



УДК 547.891+616.153.1:577.157.85+616.8-009.62:615.212

С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский,  
Т. Л. Карасева, Е. И. Халимова, С. Ю. Бачинский

## СИНТЕЗ И АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИС-3-АРИЛИДЕН-1,2-ДИГИДРО- 3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

Известно, что 1,4-бенздиазепин-2-оны являются селективными лигандами центральных (ЦБДР) и периферических (ПБДР) бенздиазепиновых рецепторов, оказывающими снотворное, противотревожное и противосудорожное действие [1; 2].

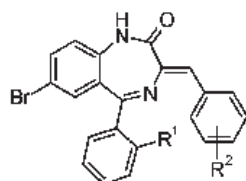
Среди 3-замещенных 1,4-бенздиазепин-2-онов представляют интерес соединения с двойной связью в положении 3, которые оказывают седативное и противосудорожное, а также транквилизирующее действие [3–5]. В составе соединений этого класса малоизученными остаются 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны. Было показано, что эти соединения способны конкурентно вытеснять радиолиганды [<sup>3</sup>H] РК 11195 и [<sup>3</sup>H] флуниразепам из мест их специфического связывания с ПБДР и ЦБДР соответственно [6]. Обнаружено, что данные соединения оказывают влияние на когнитивные функции у крыс [7]. Кроме того, в последние годы в литературе появились сообщения о том, что замещенные по третьему положению производные 1,4-бенздиазепинов проявляют значительную анальгетическую ак-

тивность и высокий аффинитет к брадикининовым (В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>) рецепторам [8; 9]. Справедливо предположить, что создание новых высокоэффективных анальгетиков на основе антагонизма с брадикининовыми рецепторами решит целый ряд проблем, связанных с облегчением различных болезненных состояний.

Настоящая статья посвящена изучению анальгетиче-

ской активности *цис*-3-арилиден-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов **1–30**. В статье [6] описано получение соединений **4–6, 9, 11–13, 15–19, 21, 22**, все остальные представленные соединения получены аналогично (табл. 1).

Строение соединений (**1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30**) подтверждено методами масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H.



Свойства *цис*-3-арилиден-5-арил-7-бром-  
1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-  
2-онов

Таблица 1

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Брутто-формула	Выход, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Цвет	Найдено, %		
							Вычислено, %		
							С	Н	N
1	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O	60	250–252	желтый	65,74	3,69	6,87
							65,63	3,74	6,98
2	Cl	H	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrClN <sub>2</sub> O	46	242–245	желтый	60,32	2,65	6,58
							60,41	2,72	6,64
3	H	4–OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	75	234–236	оранж.	63,85	3,89	6,56
							63,74	3,92	6,47
4	Cl	2–OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	77	280–282	желтый	59,47	3,60	5,77
							59,06	3,48	5,99
5	Cl	3–OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	71	234–235	оранж.	59,59	3,46	5,81
							59,06	3,48	5,99
6	Cl	4–OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	69	245–247	желтый	59,53	3,59	5,85
							59,06	3,48	5,99
7	Cl	3,4,5–(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	73	165–170	оранж.	56,73	3,61	8,78
							56,81	3,78	8,71
8	H	3–OCH <sub>3</sub> , 4–OCHF <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	68	193–196	желтый	57,65	2,75	5,56
							57,71	2,80	5,61



