

© Коллектив авторов, 2007

В. А. Анисимова<sup>1</sup>, И. Е. Толпыгин<sup>1</sup>, А. А. Спасов<sup>2</sup>, В. А. Косолапов<sup>2</sup>,  
А. В. Степанов<sup>2</sup>, А. А. Орлова<sup>2</sup>, Л. В. Науменко<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРОИЛМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ ГИДРОКСИГРУППЫ В АРОИЛЬНОМ РАДИКАЛЕ

<sup>1</sup> НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета, Ростов-на-Дону;

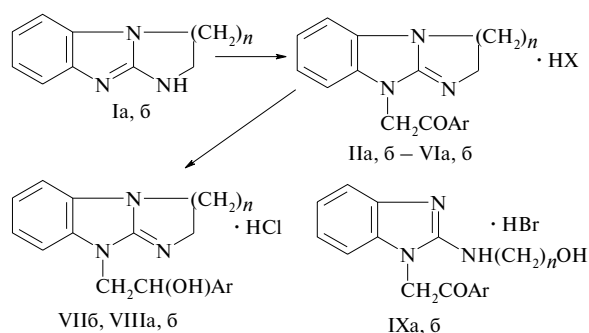
<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет

Осуществлен синтез и изучена фармакологическая активность ароилметилзамещенных трициклических бензимидазольных систем, содержащих гидроксигруппы в ароильном радикале. Установлено, что большинство синтезированных веществ проявляло высокую антиоксидантную активность. Наряду с этим большинство из них обладало выраженными гемореологическими свойствами, а также влиянием на уровень глюкозы крови.

Для лечения различного рода патологических состояний, которые сопровождаются интенсификацией перекисных процессов [1 – 3], широко используются антиоксиданты [4 – 6].

С целью поиска новых антиоксидантных веществ в ряду конденсированных трициклических имидазольных систем нами синтезированы N-ароилметилзамещенные 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов, содержащие фенольные заместители различного строения в ароильном радикале (II – V), и их раскрытые формы — 2-гидроксиалкиламинобензимидазолы с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенацильным радикалом в положении 1 (IXа, б) и исследовано их антиоксидантное действие и некоторые другие фармакологические эффекты на моделях, в генезе которых важное значение имеет активация свободно-радикальных процессов, в том числе влияние на реологию крови.

Соединения II – V могут быть получены прямым введением в трициклы Ia, б ацилметильных групп с помощью соответственно замещенных фенацилбромидов.



I – VIIa:  $n = 1$ , б:  $n = 2$ ; IX а:  $n = 2$ , б:  $n = 3$ ; II:  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}-4$ ; III:  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-3,4$ ; IV, V\*, VIII, IX:  $\text{Ar} = 3,5$ -ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил; VI, VII:  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ;

\* в соединении Vб в положениях 7 и 8 находятся Me-группы

В отличие от гладко протекающих реакций трициклов Ia, б с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенацилбромидом до производных IV, V взаимодействие с 4-гидрокси- и 3,4-дигидроксифенацилбромидом идет неоднозначно с образованием кетонов II, III, загрязненных продуктами осмоления, от которых не удастся очистить конечные продукты ни перекристаллизацией, ни с помощью колоночной хроматографии из-за их низкой хроматографической подвижности. Однако при омылении в конц. HBr метоксигрупп в N-*n*-метоксифенацилзамещенных производных этих гетероциклов, которые описаны в работе [7], и N-3,4-диметоксифенацилзамещенных производных VI 4-гидрокси- и 3,4-дигидроксифенацилзамещенные производные II и III получены в довольно чистом виде и с хорошими выходами. При восстановлении кетонов IV, VI борогидридом натрия в MeOH или EtOH получены спирты соответственно VII, VIII.

Строение полученных соединений II – IX подтверждено данными спектроскопии. В ИК-спектрах ароилметилзамещенных II – VI наблюдается характеристическое поглощение карбонильных групп в области 1695 – 1720 см<sup>-1</sup>. Эти полосы поглощения исчезают из спектров спиртов VII, VIII. Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений II – IX приведены в табл. 1.

