных оксима дибензофуранона на базе активных структур производных эфиров оксимов. Осуществлен синтез соединений предложенной группы с использованием оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она и хлорангидридов ароматических кислот. Изучена противосудорожная активность новых веществ и проведен анализ связи структура — действие. В опытах на мышах при внутривенном введении наиболее выраженную активность проявляло соединение **1a** (O-(3,4-дихлорбензоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она) в тесте максимального электрошока (МЭШ) в широком диапазоне доз от 20 до 100 мг/кг. У соединения **1a** в дозах 10 и 30 мг/кг выявлена антигипоксическая активность в тесте гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и противоишемическая активность в дозе 10 мг/кг на модели ишемического инсульта у крыс.

**Ключевые слова:** оксим дибензофуранона; противосудорожная активность; противоишемическая активность; тест максимального электрошока; тест антагонизма с коразолом; модель ишемического инсульта.

Современные противоэпилептические препараты (ПЭП) включают вещества различных классов химических соединений и имеют различные механизмы действия, многие из которых известны довольно давно, но ни один из этих препаратов не является уникальным, применяемым при всех видах эпилепсии. Несмотря на появление новых ПЭП, проблема излечимости эпилепсии не утрачивает своей актуальности, поскольку количество пациентов с фармакорезистентной эпилепсией остается по-прежнему значительным, составляя, по разным оценкам, 25 – 30 % от общего числа лиц с этим заболеванием [1, 2]. Лечение эпилепсии проводится непрерывно в течение многих лет, а иногда и всей жизни больного, при этом ПЭП обладают различными побочными эффектами [1].

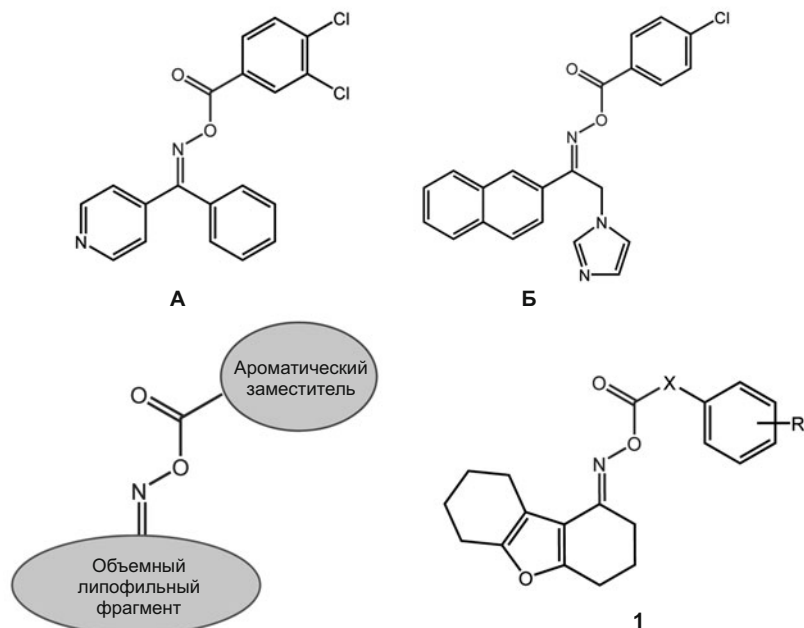
Поиск и разработка новых высокоэффективных отечественных лекарственных средств, сочетающих противосудорожную и нейропротективную активность, является актуальной задачей.

Ранее нами были выявлены соединения, обладающие противосудорожной активностью в ряду производных оксимов 3- и 4-бензоилпиридинов [3], производных кумаринов [4], тиокумаринов и хинолин-2-онов [5], производных 4-фенилпирролидонов [6]. В настоящей работе представлены результаты исследования по синтезу и изучению соединений с потенциальной противосудорожной активностью в ряду производных оксима дибензофурана.

Для создания новой группы соединений с потенциальной противоэпилептической активностью нами

был учтен опыт создания соединений с этим видом активности в ряду производных эфиров оксимов. Так к группе производных эфиров оксимов относится ряд оксимов 3- и 4-бензоилпиридинов, описанный нами ранее [3]. В этой группе были выявлены соединения с выраженной противосудорожной активностью в тестах максимального электрошока (МЭШ) и в тесте антагонизма с коразолом. Одно из активных соединений этого ряда (соединение **A**) представлено на рис. 1. Примером других производных эфиров оксимов, обладающих противосудорожной активностью, являются оксимы 1-(2-нафтил)-2-(имидазол-1-ил)этанона [7]. Одним из наиболее активных веществ являлось соединение **B** (рис. 1), проявляющее противосудорожную активность в тесте подкожного введения пентилентетразола (метразола).

На основании имеющихся данных нами была предложена фармакофорная гипотеза строения производных эфиров оксимов, обладающих противоэпилептическими свойствами (рис. 1). Она заключается в том, что оксим должен быть образован кетоном объемного липофильного фрагмента. Через сложноэфирную группу эта часть молекулы должна быть соединена с ароматическим заместителем. В рамках данной работы в качестве объемного липофильного фрагмента было решено использовать гексагидродибензофурановый фармакофор соединения **1**. Использование этой липофильной группы было обусловлено тем, что данный фармакофор может способствовать наличию у



Структуры производных эфиров оксимов, обладающих противосудорожной активностью (А и Б), предполагаемая фармакофорная модель их строения и новая группа производных оксима дибензофуранона (1).

молекулы желаемого нейропротективного эффекта [8 – 10].

