



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

Б И 1999 г. № 11-10

ДЛЯ СЛУЖЕБНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗ №

(19) **SU** (11) **1259652 A1**

(5D 4 C 07 D 235/28, A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ И АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 3641355/23-04

(22) 13.07.83

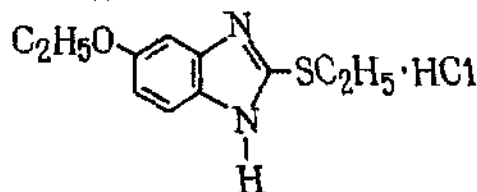
(72) М.О. Лозинский, Ю.Г. Бобков,
И.Г. Курочкин, А.С. Лосев, Е.В. Зара-
новская, В.С. Дмитруха, В.Н. Завац-
кий, И.А. Иванова, В.Л. Савельев,
С.Б. Середенин, А.З. Зурдинов,
И.И. Лешинюк, В.М. Виноградов,
В.Ф. Катков и К.М. Дюмаев

(53) 547.781.785(088.8)

(56) Фармакологическая коррекция
процессов утомления. Сб. трудов
НИИ фармакологии АМН СССР. Под ред.
Бобкова Ю.Г. М., 1982.

(54) ГИДРОХЛОРИД 5-ЭТОКСИ-2-ЭТИЛТИО-
БЕНЗИМИДАЗОЛА, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИГИПОК-
СИЧЕСКОЙ И СТРЕССОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВ-
НОСТЬЮ

(57) Гидрохлорид 5-этоксиг-2-этилтио-
бензимидазола формулы

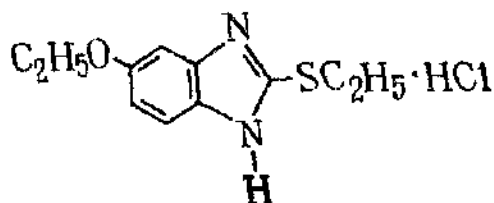


обладающий антигипоксической и стрес-
сопротекторной активностью.

РМ

(19) **SU** (11) **1259652 A1**

Изобретение относится к новым производным 2-меркаптобензимидазола, а именно к гидрохлориду 5-этокси-2-этилтиобензимидазола формулы I



обладающему антигипоксической и стрессопротекторной активностью.

Известен гидробромид 2-этилтиобензимидазола (бемитил), обладающий способностью стимулировать умственную и физическую работоспособность [1]. Однако это соединение проявляет недостаточную биологическую активность.

Цель изобретения - поиск новых соединений в ряду тиобензимидазола, обладающих антигипоксическим и стрессопротекторным действием.

Новое соединения формулы I, обладающее антигипоксической и стрессопротекторной активностью, получают конденсацией 4-этокси-1,2-фенилендиамина с этилксантогенатом калия с последующим алкилированием полученного соединения бромистым этилом.

Пример 1. 5-Этокси-2-этилтиобензимидазол и его гидрохлорид.

К раствору этилксантогената калия, полученному из 7,56 г (0,135 моль) гидроксида калия, 10,27 г (0,135 моль) сероуглерода, 9,8 г воды и 240 мл спирта, прибавляют 20,4 г (0,135 моль) 4-этокси-1,2-фенилендиамина, нагревают до кипения и кипятят 7 ч. К горячей реакционной массе добавляют 140 мл горячей воды, 15 г активированного угля и кипятят 10 мин. Раствор фильтруют горячим, охлаждают и подкисляют 12 мл уксусной кислоты.

Выпавший осадок 5-этокси-2-меркаптобензимидазола отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 19,5 г (74%) технического продукта с температурой плавления 240-241°C.

Суспензию 19,4 г (0,1 моль) технического 5-этокси-2-меркаптобензимидазола, 14,6 г (0,135 моль) бромистого этила в 22 мл абсолютного этилового спирта перемешивают при слабом кипении до полного растворения исходного продукта (около 2 ч) и выдерживают при этих условиях 1 ч. Реакцион-

ную массу охлаждают, подщелачивают 120 мл 5%-ного раствора гидроксида калия и перемешивают 1,5 ч. Выпавший осадок фильтруют, промывают

- 5 водой, сушат при комнатной температуре. Получают 17,8 г (80% от теоретического) технического 5-этокси-2-этилтиобензимидазола. Аналитически чистый продукт предпочтительнее выделять из гидрохлорида путем подщелачивания водного раствора раствором аммиака. Получают белое кристаллическое вещество с т.пл. 116-118°C.

Найдено, %: C 60,52; H 6,55;

- 15 N 12,51; S 14,51.

$C_{14}H_{14}N_2OS$.