### Экспериментальная химическая часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (элюент — CHCl<sub>3</sub> — EtOH, 100:5, проявление парами йода во влажной камере). ИК-спектры сняты на приборе „Specord-75- IR”, спектры ПМР — на спектрометре „Unity-300” с рабочей частотой 300 МГц. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 2. Найденные величин

ны элементных анализов соответствуют вычисленным.

Бромирование окси- и диоксиацетофенонов проводят с помощью  $\text{CuBr}_2$  в системе растворителей  $\text{CHCl}_3\text{--EtOAc}$  [8, 9]. 3,4-Диметоксифенацилбромид получают бромированием соответствующего ацетофенона в спирте по методике, описанной для 4-метоксиацетофенона в работе [10]. Ацетилирование 2,6-ди-*трет*-бутилфенола осуществлено в избытке хлористого ацетила в присутствии безводного хлористого алюминия при  $-10^\circ\text{C}$  [11]. 3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидрокси- $\omega$ -бромацетофенон получен при действии эквивалентного количества брома на соответствующий ацетофенон в октане или изооктане [12, 13].

**Гидробромид 9-(3,4-диметоксифенацил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (VIa).** В нагретый раствор 1,59 г (10 ммоль) трицикла Ia [14] в смеси 40 мл ацетона и 25 мл ацетонитрила вносят 2,59 г (10 ммоль) 3,4-диметоксифенацилбромида и кипятят смесь при перемешивании 3–4 ч. На следующий день осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, получая 3,8 г белоснежного осадка.

**Гидробромид 10-(3,4-диметоксифенацил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (VIб).** Смесь 1,73 г (10 ммоль) основания Ib и 2,59 г (10 ммоль) 3,4-диметоксифенацилбромида в 5 мл сухого, освобожденного от аминов ДМФА, быстро нагревают до кипения, кипятят 5 мин, не допуская потемнения массы, и еще 30 мин нагревают на кипящей водяной бане. Охлаждают и осадок отфильтровывают через 2 ч, первоначально разбавив массу двойным ко-

личеством сухого эфира, промывают эфиром и получают 2,99 г белоснежных шелковистых иголок.

**Гидробромид 9-(4-гидроксифенацил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (IIa).** Раствор 3,88 г (10 ммоль) гидробромида 9-(4-метоксифенацил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола [7] в 40 мл 48 %  $\text{HBr}$  кипятят 4–6 ч. На следующий день осадок (3,42 г, 91,9 %) отфильтровывают, промывают ацетоном ( $3 \times 10$  мл) и эфиром (10 мл), а затем перекристаллизовывают из смеси 30 мл  $\text{EtOH}$  и 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  с использованием активированного угля, получая 2,7 г белых мелких кристаллов.

**Гидробромиды IIб и IIIа, б** получают аналогично соли IIa при омылении 4-метоксифенацил- и 3,4-диметоксифенацилзамещенных трициклов Ia, б в конц.  $\text{HBr}$ .

**Гидрохлорид 10-(4-гидроксифенацил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (IIбX).** Действием конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  на суспензию гидробромида IIб в горячем  $\text{EtOH}$  получают основание IIб. Его суспендируют в  $\text{EtOH}$ , нагревают до кипения и полученный раствор подкисляют раствором  $\text{HCl}$  в 2- $\text{PrOH}$  до  $\text{pH} 2-3$ . Охлаждают и выпавший гидрохлорид IIб отфильтровывают, промывают ацетоном.