Некоторые производные дибензофурана ранее изучались в Институте фармакологии. Среди них были выявлены соединения, обладающие адrenoблолирующей, гипотензивной, спазмолитической, нейротропно-депримирующей активностью [11]. Также были получены производные дибензофурана, обладающие антиаритмической и антиангинальной активностью [12]. Дибензофурановый фармакофор является весьма распространенным при создании новых лекарственных средств, кроме того, он присутствует в некоторых биологически активных молекулах, выделенных из природного сырья [10].

#### Экспериментальная химическая часть

Синтез целевых соединений осуществляли по следующей общей схеме.

При реакции 2-хлорциклогексанона (2) с 1,3-циклогександионом (3) в метаноле с последующей обработкой 10 % NaOH, экстракцией хлороформом и перегонкой получали 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-он (4) (ДФБ), который переводили в оксим ДФБ (5) посредством его реакции с солянокислым гидроксиламинном в присутствии NaOH. При кипячении в течение 3 – 5 ч оксима 5 в бензоле с хлорангидами соответствующих кислот в присутствии триэтиламина получали О-(R)-оксими 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1а – з).

Соединения 1 представляют собой белые кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые в некоторых органических растворителях, таких как ДМСО. Строение веществ общей формулы 1 подтверждены данными спектров ЯМР, а их чистота — данными элементного анализа.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker AC-250 в растворах ДМСО- $d_6$ , используя в качестве внутреннего стандарта сигналы остаточных протонов растворителей ( $\delta$  2,50 м.д.). Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F254, с обнаружением в УФ-свете.

**О-Оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (5)** [13]. К раствору 9 г (0,047 моль) дибензофуранона (4) [13] в 34,4 мл спирта добавляют 5,17 г (0,07 моль) гидроксиламина солянокислого в 3,5 мл воды (выпадает осадок), при перемешивании небольшими порциями добавляют 9,47 г (0,236 моль) твердого NaOH (размельченного). Доводят до кипения, 5 мин кипятят, охлаждают и добавляют в смесь 94,7 мл 10 % соляной кислоты при охлаждении водой, отфильтровывают осадок 8,75 г (97 %),  $T_{\text{пл}}$  192 – 194 °С (спирт).  $R_f = 0,66$  [9,5:0,5, хлороформ — спирт].  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ . ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,55 – 1,90, 2,40 – 2,70 (14H, м-кольцо).

**О-(3,4-Дихлорбензоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1а)**. К 1,53 г (7,5 ммоль) оксима ДФБ (5) в 10 мг сухого бензола добавляют 1,72 г (8,2 ммоль) хлорангида 3,4-дихлорбензойной кислоты в присутствии 0,83 г (8,2 ммоль) сухого триэтиламина, кипятят 4 ч, отфильтровывают осадок ( $\text{Et}_3\text{N}$ -растворяется в воде); бензольный раствор упаривают, остаток обрабатывают раствором  $\text{NaHCO}_3$ , отфильтровывают 2,5 г, кристаллизуют из спирта. Выход 2,1 г (88 %),  $T_{\text{пл}}$  158 – 159 °С.  $R_f = 0,90$  [9,5:0,5, хлороформ — спирт].  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ . ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,67 – 1,68 (4-Н, два м  $\text{CH}_2$ -7,8), 1,76 – 1,94 (2H, квинтет J 6,2 Гц,  $\text{CH}_2$ -3), 2,50 – 2,53 (4H, два т, J 6,2 Гц,  $\text{CH}_2$ -6,9), 2,71 (2H, т, J

6,2 Гц, CH<sub>2</sub>-4), 2,86 (2H, т, J 6,2 Гц, CH<sub>2</sub>-2), 7,82 – 7,86 (1H, д, J 7,85 Гц, CH-5'), 7,95 – 7,97 (1H, д, J 8,5 Гц, CH-6'), 8,14 (1H, с, CH-2').

**О-(4-Циннамоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1б).** Получен аналогично соединению **1а** из 1,03 г оксима ДБФ (**5**) и хлорангида коричной кислоты. Выход 1,4 г (84 %).  $T_{пл}$  137 – 138 °С.  $R_f = 0,80$  [9,5:0,5, хлороформ — спирт]. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,58 – 2,83 (14-Н, м, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> и кольца), 6,79 – 7,15 (2H, два д, J 15,8 Гц, CH=CH), 7,45 и 7,15 (5H, м, ArH).

**О-(4-Хлорбензоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1в).** Получен аналогично соединению **1а** из 1,4 г оксима ДБФ (**5**) и хлорангида 4-хлорбензойной кислоты. Выход 1,8 г (77 %),  $T_{пл}$  150 – 151 °С (из спирта).  $R_f = 0,85$  [9,5:0,5, хлороформ — спирт]. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>. ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,68 и 1,76 (4-Н, два м, CH<sub>2</sub>-7,8), 1,94 (2H, м, CH<sub>2</sub>-3), 2,54 (4H, м, CH<sub>2</sub>-6,9), 2,71 и 2,84 (4H, м, CH<sub>2</sub>-2,4), 7,49 (2H, д, J 8,5 Гц, CH-3',5'), 8,05 (4H, д, J 8,5 Гц, CH-2',6').