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Брутто-формула	Выход, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Цвет	Найдено, %		
							Вычислено, %		
							C	H	N
9	H	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>3</sub> O	65	247–250	красн.	64,91 64,58	4,38 4,52	9,29 9,41
10	Cl	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> BrClN <sub>3</sub> O	70	205–212	красн.	59,65 59,75	3,87 3,94	8,78 8,71
11	H	2-F	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>2</sub> O	80	270–272	желтый	62,73 62,80	3,35 3,40	6,65 6,74
12	H	3-F	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>2</sub> O	85	201–202	желтый	62,73 62,71	3,35 3,31	6,65 6,74
13	H	4-F	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>2</sub> O	82	237–238	желтый	62,73 62,80	3,35 3,44	6,65 6,70
14	Cl	4-F	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrClFN <sub>2</sub> O	71	268–270	желтый	58,16 58,02	2,77 2,86	6,19 6,15
15	H	2-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrClN <sub>2</sub> O	81	260–264	желтый	60,37 60,46	3,22 3,30	6,40 6,51
16	H	3-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrClN <sub>2</sub> O	10	186–190	желтый	60,37 60,40	3,22 3,32	6,40 6,32
17	H	4-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrClN <sub>2</sub> O	76	239–241	желтый	60,37 60,30	3,22 3,20	6,40 6,31
18	Cl	2-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	84	243–246	желтый	56,12 56,20	2,68 2,55	5,85 5,74
19	Cl	3-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	65	213–214	желтый	56,12 56,11	2,68 2,59	5,85 5,76
20	Cl	4-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	73	265–267	желтый	56,12 56,05	2,68 2,76	5,85 5,94
21	Cl	3,4-(Cl) <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	73	266–269	бежев.	52,16 52,11	2,39 2,46	5,53 5,66
22	Cl	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	67	270–272	бежев.	52,16 52,11	2,39 2,46	5,53 5,66
23	H	2-Br	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	71	260–263	желтый	54,76 54,88	2,98 2,91	5,89 5,82
24	H	3-Br	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	70	191–194	желтый	54,76 54,88	2,97 2,91	5,75 5,82
25	H	4-Br	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	67	256–260	желтый	54,94 54,88	2,87 2,91	5,79 5,82
26	Cl	2-Br	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub> O	74	249–252	желтый	51,34 51,26	2,43 2,52	5,39 5,44
27	Cl	3-Br	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub> O	75	218–220	желтый	51,32 51,26	2,49 2,52	5,51 5,44
28	Cl	4-Br	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub> O	72	274–276	желтый	51,39 51,26	2,47 2,52	5,48 5,44
29	H	4-NO <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	75	290–292	оранж.	58,81 58,95	3,30 3,15	9,19 9,37
30	Cl	4-NO <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	70	310–314	оранж.	54,55 54,74	2,79 2,71	8,52 8,70

Свойства соединений приведены в табл. 1, их спектральные характеристики — в табл. 2.

ИК-спектры соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) содержат узкие полосы поглощения, соответствующие колебаниям ассоциированной (3250–3170 см<sup>-1</sup>) связи N-H группы, полосы карбонильной группы при 1660–1680 см<sup>-1</sup> и полосы в области 1630–1590 см<sup>-1</sup>, соот-

ветствующие колебаниям азометиновой связи и C=C связей бензольных колец.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) (см. табл. 2) присутствуют сигналы всех типов протонов: синглет протона NH-группы в интервале 8,97–10,83 м. д., мультиплет ароматических протонов 6,90–7,89 м. д. и синглет C-H протона у C=C связи 6,45–7,16 м. д.

В масс-спектрах соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) присутствует пик молекулярного иона.

Для соединений 4–5 спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны в DMSO-d<sub>6</sub>.

Синтез соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) описан ранее [6].

### Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах “Silufol UV-254” в системе метанол-хлороформ, 1:10 с проявлением в УФ-свете (λ = 254 нм).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали для ~2%-х растворов соединений в CDCl<sub>3</sub> и в DMSO-d<sub>6</sub> на спектрометре Bruker (400 МГц), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры соединений получены методом электронного удара на масс-спектрометре MX-1321, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 220 °C, и методом FAB-спектрометрии на масс-спектрометре “7070-EQ, VG Analytical”, энергия пучка аргона 8 КэВ, матрица — m-нитробензиловый спирт. Спектры ИК записаны на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье, Shimadzu FTIR-84009, в таблетках KBr.

*Биологический эксперимент.* Исследование анальгетической активности проводилось на модели периферической боли, в основе которой лежит химическое болевое раздражение, вызванное внутрибрюшинным введением уксусной кислоты, которое приводит к возникновению непровольных сокращений брюшных мышц живота — «корчей», сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. «Корчи» у мышей вызывали 0,75%-м раствором уксусной кислоты, который вводили