Вычислено, %: C 59,46; H 6,31;

- N 12,61; S 14,41. Вещество трудно-растворимо в воде, растворимо в спирте. 17,8 г технического 5-этокси-2-этилтиобензимидазола заливают 40 мл 15%-ной соляной кислоты, нагревают до кипения и кипятят 40 мин. Раствор фильтруют, охлаждают, выпавший осадок гидрохлорида отфильтровывают, отжимают и кристаллизуют из 150 мл 1 н. соляной кислоты с добавлением активированного угля. Получают 10,3 г (49%) гидрохлорида 5-этокси-2-этилбензимидазола в виде белого кристаллического порошка, т.пл. 160-162°C. Содержит молекулу кристаллизационной воды.

- Строение полученного соединения подтверждено данными элементного анализа, ИЕ- и УФ-спектрами.

Найдено, %: C 46,63; H 5,59;

- 35 Cl 13,01; N 9,71; S 11,59.

$C_{14}H_{17}ClN_2O_2S$.

Вычислено, %: C 47,71; H 6,19;

- 40 Cl 12,80; N 10,12; S 11,58.

- В ИК-спектрах полученного вещества имеются полосы поглощения при 3330 (ν NH-группы), 1640 (ν C=N-группы) 1620, 1523 (ν C=C-аром), 628 см⁻¹ (ν C-S-группы).

- В УФ-спектрах (в спирте) имеются два максимума поглощения при λ 250 нм (lg ε 3,86) и 300 нм (lg ε 4,14), характерные для производных бензимидазола.

1. Антигипоксическая активность гидрохлорида 5-этокси-2-этилтиобензимидазола при различных видах гипоксий.

- Предлагаемое соединение вводят профилактически за 1 ч до гипоксии в дозах 20, 40 и 80 мг/кг внутривенно.

Биметил в эквимоларных дозах вводят также за 1 ч до гипоксии.

Циркуляторную гипоксию на мышах создают подкожным введением нитрита натрия в дозе 200 мг/кг.

Данная доза нитрита натрия является абсолютно смертельной и вызывает гибель всех мышей через 25-30 мин после введения. В опытах регистрируют длительность жизни мышей.

Результаты данной серии опытов представлены в табл. 1.

Гистотоксическую гипоксию создавали внутрибрюшинным введением цианида калия в дозе 10 мг/кг, который согласно литературным данным вызывает 100%-ную гибель мышей в интервале 2-3 мин.

Согласно полученным данным длительность жизни контрольных животных составляет $136,7 \pm 3,71$ с, длительность жизни мышей при введении предлагаемого соединения в дозе 40 и 80 мг/кг за 1 ч до введения цианида калия $156,3 \pm 9,1$ с и $227 \pm 30,8$ с. Кроме того, на фоне предлагаемого соединения в дозе 80 мг/кг в группе выжило 12,5% взятых в опыт мышей. Различия между контролем и опытом (80 мг/кг) достоверно при $p < 0,02$.

Наиболее эффективная доза предлагаемого соединения изучена в опытах на крысах, помещенных в атмосферу газовой смеси, содержащей 3% кислорода и 97% азота. Газовую смесь подают со скоростью 10 л/мин. Средняя длительность жизни контрольных крыс в данных условиях составляет $10,2 \pm 2,1$ мин, а на фоне предварительного введения гидрохлорида 5-этоксид-2-этилтиобензимидазола в дозе 80 мг/кг длительность жизни группы крыс составила $45,2 \pm 4,8$ мин. Различия достоверны при $p < 0,001$.

В отдельной серии опытов изучено влияние предлагаемого соединения на высоту устойчивости мышей и крыс в условиях барокамеры, степень разрежения в которой соответствовала высоте в 11 км для мышей и 12,5 км для крыс. Скорость подъема 30-40 м/с. В опытах регистрируют длительность жизни животных на данных высотах. Результаты опытов представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных данных, во всех моделях гипоксии предлагае-

мое соединение обладает отчетливым защитным действием.

2. Защита мозга на фоне хлоргидрата 5-этоксид-2-этилтиобензимидазола при дозированной гипоксии.

Опыты выполняют на крысах, обездвиженных дитимином и находящихся на искусственном дыхании. Состояние временной ишемии мозга создают путем отключения аппарата искусственного дыхания на 90, 120, 150 и 180 с. Интервал между периодами аноксии 10 мин.

Устойчивость мозга к гипоксическому воздействию оценивают по времени исчезновения корковой электроэнцефалограммы (ЭЭГ) после начала аноксии, скорости появления ЭЭГ после включения аппарата искусственного дыхания и общей длительности электрического "молчания" коры. Кроме того, регистрируют количество выживших животных и количество животных, у которых не исчезла ЭЭГ после периода первой аноксии мозга (табл. 2).