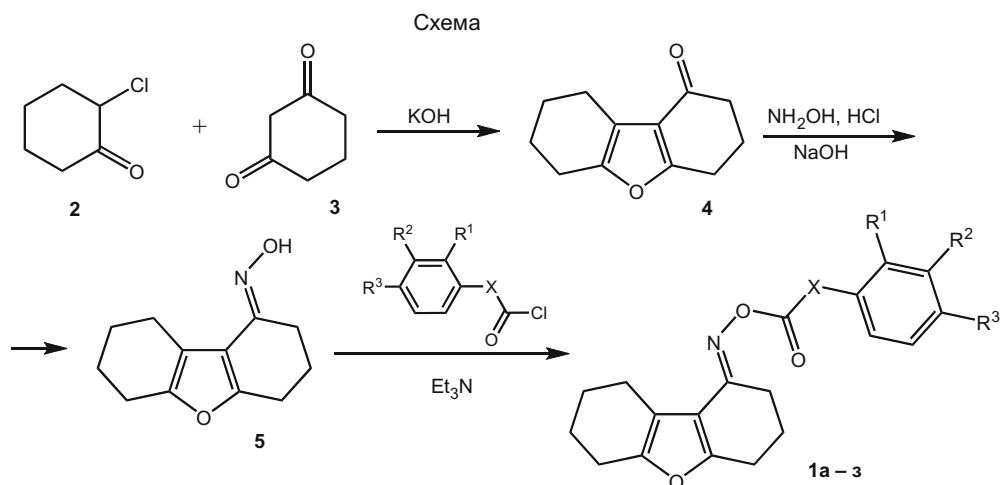
**О-(4-Фторбензоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1г).** Получен аналогично соединению **1а** из 1,53 г оксима ДБФ (**5**) и хлорангида 4-фторбензойной кислоты. Выход 2,38 г (некр.), кристаллизуют из спирта. Выход 1,9 г (80 %).  $T_{пл}$  119 – 120 °С (из спирта).  $R_f = 0,85$  [9,5:0,5, хлороформ — спирт].  $R_f = 0,6$  (хлороформ). C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub>. ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,68 и 1,69 (4-Н, два м, CH<sub>2</sub>-7,8), 1,94 (2H, квинтет, J 6,4 Гц, CH<sub>2</sub>-3), 2,51 (4H, м, CH<sub>2</sub>-6,9), 2,71 (2H, т, J 6,4 Гц, CH<sub>2</sub>-2), 2,85 (2H, т, J 6,4 Гц, CH<sub>2</sub>-4), 7,39 (2H, м, CH-3',5'), 8,08 (2H, м, CH-2',6').

**О-(2-Хлорбензоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1д).** Получен аналогично соединению **1а** из 1,03 г оксима ДБФ (**5**) и хлорангида 2-хлорбензойной кислоты. Выход 1,4 г (82 %), кристаллизуют из спирта.  $T_{пл}$  123 – 125 °С (из спирта).  $R_f = 0,85$  [9,5:0,5, хлороформ — спирт].  $R_f = 0,6$  (хлороформ). C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>. ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1,75 и 1,76 (4H, два м, CH<sub>2</sub>-7,8), 1,82 – 1,83 (2H, м, CH<sub>2</sub>-3), 2,58 и 2,66 (4H, м, CH<sub>2</sub>-6,9), 2,74 и 2,88 (4H, два м, CH<sub>2</sub>-2,4), 7,39 и 7,41 (3H, два м, CH-3',4',5'), 7,89 (1H, м, CH-6').

**О-(3-Хлорбензоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1е).** Получен аналогично соединению **1а** из 1,75 г оксима ДБФ (**5**) и хлорангида 3-хлорбензойной кислоты. Выход 0,85 г (68 %), кристаллизуют из спирта.  $T_{пл}$  168 – 170 °С.  $R_f = 0,8$  (хлороформ). ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1,75 и 1,76 (4H, два м, CH<sub>2</sub>-7,8), 1,84 (2H, м, CH<sub>2</sub>-3), 2,58 (2H, т, CH<sub>2</sub>-6), 2,66 и 2,75 (4H, два м, CH<sub>2</sub>-4,9), 2,88 (2H, м, CH<sub>2</sub>-2), 7,59 и 7,60 (2H, два м, CH-4',5'), 7,99 (2H, м, CH-2',6').

**О-(2,4-Дихлорбензоил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1ж).** Получен аналогично соединению **1а** из 1,03 г оксима ДБФ (**5**) и хлорангида 2,4-дихлорбензойной кислоты. Выход 1,3 г (68 %).  $T_{пл}$  149 – 150 °С. C<sub>19</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O. ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1,60 – 1,76 (4H, два м, CH<sub>2</sub>-7,8), 1,76 – 1,85 (2H, м, CH<sub>2</sub>-3), 2,01 – 2,03 (2H, м, CH<sub>2</sub>-9), 2,58 – 2,7 (4H, м, CH<sub>2</sub>-2,6), 2,84 (2H, м, CH<sub>2</sub>-4), 7,34 (1H, м, CH-3'), 7,51 (1H, с, CH-5'), 7,81 – 7,84 (1H, д, J 6,4 Гц, CH-2').

**О-(4-Хлорфеноксиацетил)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2H)-она (1з).** Получен аналогично соединению **1а** из 1,03 г оксима ДБФ (**5**) и



Соединение	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>1а</b>	-	H	Cl	Cl
<b>1б</b>	CH=CH	H	H	H
<b>1в</b>	-	H	H	Cl
<b>1г</b>	-	H	H	F
<b>1д</b>	-	Cl	H	H
<b>1е</b>	-	H	Cl	H
<b>1ж</b>	-	Cl	H	Cl
<b>1з</b>	CH <sub>2</sub> O	H	H	Cl

хлорангидрида 2-(4-хлорфенокси)уксусной кислоты. Выход 1,6 г (86 %).  $T_{\text{пл}}$  117–118 °С.  $C_{20}H_{20}ClNO_4$ . ПМР-спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 1,60 (4-Н, м,  $CH_2$ -7,8), 1,98 (2Н, м,  $CH_2$ -3), 2,52 (4Н, м,  $CH_2$ -6,9), 2,70–2,80 (4Н, м,  $CH_2$ -2,4), 5,02 (2Н, с,  $OCH_2$ ), 7,00–7,46 (5Н, м, АгН).