Таблица 2

**Спектральные характеристики  
цис-3-арилиден-5-арил-7-бром-1,2-дигидро-3H-  
1,4-бенздиазепин-2-онов**

№	m/z (I <sub>отн.</sub> , %)	ИК-спектры (KBr) ν, см <sup>-1</sup>			Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м. д.		
		N-H ас.	C=O	C=C, C=N	NH (1H, с)	C=CH (1H, с)	H аром.
4	434 (100)	3200	1660	1620	10,72	6,87	7,02–7,76
5	434 (100)	3180	1660	1620	10,83	6,54	6,90–7,83
6	468 (100)	3200	1660	1610	8,97	6,83	6,92–7,75
9	445 (100)	3170	1660	1590	8,85	6,71	7,85–7,07
11	420 (100)	3190	1670	1620	10,81	6,54	7,25–7,76
12	420 (100)	3190	1660	1600	10,83	6,45	7,14–7,75
13	420 (100)	3190	1660	1610	10,76	6,47	7,23–7,75
15	437 (14)	3190	1670	1620	9,05	7,03	7,03–7,89
16	437 (73)	3200	1670	1610	10,79	6,60	7,24–7,75
17	437 (27)	3200	1670	1620	9,41	6,61	7,11–7,80
18	470 (7)	3250	1680	1610	9,61	7,16	7,11–7,63
19	470 (60)	3200	1670	1620	9,39	6,72	7,05–7,92
21	502 (50)	3200	1680	1620	9,35	6,68	7,10–8,04
22	504 (5)	3190	1670	1630	8,97	6,84	7,05–7,59

внутрибрюшинно через 40 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в дозе 1 мг/кг. За животными наблюдали в течение 20 мин и подсчитывали количество «корчей» для каждого животного. Аналгетическую активность оценивали по способности соединений уменьшать число «корчей» в опытной группе животных по сравнению с контролем и выражали в процентах, расчет проводили по нижеприведенной формуле:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \cdot 100 \%,$$

где AA — аналгетическая активность, %;

C<sub>к</sub> — среднее количество «корчей» в контрольной группе;

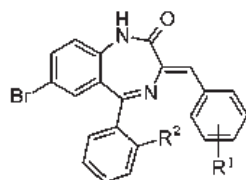
C<sub>о</sub> — среднее количество «корчей» в опытной группе.

Исследуемые соединения изучали в сравнении с эталонным препаратом — диклофенаком натрия, взятым в дозе 10 мг/кг [10].

**Результаты исследования и их обсуждение**

Ранее нами [11] в результате скрининга новых синтези-

рованных 3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов в опытах на мышах было обнаружено наличие отчетливой аналгетической активности у производных **6**, **8**, **10–12**, **14**, **18** в дозе 1 мг/кг. При этом



**Аналгетическая активность  
цис-3-арилиден-5-арил-7-бром-1,2-дигидро-  
3H-1,4-бенздиазепин-2-онов в дозе 1 мг/кг  
по методу «корчей», вызванных  
уксусной кислотой  
в опытах *in vivo* на мышах**

Таблица 3

№ соединения	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Абсолютное число «корчей», M±m	AA, % (уменьшение числа «корчей» по сравнению с контролем)
1	H	H	17,25±1,33	17,46
2	H	Cl	16,70±1,67	20,60
3	4-OCH <sub>3</sub>	H	13,30±1,20	36,40
4	2-OCH <sub>3</sub>	Cl	13,25±2,10	36,60
5	3-OCH <sub>3</sub>	Cl	10,90±1,52	47,90
6	4-OCH <sub>3</sub>	Cl	8,40±1,34	59,80
7	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	Cl	15,50±1,17	25,80
8	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OCHF <sub>2</sub>	H	8,70±0,83	58,40
9	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	13,20±1,68	36,80
10	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	12,10±1,18	42,10
11	2-F	H	9,71±0,86	53,50
12	3-F	H	6,88±1,37	67,10
13	4-F	H	10,78±1,94	48,40
14	4-F	Cl	9,25±1,16	55,70

соединения **11**, **18** и **24** превышали по своим показателям аналгетической активности препарат сравнения диклофенак натрия, взятый в дозе 10 мг/кг. Кроме того, для аналогов **23–25** и **26–28** была отмечена зависимость аналгетической активности от положения заместителя в арилиденовом фрагменте.

В связи с вышеизложенными фактами был синтезирован ряд новых цис-3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов, аналгетическая активность которых была изучена на болевой модели «корчей», вызванных уксусной кислотой в опытах *in vivo* на мышах. Все изученные соединения проявили аналгетическую активность в дозе 1 мг/кг при внутрибрюшинном введении (табл. 3).