**Гидробромид 9-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенацил)-2,3-дигидроимидазо-[1,2-а]бензимидазола (IVa).** В горячий раствор 1,2 г (7,5 ммоль) основания Ia в смеси 30 мл ацетона и 16 мл ацетонитрила вносят 2,5 г (7,5 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенацилбромида и кипятят смесь 6–8 ч. На следующий день белоснежный осадок отфильтровывают,

Таблица 1

Данные ПМР-спектроскопии некоторых полученных соединений

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги протонов, $\delta$ , м.д.
IIaO	$\text{CDCl}_3$	3,82 (м, 2H, $\text{CH}_2$ ), 4,15 (м, 2H, $\text{CH}_2$ ), 5,13 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,85–7,80 (м, 8H, аром. H), 9,45 (с, 1H, OH), 9,68 (с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
IIIб	$\text{DMSO-d}_6$	2,23 (кв, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3,55 (уш. с, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,22 (т, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 5,80 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,90–7,54 (м, 7H, аром. H), 9,28 (с, 1H, OH), 9,57 (с, 1H, OH), 9,92 (с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
IVa	$\text{DMSO-d}_6$	1,50 (с, 18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 4,40 (к, 2H, $\text{CH}_2$ ), 4,54 (к, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6,10 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,35 (дт, 2H, 6,7-H), 7,63 (дд, 2H, 5,8-H), 7,92 (с, 2H, 2',6'-H), 8,20 (уш. с, 1H, OH), 9,65 (уш. с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
IVб	$\text{DMSO-d}_6$	1,50 (с, 18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 2,30 (кв, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3,65 (т, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 4,25 (т, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 6,07 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,38 (дт, 2H, 6,7-H), 7,65 (дд, 2H, 5,8-H), 7,90 (с, 2H, 2',6'-H), 8,20 (уш. с, 1H, OH), 9,8 (уш. с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
Vб	$\text{CDCl}_3$	1,48 (с, 18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 2,24 (кв, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2,26 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2,31 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3,65 (т, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 4,06 (т, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,88 (с, 1H, OH), 6,29 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,78 (с, 1H, 5-H), 7,00 (с, 1H, 8-H), 7,99 (с, 2H, 2',6'-H), 10,42 (с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
VIa	$\text{CF}_3\text{COOH}$	3,60 (с, 6H, 2 $\text{OCH}_3$ ), 4,10 (с, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 5,55 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,93–7,60 (м, 7H, аром. H)
VIб	$\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$	2,23 (кв, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3,60 (т, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,90 (д, 6H, 2 $\text{OCH}_3$ ), 4,26 (т, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,98 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,10–7,78 (м, 7H, аром. H), 9,64 (с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
VIIIa	$\text{DMSO-d}_6$	1,33 (с, 18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 4,16–4,40 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , $\text{NCH}_2$ ), 4,89 (к, 1H, $\text{CHOH}$ ), 5,70 (д, 1H, $\text{CHOH}$ ), 6,88 (с, 1H, OH), 7,10 (с, 2H, 2',6'-H), 7,21 (дт, 1H, 6-H), 7,28 (дт, 1H, 7-H), 7,39 (д, 1H, 5-H), 7,42 (д, 1H, 8-H), 9,74 (с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
VIIIб	$\text{CDCl}_3$	1,34 (с, 18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 2,30 (кв, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3,76–3,84 (м, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 4,09 (т, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ), 4,60–4,66 (м, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 5,09 (т, 1H, $\text{CHOH}$ ), 5,14 (с, 1H, $\text{CHOH}$ ), 5,62 (уш. с, 1H, OH), 6,41 (д, 1H, 9-H), 7,01–7,08 (м, 1H, 7-H), 7,14–7,24 (м, 4H, 6,8-H, 2',6'-H), 11,21 (с, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )
IXa	$\text{DMSO-d}_6$	1,45 (с, 18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 3,50 (к, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 3,65 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,00–6,00 (шир. полоса, 1H, OH), 5,92 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,20 (кв, 2H, 5,6-H), 7,44 (дд, 2H, 4,7-H), 7,83 (с, 3H, 2',6'-H, OH), 8,95 (т, 1H, NH), 12,00–14,00 (шир. полоса, 1H, $\text{N}^+\text{H}$ )

Примечание. IIaO — основание, соответствующее соли IIa.

промывают ацетоном, получая 3,0 г хроматографически чистой соли.