### *Экспериментальная фармакологическая часть*

Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 г. “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики”. Животных содержали в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” от 29 августа 2014 г. № 51. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биоэтической этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” (протокол № 6 от 16 апреля 2018 г.).

Эксперименты проводили на белых беспородных мышках-самцах массой 20–26 г, полученных из питомника “Столбовая” ГУ НЦБМТ (Московская область).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009 (Analyst Soft Inc.). Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро — Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью непараметрических критериев Крускала — Уолиса и точного критерия Фишера.

**Противосудорожное действие производных оксима дибензофуранона на модели первично-генерализованных судорог, вызванных максимальным электрошоком (МЭШ).** Каждую дозу соединения исследовали на 6–25 животных.

Противосудорожное действие производных оксима дибензофуранона исследовали на моделях первично-генерализованных судорог, вызванных МЭШ, моделирующим так называемые “большие” (Grantmal) судорожные припадки [14–16].

Электросудорожный припадок (МЭШ) создавали с использованием сертифицированной установки “RodentShockerRS”, type 221 (HarvardApparatus, GmbH, Германия). Животные через специальные корнеальные электроды получали электрические стимулы (режим 250 В/мА: 12/13/14 мА, длительностью 0,2 с). Регистрировали следующие показатели: тоническую экстензию задних и передних конечностей и гибель животных. Противосудорожный эффект заявляемых соединений оценивали по способности предупредить развитие тонической экстензии и гибель животных. Исследуемые соединения растворяли в физиологическом растворе с Твин-80 и вводили внутривенно (в/в) за 40 мин до проведения МЭШ. Препарат сравнения мексидол (субстанция) растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозах 100 и 200 мг/кг в аналогичном режиме. Эффективность соединений оценивали по увеличению количества животных без тонических судорог и доли выживших (%) после

МЭШ относительно соответствующих контрольных групп.

**Противосудорожное действие производных оксима дибензофуранона на модели первично-генерализованных судорог, вызванных коразолом.** Каждую дозу соединения исследовали на 8–12 животных. Тест антагонизма с коразолом (пентилентетразол, Sigma-Aldrich, США) — антагонистом ГАМК<sub>A</sub> рецепторов — является базисной методикой при оценке действия веществ с противосудорожной активностью [14, 17]. В этой методике судороги вызываются химическим воздействием и моделируют первично-генерализованные судороги при так называемых “малых” (Petitmal) судорожных припадках. Опытным группам животных в/б вводили исследуемые вещества, растворенные в физиологическом растворе с Твин-80 за 40 мин до коразола. Препарат сравнения мексидол (субстанция) растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозах 100 и 200 мг/кг в аналогичном режиме. Для создания коразоловых судорог животным подкожно в область шейного отдела спины вводили коразол (пентилентетразол) в дозе 95 мг/кг. Осуществляли регистрацию развития судорог и гибели животных в течение 120 мин. Эффективность соединений оценивали по увеличению доли выживших мышей после коразола относительно соответствующих контрольных групп.

**Противогипоксическое действие производных оксима дибензофуранона на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, модели баночной гипоксии.** Каждую дозу соединения исследовали на 8–10 животных.

Противогипоксическое действие производных фурана изучали на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, модели баночной гипоксии. Животных помещали в банку объемом 250 мл, плотно закрытую крышкой, герметично зафиксированную парафиновой пленкой. Продолжительность жизни животных фиксировали до последнего агонального вдоха с помощью секундомера [18, 19]. Опытным группам животных в/б вводили исследуемые вещества, растворенные в физиологическом растворе с Твин-80 за 40 мин до теста. Препарат сравнения мексидол (субстанция) растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозах 100 и 200 мг/кг в аналогичном режиме. Эффективность соединений оценивали по увеличению времени жизни животного относительно соответствующих контрольных групп.

**Противоишемические свойства производных оксима дибензофуранона на модели глобальной ишемии, модели ишемического инсульта.** Эксперименты проводили на крысах-самцах массой 240–260 г согласно “Руководству по проведению доклинических исследований” [14, 20]. Каждая группа содержала от 8 до 29 животных. Для моделирования ишемического инсульта (ИИ) у крыс, наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг, в/б), проводили одномоментную двустороннюю перевязку общих сонных артерий до места бифуркации (модель глобальной ишемии). Для этого у крыс в области шеи делали раз-



рез кожи с последующим извлечением 2 сонных артерий и отделением их от блуждающего нерва. Далее сонные артерии одномоментно перевязывали шелковой лигатурой и ушивали рану. Для ложноперированных животных (ЛО) проводили аналогичные операционные манипуляции, но без перевязки сонных артерий. Исследуемые соединения растворяли в физиологическом растворе с Твин-80 и вводили через 2–3 ч после операции в дозе 10 мг/кг и далее 1 раз в сутки в течение 6 дней. Контрольным группам с ИИ (группы 1, 2) и ЛО вводили физиологический раствор с Твин-80 в эквивалентном объеме. Препарат сравнения мексидол (100 мг/кг) растворяли в физиологическом растворе. Контрольной группе 3 вводили эквивалентный объем растворителя. Выживание животных после операции и развитие неврологического дефицита (Stroke-index McGrow в модификации Ганушкиной (Ганушкина, 1998)) регистрировали в течение 14 дней: 0 — 7–8 ч после операции; 1 — через 24 ч; 2, 3, 7 и 14 сут после операции.