3. Оценка антистрессорной активности гидрохлорида 5-этоксид-2-этилтиобензимидазола в сравнении с аналогом.

В качестве модели дозированного стресса используют методику лишения мышей сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане. Опыты выполнены на 104 мышах-самцах. Одновременно используют 4 группы животных. После суточного пребывания в медленно вращающемся барабане животным 1, 2 и 3 групп предоставляют суточный отдых, пищу и воду, после чего их снова помещают в барабан. Указанную последовательность стрессирующего воздействия сохраняют до гибели всех животных контрольной группы.

Интактных животных (4-я группа) в той же последовательности лишают пищи и воды (пассивный контроль). Препараты вводят 2 раза в сутки, подкожно (в объеме 0,1 мл): мышам 1-й группы - бемитил (10 мг/кг), мышам 2-й группы - гидрохлорид 5-этоксид-2-этилтиобензимидазола (5 мг/кг), мышам 3-й и 4-й групп - физиологический раствор на протяжении всего эксперимента. Два раза в сутки регистрируют количество выживших животных. Результаты опытов представлены в табл. 3. Полученные данные свидетельствуют, что предлагаемое соединение

оказывает достоверное ($p < 0,05$) положительное влияние на динамику выживаемости животных в условиях дозированного стресса и в этом качестве существенно превышает сравниваемый аналог.

Таким образом, предлагаемое соединение формулы I обладает ярко выраженными антигипоксическими и стрессопротекторными свойствами и может быть рекомендовано для применения в медицинской практике.

Т а б л и ц а 1

Препарат	Вид животных	Доза препарата, мг/кг	Длительность жизни, при гипоксии	
			гемической, мин	гипоксической, с
Контроль	Мыши	-	25,6 \pm 2,7	17,1 \pm 4,2
Соединение формулы I	"-	20	36,8 \pm 3,1	17,7 \pm 5,7
		40	49,8 \pm 4,2*	18,7 \pm 5,2
		80	58,6 \pm 3,7*	25,8 \pm 4,2
Бемитил	"-	80	37,8 \pm 1,2	19,2 \pm 0,4
Контроль	Крысы	-		688 \pm 78
Соединение формулы I	"-	40		1040 \pm 180*
Бемитил	"-	40	-	640 \pm 24

* Различия с контролем достоверны при $p < 0,01$.

ЕД₅₀ для бемитила 80 мг/кг.

ЕД₅₀ для 5-этоксн-2-этилтиобензимидазола 20 мг/кг.

Т а б л и ц а 2

Препарат	Длительность аноксии, с												Количество животных, сохранивших ЭЭГ после 1-й аноксии
	90			120			150			180			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Контроль	35,1	29,0	83,1	42,0	51,9	113,9	58,0	65,8	148,2	77,7	-	-	8
Соединение формулы 1 (80 мг/кг)	84,1	3,1	8,9*	86,9	15,9	46,0*	85,2	45,0	106,1	86,4	-	-	40,8*
Бемитил (50 мг/кг)	77,2	3,8	19,1*	84,4	12,3	46,9*	72,9	72,9	152,7	71,8	-	-	35*

I - время до исчезновения ЭЭГ после начала аноксии, с;
 II - время до появления ЭЭГ после прекращения аноксии, с;
 III - общее время электрического "молчания" на ЭЭГ, с;
 * - различия с контролем достоверны при $p \leq 0,01$

Т а б л и ц а 3

Периоды	Время наблю- дения, ч	Группы животных							
		Вемитил		Соединение формулы I		Физиологический раствор			
		I		II		III		IV	
Исходный	0	26	100%	26	100%	26	100%	26	100%
Стресс-1	6	26	100	26	100	26	100	26	100
	24	22	85	23	88	23	88	26	100
Восстановление	30	22	85	23	88	22	85	28	100
-1	48	20	74	23	88	21	81	26	100
Стресс-2	54	20	74	23	88	19	73	26	100
	72	11	42	14	54	9	35	24	92
Восстановление	78	11	42	12	46	9	35	24	92
-2	96	11	42	11	42	8	31	23	88
Стресс-3	102	9	35	11	42	7	27	22	85
	120	2	8	5	19	1	4	21	81
Восстановление	126	2	8	4	15	0	0	21	81
-3									

Редактор Г. Бельская Составитель Н. Подхалюзина
Техред О. Сопко Корректор В. Бутяга

Заказ 880/ДСП Тираж 228 Подписное

ВНИИТИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4