**Гидробромид 10-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенацил)-2,3,4,10-тетрагидропиридино[1,2-*а*]бензимидазола (IVб).** К суспензии 1,3 г (7,5 ммоль) трицикла Ib в 6 мл сухого ДМФА прибавляют 2,46 г (7,5 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенацилбромид, быстро нагревают смесь при перемешивании до растворения осадка и кипятят 10 мин. Охлаждают, прибавляют двойной избыток сухого эфира, тщательно перемешивают до полной кристаллизации. Через 40 – 50 мин осадок отфильтровывают, промывают эфиром, получая 3,68 г соли, представляющей собой кристаллосольват с молекулой ДМФА, который не удается удалить при высушивании. Однако при обработке этого осадка 15 мл MeCN при комнатной температуре он растворяется и из образовавшегося раствора сразу же выпадает крупнокристаллический кристаллосольват IVб с молекулой MeCN. Его кристаллизуют из 65 мл MeCN и длительно высушивают при 110 °С, получая 3,36 г чистого гидробромид IVб.

По аналогичной методике синтезируют также и соль Vб.

**Основание IVб** получают, обрабатывая 3 г гидробромид IVб избытком 22 % NH<sub>4</sub>OH. Соль оставляют под слоем аммиака на сутки при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 2,1 г. Основание трудно растворимо в H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH, 2-PrOH, CHCl<sub>3</sub>, MeCN. В ДМФА вещество разлагается, поэтому далее основание IVб используют без дополнительной очистки.

**Гидрохлорид IVбХ.** Суспензию 2 г полученного основания в 20 мл воды нагревают до кипения и осторожно подкисляют конц. HCl, при этом наблюдается постепенное растворение осадка и при pH 2 – 3 образуется раствор, из которого сразу же выпадает осадок

гидрохлорида. Смесь охлаждают и осадок (2,05 г) отфильтровывают. Соль трудно растворяется в воде, но легко в водных растворах низших спиртов, кристаллизуется из очень небольшого объема EtOH, но лучше из 2-PrOH.

**Сукцинат IVбС.** Смесь 1,68 г (4 ммоль) основания IVб и 0,48 г (4 ммоль) янтарной кислоты растворяют при нагревании в 10 мл MeOH, образовавшийся желтоватый раствор оставляют стоять при комнатной температуре. На следующий день метанол упаривают досуха, маслянистый остаток при растирании кристаллизуется в слегка желтоватые кристаллы, которые перекристаллизовывают из небольшого объема EtOAc. Сушат в вакуум-эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. В спектре соли IVбС четыре протона мостика CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> янтарной кислоты проявляются в виде синглета при 2,27 м.д.

**Спирты VIIб, VIIIа, б.** К перемешиваемой суспензии 5 ммоль основания или гидробромид N-ацилметилзамещенного (IV, VI) в 30 мл MeOH прибавляют небольшими порциями 0,4 г (10 ммоль) NaBH<sub>4</sub> в течение 1 ч. На следующий день массу подкисляют конц. HCl до pH 2 – 3, упаривают досуха и остаток обрабатывают холодной водой, гидрохлорид спирта отфильтровывают и промывают дважды водой на фильтре. После кристаллизации сушат при 105 – 110 °С.

**Гидробромиды 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенацил)-2-(ω-гидроксиалкиламино)бензимидазолов (IXа, б).** Смесь 10 ммоль 2-гидроксиэтил(пропил)аминобензимидазола [14] и 10 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенацилбромид в 15 – 20 мл 2-PrOH кипятят 5 – 7 ч. Охлаждают, добавляют полуторное количество ацетона и перемешивают до полной кристаллизации осадка, который отфильтровывают, промывают ацетоном до бесцветной промывной жидкости. Остаток после упаривания маточного рас-