### Результаты и их обсуждение

Результаты изучения противосудорожной активности соединений **1** в тесте с МЭШ представлены в табл. 1. Соединение **1а** исследовали в тесте с МЭШ в дозах 5–100 мг/кг, сопоставляя полученные значения с аналогичными значениями контрольной группы 1. Установлено, что соединение **1а** при однократном введении в дозе 20 мг/кг достоверно увеличивало показатель выживаемости мышшей на 36 % и на 50 % — в дозах 30, 40, 60 и 100 мг/кг относительно соответствующего контроля с МЭШ (контроль 1). В дозах 5, 10 и 80 мг/кг соединение **1а** не оказывало влияния на показатель выживаемости. Соединение **1б** при введении мышам в дозе 20 мг/кг способствовало увеличению показателя выживаемости животных на 35 % относительно контроля 2 ( $p \leq 0,1$ ), однако при увеличении дозы в 2 раза эффективность падала. Соединение **1в** в дозах 30 и 40 мг/кг способствовало устранению тонических судорог и увеличению выживаемости животных на 45,6–66,5 % по сравнению с контрольной группой 3. С повышением дозы (60 мг/кг) эффективность соединения незначительно снижалась, при этом защита от гибели составляла 43 %, в то время как в диапазоне низких доз (5 и 20 мг/кг) эффективность не наблюдалась. Соединение **1д** в дозе 40 мг/кг снижало количество животных с тонико-клоническими судорогами, вызванными МЭШ, увеличивая выживаемость мышшей до 72 % (в контроле 3–21 %), однако не препятствовало действию МЭШ при снижении дозы до 20 мг/кг. Соединение **1е** в дозе 20 мг/кг способствовало увеличению выживаемости животных после МЭШ на 40 % ( $p \leq 0,1$ ) по сравнению с контрольной группой 4, тогда как при повышении дозы до 40 мг/кг защитного эффекта от гибели не наблюдалось. Соединение **1з** в дозе 50 мг/кг способствовало увеличению выживаемости животных на 50 % ( $p \leq 0,1$ ) относительно значений контрольной группы 5, тогда как в дозах 5 и 20 мг/кг не наблюдалось защитного эффекта при раз-

витии судорожных проявлений и, как следствие, не увеличивалась выживаемость. Увеличение выживаемости мышшей на 42 % ( $p \leq 0,05$ ) после судорог, вызванных МЭШ, наблюдалось при введении соединения **1г** в дозе 60 мг/кг. При снижении дозы до 40 мг/кг эффективность соединения **1г** падала, что проявлялось в снижении выживаемости животных до 39 % ( $p \leq 0,1$ ) относительно значений в контроле 6. При введении соединения **1ж** в дозах 2,5, 20 и 40 мг/кг не раз-

Т а б л и ц а 1  
Влияние производных оксима дибензофуранона на судороги, вызванные МЭШ, у мышшей

Группа	Доза, мг/кг	Число мышшей без тонических судорог и выживших/число мышшей в группе	% мышшей без тонических судорог и выживших
Контроль 1	-	0/23	0
<b>1а</b>	5	0/6	0
	10	1/6	17
	20	5/14*	36*
	30	8/16*	50*
	40	4/8*	50*
	60	4/8*	50*
	80	2/8	25
100	4/8*	50*	
Контроль 2	-	6/19	32
<b>1б</b>	20	10/15	67 <sup>#</sup>
	40	2/8	25
( $p = 0,082$ )			
Контроль 3	-	3/14	21
<b>1в</b>	5	1/6	16,7
	20	1/6	16,7
	30	7/8*	87,5*
	40	4/6	66,6
	60	9/14	64 <sup>#</sup>
( $p = 0,054$ )			
<b>1д</b>	20	4/10	40
	40	13/18*	72*
Контроль 4	-	6/15	40
<b>1е</b>	20	8/10	80
	40	4/10	40
( $p = 0,099$ )			
Контроль 5	-	0/8	0
<b>1з</b>	5	1/8	12,5
	20	3/8	37,5
	50	4/8 <sup>#</sup>	50 <sup>#</sup>
( $p = 0,077$ )			
Контроль 6	-	9/25	36
<b>1г</b>	40	6/8 <sup>#</sup>	75 <sup>#</sup>
	60	7/9*	78*
( $p = 0,1$ )			
Контроль 7	-	5/10	50
<b>1ж</b>	2,5	3/10	30
	20	6/10	60
	40	3/10	30
Контроль 8	-	1/8	12,5
Мексидол	100	2/8	25
	200	6/8	75*

\* Достоверность отличий от контрольной группы при  $p \leq 0,05$  (точный критерий Фишера);

<sup>#</sup> тенденция к достоверности отличий от контрольной группы при  $p \leq 0,1$  (точный критерий Фишера).

вивалось противосудорожного эффекта, необходимого для прекращения судорожных реакций, вызванных МЭШ, относительно значений в контроле 7. Мексидол в дозе 100 мг/кг не влиял на выраженность судорожных проявлений и не предотвращал гибель животных. При введении мексидола в дозе 200 мг/кг статистически достоверно на 62,5 % снижалась гибель животных по сравнению с контролем 8.

Таким образом, установлено, что для соединения **1a** диапазон эффективных доз широкий и соответствует 20 – 100 мг/кг. Выживаемость животных при введении соединения **1a** повышалась максимально на 50 % относительно контрольных значений. Статистически значимую противосудорожную активность продемонстрировали соединения **1д** (40 мг/кг) и **1в** (30 мг/кг), при введении которых увеличивалась выживаемость мышей на 51 и 66,5 % соответственно. Соединения **1б** (20 мг/кг), **1е** (20 мг/кг) и **1з** (50 мг/кг) продемонстрировали активность в тесте антагонизма с МЭШ на уровне тенденции. Препарат сравнения мексидол увеличивает выживаемость на 62,5 % при введении в дозе 200 мг/кг.

В тесте антагонизма с коразолом (табл. 2) установлено, что в группах контрольных животных (1, 2 и 3) после введения коразола в дозе 95 мг/кг судорожные проявления развивались в следующей последователь-

Таблица 2  
Влияние производных оксима дибензофуранона на судороги, вызванные коразолом

Группа мышей	Доза, мг/кг	Число выживших мышей/число мышей в группе	% выживших мышей
Контроль 1	-	1/10	10
<b>1a</b>	5	1/10	10
	20	0/10	0
	40	0/10	0
Контроль 2	-	5/9	55,6
<b>1б</b>	20	6/9	66,7
	40	6/9	66,7
	40	4/9	44,4
<b>1г</b>	10	4/9	44,4
	40	7/9	77,8
	60	5/9	55,6
<b>1д</b>	20	10/10 <sup>&amp;</sup>	100 <sup>&amp;</sup>
	40	3/9	33,3
Контроль 3	-	2/12	16,7
<b>1з</b>	20	0/8	0
	40	0/9	0
	40	0/9	0
<b>1в</b>	10	3/9	33,3
	20	4/9	44
	30	3/9	33,3
<b>1ж</b>	10	1/9	11,1
	20	3/9	33,3
	40	2/9	22,2
Контроль 4	-	3/9	33
Мексидол	100	2/8	25
	200	6/8	75 <sup>#</sup>

<sup>&</sup> Достоверность отличий от контрольной группы, при  $p \leq 0,05$  (точный критерий Фишера);

<sup>#</sup> тенденция к достоверности отличий от контрольной группы при  $p \leq 0,1$  (точный критерий Фишера).

ности: одно или более миоклонических подергиваний всего тела у 100 % мышей; повторяющиеся клонические судороги передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3 с без потери рефлекса переворачивания у 100 % мышей; генерализованные клонические судороги передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания у 90 % мышей; гибель животных — 55 – 90 % мышей.

Соединение **1a** в дозах 5, 20 и 40 мг/кг не влияло на судороги, спровоцированные коразолом, и показатель выживаемости. Соединение **1б** в дозах 20 и 40 мг/кг при однократном введении не оказывало влияние на количество выживших животных. При введении соединения **1д** в дозе 20 мг/кг наблюдалась 100 % выживаемость животных относительно соответствующих значений контрольной группы 2 (55,6 %,  $p < 0,05$ ). При введении данного соединения в дозе 40 мг/кг не отмечалось достоверных изменений судорожных реакций относительно контрольных значений. Соединение **1г** проявляло слабую противосудорожную активность относительно контроля 2 в тесте коразоловых судорог, незначительно увеличивая выживаемость животных на 22,2 %. При введении соединений **1в** (10, 20, 30 мг/кг) и **1ж** (10, 20, 40 мг/кг), а также **1з** в дозах 20 и 40 мг/кг не наблюдалось защитного эффекта от развития судорожных реакций и гибели, вызванных коразолом, при сравнении с контрольной группой 3. Мексидол в дозе 100 мг/кг не изменял показатель выживаемости животных, но в дозе 200 мг/кг увеличивал долю выживших животных на 42 % относительно контрольных значений группы 4.

Таблица 3  
Противогипоксическое действие производных фурана на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме

Группа животных	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни, мин
Контроль 1	-	23,47 ± 1,10
<b>1a</b>	10	26,67 ± 0,50*
	30	30,85 ± 0,74*
	30	30,85 ± 0,74*
Контроль 2	-	25,47 ± 4,37
<b>1г</b>	20	27,25 ± 1,91
	40	28,0 ± 5,72
	60	26,0 ± 2,0
Контроль 3	-	26,83 ± 1,08
<b>1в</b>	30	29,44 ± 2,47
	20	25,2 ± 4,08
	40	26,4 ± 2,22
<b>1б</b>	60	25,22 ± 4,06
	60	25,22 ± 4,06
	60	25,22 ± 4,06
Контроль 4	-	21,84 ± 2,24
<b>1д</b>	20	24,0 ± 5,01
	40	22,6 ± 4,37
Контроль 5	-	23,3 ± 0,71
Мексидол	100	22,88 ± 1,06
	200	26,0 ± 0,53*

\* Достоверность отличий от контрольной группы при  $p \leq 0,05$  (критерий Крускала — Уоллиса).

Таким образом, установлено, что в тесте антагонизма с коразолом соединение **1д** в дозе 20 мг/кг на 100 % защищает от гибели и развития генерализованных судорожных проявлений. Соединения **1а, б, в, ж и з** в исследованных дозах не оказывают достоверных изменений выживаемости животных в тесте антагонизма с коразолом. Соединение **1г** в дозе 40 мг/кг проявляет слабую противосудорожную активность, увеличивая выживаемость мышей на 22,2 %. Препарат сравнения мексидол (200 мг/кг) с тенденцией к статистической достоверности увеличивает число выживших животных на 42 %.