Таблица 2

Характеристики полученных соединений II – XI

Соединение	Т.пл., °С (разл.) (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %	Брутто-формула
IIa	297 – 298 (60 % EtOH)	78,9	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HBr
IIб	294 – 295 (90 % EtOH)	84,6	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HBr
IIбХ	263 – 264 (EtOH)	90,5	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl
IIIa	268 – 269 (H <sub>2</sub> O)	88,5	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HBr
IIIб	262 – 263 (80 % EtOH)	94,1	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HBr · H <sub>2</sub> O
IVa	267 – 268 (EtOH-Et <sub>2</sub> O)	82,2	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HBr
IVб	283 – 284 (MeCN)	89,5	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HBr
IVбХ	288 – 290 (2-PrOH)	88,3	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl
IVбС	137 – 138 (EtOAc)	72,4	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
Vб*	292 – 294 (80 % EtOH)	89,1	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HBr
VIa	253 – 254 (90 % EtOH)	90,5	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HBr
VIб	263 – 264 (EtOH)	91,7	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HBr
VIIб	236 – 237 (80 % EtOH)	84,8	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HCl
VIIIa	233 – 234 (2-PrOH)	91,6	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl
VIIIб	212 – 213 (2-PrOH)	90,4	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl
IXa	243 – 245 (EtOH)	87,3	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HBr
IXб	235 – 236 (EtOH)	81,1	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HBr

творя досуха обрабатывают ацетоном, получая дополнительное количество конечного продукта.

### Экспериментальная фармакологическая часть

Антиоксидантное действие определяли *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов печени крыс согласно [14]. О скорости окисления судили по накоплению малонового диальдегида, определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты. Активность веществ оценивали в баллах — десятичный логарифм обратной величины вещества (М). Для наиболее активных веществ (6 и 7 баллов) методом регрессионного анализа в программе Microsoft Excell 2002 рассчитывали концентрацию (ИК<sub>50</sub>, М), ингибирующую процесс на 50 %. Действие веществ сравнивали с активностью дибунола.

Влияние веществ на содержание глюкозы в крови изучали по методу [15] на белых беспородных крысах массой 170 – 210 г. За 12 ч до начала эксперимента животных лишали пищи, сохраняя прежним питьевой режим. Исследуемые вещества и препарат сравнения хлорпропамид вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг. Концентрацию глюкозы в пробах крови, взятых из хвостовой вены перед введением соединений, а затем через 2 и 4 ч после введения, определяли ферментным глюкозооксидазным методом, используя наборы Био-ла-Тест (Ляхема, Чехия). Измерение проводили на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 590 нм в кюветах 10,0 мм. Динамику изменений уровня глюкозы в крови выражали в Δ процентах относительно исходного уровня и в баллах активности. При

этом за 1 балл принимали изменения уровня глюкозы на 5 – 10 %, за 2 балла — на 10 – 20 %, за 3 балла на 20 – 30 %. Отрицательные значения величины активности в баллах отражали гипогликемическое действие, положительные — гипергликемическое действие соединений.

Для выявления соединений, обладающих влиянием на гемореологический статус, использовали метод воспроизведения нарушений реологических свойств крови *in vitro* [16], заключающийся в инкубировании крови при 42,5 °С в течение 60 мин. Забор крови производили из ушной вены кролика в пластиковые пробирки с 3,8 % раствором натрия цитрата в соотношении 1:9. Величину гематокрита определяли по стандартной методике при центрифугировании капилляров с образцами крови на микрогемоцентрифуге МГЦ-8 (8000 об/мин, 3 мин), как отношение протяженности в центрифужном капилляре столбика эритроцитов к столбику плазмы. Стандартизацию образцов крови к единому гематокриту 45 % проводили путем введения или изъятия необходимого количества плазмы. Исследуемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 10<sup>-4</sup> М/л непосредственно перед началом термостатирования. В качестве препарата сравнения использовали пентоксифиллин в эквивалентной концентрации. К контрольным образцам добавлялся теплый (37 °С) физиологический раствор (0,89 % натрия хлорида) в аналогичном объеме — 10 мкл на 1 мл крови.