Анализ связи структура — противосудорожная активность позволил сделать следующие выводы. Наиболее активным в тесте с МЭШ оказалось соединением **1а**, содержащее в *мета*- и *пара*-положениях фенильного заместителя атома хлора. В случае монохлорзамещенных соединений (**1в, д и е**) противосудорожная активность в тесте с МЭШ присутствовала у всех веществ, однако более выраженной она была у *орто*- и *пара*-замещенных структур (**1в** и **1д**, соответственно). Интересно отметить, что у *орто*-, *пара*-дихлорзамещенного соединения **1ж** активность отсутствовала. При замене *пара*-хлор заместителя на атом фтора (соединение **1г**) активность сохранялась. Введение двухатомного линкера между сложнэфирной и арильной группами (соединения **1б** и **з**) приводило к ослаблению противосудорожной активности.

В тесте антагонизма с коразолом выраженную активность продемонстрировало лишь соединение **1д**, содержащее в фенильном кольце атом хлора в *орто*-положении. Все структурные изменения приводили к исчезновению противосудорожного действия.

Обобщая полученные данные можно сделать вывод о том, что для синтезированной группы производных оксима дибензофуранона более характерна противосудорожная активность в тесте с МЭШ. Более выраженной активностью обладают соединения, не содержащие линкера между арильной и сложнэфирной группами, и содержащие 1 атом хлора в фенильном

заместителе или 2 атома хлора в *мета*- и *пара*-положениях. Это наблюдение хорошо согласуется как с ранее полученными нами данными по противоэпилептической активности производных бензоилпиридинов [3], так и с литературными данными [7].

При изучении противогипоксических эффектов производных оксима дибензофурана на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией (табл. 3) установлено, что соединение **1а** статистически достоверно увеличивало продолжительность жизни животных относительно контрольных значений группы 1: на 3 мин в дозе 10 мг/кг и 7 мин в дозе 30 мг/кг. Соединения **1в** (в дозе 30 мг/кг), **1г** (в дозах 20, 40 и 60 мг/кг), **1б** (в дозах 20, 40 и 60 мг/кг) и **1д** (в дозах 20 и 40 мг/кг) не вызывали увеличения продолжительности жизни мышей по сравнению с соответствующими контрольными группами (2, 3, 4) в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Мексидол в дозе 100 мг/кг не изменял показатели выживаемости животных относительно контрольных значений группы 5, но статистически достоверно увеличивал продолжительность жизни мышей (на 2,7 мин) при введении препарата в дозе 200 мг/кг.

Установлено, что в тесте гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме статистически достоверной антигипоксической активностью обладает соединение **1а**. Его эффективность возрастает с повышением дозы от 10 до 30 мг/кг, способствуя увеличению времени жизни животных на 3 и 7 мин. Мексидол в дозе 200 мг/кг способствует увеличению времени жизни животных на 3 мин.

При изучении противоишемических свойств синтезированных производных оксима дибензофуранона на модели глобальной ишемии установлено (табл. 4), что соединение **1а** в дозе 10 мг/кг при однократном введении через 2 ч после ишемического инсульта защищало от гибели животных на протяжении 7 – 8 ч после операции (0 сут), тогда как в контрольной группе с ИИ 1 погибло 2 животных. Ослабление неврологического дефицита, наблюдаемое на протяжении эксперимента,

Таблица 4

**Влияние производных оксимов дибензофуранов на выживаемость крыс после глобальной ишемии, модели ИИ**

Группа животных	Гибель животных, % (число погибших к концу суток/число в группе)					
	0 сут	1 сут	2 сут	3 сут	7 сут	14 сут
ЛО	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)
ИИ 1	17 (2/12)	33 (4/12)	58 (7/12)	67 (8/12)	92 (11/12)	92 (11/12)
ИИ + <b>1а</b>	0 (0/9)	33 (3/9)	44 (4/9)	55 (5/9)	55 (5/9) <sup>#</sup>	55 (5/9) <sup>#</sup>
ИИ 2	21 (6/29)	31 (9/29)	38 (11/29)	55 (16/29)	69 (20/29)	72 (21/29)
ИИ + <b>1б</b>	0 (0/18) <sup>#</sup> <i>p</i> = 0,069	11 (2/18)	28 (5/18)	33 (6/18)	39 (7/18) <sup>#</sup> <i>p</i> = 0,069	39 (7/18) *
ИИ + <b>1г</b>	12,5 (1/8)	37,5 (3/8)	37,5 (3/8)	62,5 (5/8)	100 (8/8)	100 (8/8)
ИИ + <b>1д</b>	11 (3/9)	33 (5/9)	67 (6/9)	78 (7/9)	78 (7/9)	78 (7/9)
ИИ + <b>1ж</b>	11 (1/9)	33 (3/9)	55 (5/9)	78 (6/9)	78 (7/9)	78 (7/9)
ИИ 3	13,5 (3/22)	18 (4/22)	23 (5/22)	25 (6/22)	45 (10/22)	54,5 (12/22)
ИИ + мексидол	0 (0/12)	0 (0/12)	0 (0/12)	0 (0/12) <sup>#</sup> <i>p</i> = 0,069	25 (3/12)	33 (4/12)

\* Достоверность значений по сравнению с группой контроля с ИИ при *p* < 0,05 (точный критерий Фишера);

<sup>#</sup> тенденция к достоверности значений по сравнению с группой контроля с ИИ при *p* < 0,1 (точный критерий Фишера).