Измерение вязкости крови проводили на вискозиметре АКР-2 (Россия). Исследовали вязкость крови

Таблица 3  
Фармакологические свойства ароилметилзамещенных трициклических бензимидазольных систем, содержащих гидроксигруппы в ароильном радикале

Соединение	Виды активности		
	гипогликемическая, баллы	антиоксидантная	
		баллы	м/л
IIa	+ 1	< 4	...
IIб	- 3	—	...
IIIa	- 1	6	2,3 × 10 <sup>-6</sup>
IIIб	+ 1	6	1,1 × 10 <sup>-6</sup>
IVa	- 3	6	1,2 × 10 <sup>-6</sup>
IVб	- 2	6	1,3 × 10 <sup>-6</sup>
IVбХ	- 1	7	7,4 × 10 <sup>-7</sup>
IVбС	- 2	7	2,5 × 10 <sup>-7</sup>
Vб	- 3	7	3,8 × 10 <sup>-7</sup>
VIa	+ 2	6	5,2 × 10 <sup>-6</sup>
VIб	- 2	—	...
VIIб	...	< 3	...
VIIIa	- 2	7	5,9 × 10 <sup>-7</sup>
VIIIб	- 2	6	1,6 × 10 <sup>-6</sup>
IXa	- 1	7	6,3 × 10 <sup>-7</sup>
IXб	- 1	7	9,2 × 10 <sup>-7</sup>
Хлорпропамид	- 2	...	...
Дибунол	...	6	3,0 × 10 <sup>-6</sup>

Таблица 4  
Влияние ароилметилзамещенных трициклических бензимидазольных систем, содержащих гидроксигруппы в ароильном радикале (в концентрации 100 мкМ), на вязкостные характеристики образцов крови кроликов с экспериментальным синдромом повышенной вязкости крови *in vitro*

Образцы крови	Вязкость крови, Спз			ИАЭ, у.е.
	300 с <sup>-1</sup> 30 с <sup>-1</sup> 3 с <sup>-1</sup>			
	300 с <sup>-1</sup>	30 с <sup>-1</sup>	3 с <sup>-1</sup>	
Интактная	3,90 ± 0,12	5,55 ± 0,23	6,10 ± 0,30	1,95 ± 0,05
Грегая	4,90 ± 0,17	7,08 ± 0,22	10,21 ± 0,46*	2,09 ± 0,09
IIa	4,25 ± 0,13*	5,78 ± 0,11*	7,73 ± 0,23*	1,60 ± 0,09*
IIIa	4,55 ± 0,16	6,43 ± 0,37	9,23 ± 0,38	1,89 ± 0,09
IIIб	4,60 ± 0,15	6,50 ± 0,40	9,33 ± 0,46	1,90 ± 0,11
IVa	3,93 ± 0,11*	4,80 ± 0,03*	6,80 ± 0,18*	1,38 ± 0,07*
IVб	3,83 ± 0,11*	4,65 ± 0,09*	6,73 ± 0,07*	1,39 ± 0,04*
IVбХ	4,33 ± 0,08*	6,05 ± 0,09*	8,15 ± 0,28*	1,69 ± 0,11*
IVбС	3,98 ± 0,08*	5,23 ± 0,05*	7,18 ± 0,06*	1,48 ± 0,07*
VIa	4,15 ± 0,10*	5,45 ± 0,10*	7,80 ± 0,14*	1,61 ± 0,08*
VIб	4,13 ± 0,07*	5,35 ± 0,11*	7,43 ± 0,15*	1,53 ± 0,08*
VIIб	4,48 ± 0,14	6,33 ± 0,35*	9,13 ± 0,47*	1,87 ± 0,10*
VIIIa	4,23 ± 0,09*	5,55 ± 0,14*	7,70 ± 0,48*	1,57 ± 0,08*
VIIIб	4,18 ± 0,09*	5,40 ± 0,15*	7,70 ± 0,46*	1,57 ± 0,08*
IXa	3,90 ± 0,12*	5,18 ± 0,06*	7,25 ± 0,08*	1,50 ± 0,07*
Пентоксифиллин	4,55 ± 0,06*	6,35 ± 0,11*	8,50 ± 0,22*	1,73 ± 0,06*

\* данные достоверны (Т) по отношению к контролю (p < 0,05)

при следующих скоростях сдвига 200, 100, 50, 20, 10, 5 обратных секунд ( $\text{с}^{-1}$ ), моделирующих различную интенсивность кровотока в сосудах [17]. Вязкость крови измеряли в сантипуазах (сПз). Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по индексу агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига  $5 \text{ с}^{-1}$  к вязкости крови при  $100 \text{ с}^{-1}$  [18].