в группе крыс, получавших соединение **1a** в течение последующих 6 дней после операции, приводило к снижению гибели животных на 12 % (3 сут) и на 37 % (7 и 14 сут) в сравнении с контрольной группой ИИ 1. Таким образом, к концу эксперимента общая гибель животных с ИИ, получивших соединение **1a** (10 мг/кг), составляла 55 %, тогда как в контрольной группе крыс с ИИ 1 без терапии погибло 92 % крыс. В группе крыс, получивших однократно соединение **1b** (10 мг/кг), не наблюдалось гибели в день операции (0 сут), при этом в контрольной группе с ИИ 2 погибло 6 животных (21 %). Соединение **1b** при повторном введении (10 мг/кг 6 дней) с тенденцией к статистической достоверности защищало крыс от гибели на 7 (на 30 %) и статистически достоверно на 14 сут (на 33 %) регистрации постинсультной динамики. Соединения **1g**, **д** и **ж** при введении животным в течение 7 дней после операции не приводили к ослаблению неврологического дефицита и гибели животных в течение 14 дней регистрации постинсультной динамики. Мексидол в дозе 100 мг/кг защищал от гибели животных в течение первых 7 дней введения после операции и к 14 сут способствовал увеличению выживаемости крыс с ишемией на 21,5 % относительно группы контрольных животных с ИИ 3.

Таким образом, нейропротективным эффектом на модели ИИ обладают соединения **1a** (10 мг/кг/7 дней введения) и **1b** (10 мг/кг/7 дней введения), в группах крыс которых на 14 сут после ИИ увеличивалась выживаемость на 37 % (соединение **1a**) и 33 % (соединение **1b**) по сравнению с соответствующими контрольными группами с ИИ. Препарат сравнения мексидол увеличивал выживаемость животных только на 21,5 %.

Работа проводилась в рамках Госзадания 2019 – 2021 гг., темы № 0521-2019-0007 “Разработка средств лечения эпилепсии, болезни Паркинсона и аутизма на основе новых данных патогенеза заболеваний” и 0521-2019-0008 “Конструирование и синтез новых гетероциклических соединений с потенциальной фармакологической активностью”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Карлов, *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей*, Медицина, Москва (2010).
2. P. Kwan, M. J. Brodie, *New Engl. J. Med.*, **342**(5), 314 – 319 (2000).
3. Л. А. Жмуренко, Т. А. Воронина, С. А. Литвинова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **52**(1), 19 – 28 (2018); *Pharm. Chem. J.*, **52**(1), 42 – 51 (2018).
4. Г. В. Мокров, В. Л. Савельев, Т. А. Воронина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(2), 25 – 31 (2019).
5. Г. В. Мокров, Т. А. Воронина, С. А. Литвинова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(3), 3 – 9 (2019).
6. Л. А. Жмуренко, С. А. Литвинова, Г. В. Мокров и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(5), 20 – 27 (2019).
7. A. Karakurt, M. A. Alagöz, B. Sayoğlu, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **57**, 275 – 282 (2012).
8. Международная патентная заявка 2006129318A3 (2006).
9. J. Cho, C. Park, Y. Lee, et al., *Biomol. Ther.*, **23**(3), 275 – 282 (2015).
10. H. Khanam, S. Uzzaman, *Eur. J. Med. Chem.*, **97**, 483 – 504 (2015).
11. А. с. СССР № 869278 (1980).
12. А. с. СССР № 1132507 (1983).
13. Международная патентная заявка 2017109724 (2017).
14. Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, *Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. “Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств”*, Часть. 1, ФГБУ “НЦЭМСП”, Гриф и К, Москва (2012), сс. 235 – 250.
15. W. Löscher, C. P. Fassbender, B. Nolting, *Epilepsy Res.*, **8**(2), 79 – 94 (1991).
16. E. A. Swinyard, *Epilepsia*, **10**, 107 – 119 (1969).
17. W. Löscher, D. Hönack, C. P. Fassbender, B. Nolting, *Epilepsy Res.*, **8**, 171 – 189 (1991).
18. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, Т. Л. Гарибова, *Методические указания по изучению лекарственных средств с ностропным типом действия*, Часть. 1, Глава 17, ФГБУ “НЦЭМСП”, Гриф и К, Москва (2012), сс. 276 – 296.
19. Л. Ф. Рошина, Р. У. Островская, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 210 – 212 (1981).
20. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотников, Т. С. Ганьшина и др., *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени*, Часть. 1, Глава 28, ФГБУ “НЦЭМСП”, Гриф и К, Москва (2012), сс. 478 – 485.

Поступила 26.11.18

## SYNTHESIS OF DIBENZOFURANONE OXIME DERIVATIVES WITH ANTICONVULSANT, ANTIHYPOXIC AND ANTI-ISHEMIC ACTIVITY

L. A. Zhmurenko, S. A. Litvinova, I. S. Kutepova, L. N. Nerobkova, G. V. Mokrov\*, A. G. Rebeko, T. A. Voronina, and T. A. Gudasheva

V.V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

\* e-mail: g.mokrov@gmail.com

The paper presents the design of new dibenzofuranone oxime derivatives based on the active structures of oxime ether derivatives. A series of compounds of the proposed group were synthesized using 3,4,6,7,8,9-hexahydrodibenzo[*b,d*]furan-1(2H)-one oxime and aromatic acid chloroanhydrides. The anticonvulsant activity of new substances was studied and the structure-action relationship was analyzed. In experiments on mice at intraperitoneal administration, compound **1a** (O-(3,4-dichlorobenzoyl)oxime of 3,4,6,7,8,9-hexahydrodibenzo[*b,d*]furan-1(2H)-one) showed most pronounced activity in the MES test in a wide dose range from 20 to 100 mg/kg. Compound **1a** at doses of 10 and 30 mg/kg also showed antihypoxic activity in the hypoxia test with hypercapnia in a hermetic volume and exhibited anti-ischemic activity at a dose of 10 mg/kg on a model of ischemic stroke in rats.

**Keywords:** dibenzofuranone oxime; anticonvulsant activity; anti-ischemic activity; maximal electroshock test; corazol antagonism test; ischemic stroke model.