Данные статистически обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента (*T*) [19].

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что большинство изученных соединений проявляет антиоксидантную активность, сравнимую либо превосходящую таковую дибунола (табл. 3).

Большинство соединений снижает содержание глюкозы в крови. Так, у веществ IVб, IVбС, VIб, VIIа, б данная активность сравнима, а у веществ IIб, IVа, Vб превосходит таковую хлорпропамида. С другой стороны, некоторые соединения (IIIа, IIIб, VIа) вызывают повышение уровня глюкозы в крови.

Практически все изучаемые соединения оказывают влияние на вязкостные характеристики крови (табл. 4). Так, соединения IIIа и VIа и VIб достоверно снижают вязкость образцов крови во всем диапазоне скоростей сдвига. При этом наибольшая активность отмечается при низких скоростях сдвига —  $3 \text{ с}^{-1}$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о преимущественном влиянии соединений на процессы агрегации эритроцитов и подтверждается достоверным снижением индекса агрегации эритроцитов этими соединениями. Соединения IIIа, б несколько уступают по активности пентоксифиллину. Наибольшая активность, превосходящая таковую препарата сравнения, отмечается у соединений IVа, б.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. П. Козлов, *Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах*, Изд-во МГУ, Москва (1973).
2. Л. К. Обухова, Н. М. Эмануэль, *Успехи химии*, **LI(3)**, 353–372 (1983).
3. И. Б. Афанасьев, *Хим.-фарм. журн.*, **19(1)**, 11–23 (1985).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Ч. 1, 2, Медицина, Москва (1993).
5. И. А. Дегтерев, Г. Е. Заиков, *Хим.-фарм. журн.*, **22(8)**, 910–919 (1988).
6. А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин, *Хим.-фарм. журн.*, **24(2)**, 92–100 (1990).
7. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов, и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40(9)**, 23–26 (2006).
8. L. C. King and G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.*, **29**, 3459 (1964).
9. C. J. Sharpe and R. S. Shadbolt, *J. Med. Chem.*, **14(10)**, 977–982 (1971).
10. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39(9)**, 26–32 (2005).
11. Н. В. Портных, А. А. Володькин, В. В. Ершов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 12, 2243–2244 (1966).
12. А. А. Володькин, В. В. Ершов, Н. В. Портных, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 3, 752 (1966).
13. В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин, *Пространственно-затрудненные фенолы*, Химия, Москва (1972), сс. 290–296.
14. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, Ростов-на-Дону, изд-во Ростов. ун-та (1988), сс. 124–125.
15. G. Holland, D. Jaeger, R. Wagner, et al., *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 99 (1961).
16. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59(6)**, 54–55 (1996).
17. Н. А. Добровольский, Ю. М. Лопухин, А. С. Парфенов и др., *Анализатор вязкости крови. Реологические исследования в медицине*, Сб. науч. тр., НИЦ РАМН, Москва (1998), сс. 45–51.
18. А. Д. Викулов, И. А. Осетров, *Физиология человека*, № 5, 24–132 (2001).
19. А. И. Венчиков, В. А. Венчиков, *Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии*, Медицина, Москва (1974), с. 152.

Поступила 05.12.05

### SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF AROYLMETHYL DERIVATIVES OF TRICYCLIC BENZIMIDAZOLE SYSTEMS CONTAINING HYDROXY GROUPS IN AROYL RADICAL

V. A. Anisimova<sup>1</sup>, I. E. Tolpygin<sup>1</sup>, A. A. Spasov<sup>2</sup>, V. A. Kosolapov<sup>2</sup>, A. V. Stepanov<sup>2</sup>, A. A. Orlova<sup>2</sup>, and L. V. Naumenko<sup>2</sup>

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

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

The synthesis and pharmacological properties of a series of aroylmethyl derivatives of tricyclic benzimidazole systems containing hydroxy groups in aroyl radical are described. It is established that most of the synthesized compounds exhibit a high antioxidant activity, possess pronounced hemorheological properties, and influence the blood glucose level.