Было установлено [11], что 7-бром-5-фенил-1,4-бенздиазепин-2-он без заместителя по третьему положению бенздиазепинового ядра обладает невысокой аналгетической ак-



№ соединения	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Абсолютное число «корчей», M±m	АА, % (уменьшение числа «корчей» по сравнению с контролем)
15	2-Cl	H	10,87±2,03	48,06
16	3-Cl	H	11,04±1,87	47,20
17	4-Cl	H	13,46±1,88	35,60
18	2-Cl	Cl	9,43±1,13	54,90
19	3-Cl	Cl	14,92±2,09	28,60
20	4-Cl	Cl	11,00±1,64	47,40
21	3,4-Cl <sub>2</sub>	Cl	11,45±2,20	45,10
22	2,6-Cl <sub>2</sub>	Cl	14,53±2,90	30,50
23	2-Br	H	14,45±1,69	30,86
24	3-Br	H	9,70±1,33	53,59
25	4-Br	H	12,40±1,00	40,67
26	2-Br	Cl	15,90±1,70	29,92
27	3-Br	Cl	12,00±1,60	42,58
28	4-Br	Cl	14,00±1,50	33,01
29	4-NO <sub>2</sub>	H	11,50±1,24	45,00
30	4-NO <sub>2</sub>	Cl	11,00±1,60	47,40
Диклофенак натрия (10 мг/кг)			10,10±1,70	51,70
Контроль			20,90±1,10	100,00

тивностью (АА=11,5 % в дозе 1 мг/кг). Наличие бензилиденового фрагмента в соединении **1** приводит к незначительному повышению активности. В случае арилиденов **2–30** происходит значительное увеличение аналгетической активности, которая зависит от природы и положения заместителя в арилиденовом фрагменте.

Кроме того, следует отметить влияние на аналгетическую активность того, в каком положении (*орто*-, *мета*- или *пара*-) находится заместитель в арилиденовом фрагменте. Если рассмотреть аналоги **4**, **5** и **6**, содержащие метокси-группу в положении *орто*-, *мета*- и *пара*- соответственно, то очевидным является возрастание показателя аналгетической активности в порядке *орто*- < *мета*- < *пара*-OCH<sub>3</sub> (рис. 1).

При этом соединение **6** с метокси-группой в *пара*-положении ингибирует «корчи» на 59,8 %, но при введении еще двух метокси-групп в положения 3 и 5 соединения **7** пока-

затель снижается до 25,8 %, то есть более чем вдвое.

В случае производных с атомом галогена в арилиденовом фрагменте, содержащих

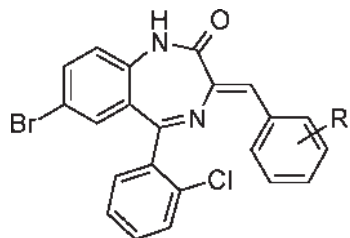
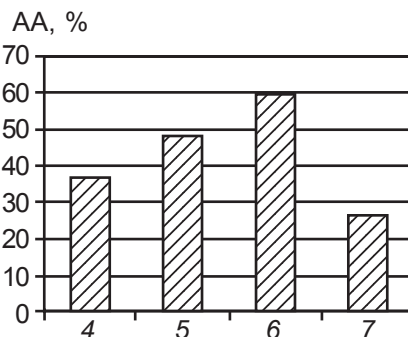


Рис. 1. Влияние положения метокси-группы в арилиденовом фрагменте на аналгетическую активность 3-арилден производных 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов (4–7) в опытах *in vivo* на мышах: 4 — R<sup>1</sup>=2-OCH<sub>3</sub>; 5 — R<sup>1</sup>=3-OCH<sub>3</sub>; 6 — R<sup>1</sup>=4-OCH<sub>3</sub>; 7 — R<sup>1</sup>=3,4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

по пятому положению бензодиазепинового ядра фенил, а именно для соединений **11–13** (*о*-, *м*-, *п*-F), **15–17** (*о*-, *м*-, *п*-Cl) и **23–25** (*о*-, *м*-, *п*-Br), наблюдается сходная картина зависимости от положения атома галогена в кольце с той лишь разницей, что при наличии атома хлора в *орто*-положении активность так же высока, как и при *мета*-положении атома хлора (рис. 2, а).

При замене фенильного заместителя в пятом положении бензодиазепинового ядра на 2'-хлорфенильный для производных **26–28** (*о*-, *м*-, *п*-Br) сохраняется тот же порядок с максимальным показателем аналгетической активности при *мета*-положении атома брома, при замене же атома брома на атом хлора в соединениях **18–20** (*о*-, *м*-, *п*-Cl) наблюдается иная картина, когда *мета*-положение оказывается наименее выгодным (рис. 2, б).

Таким образом, приведенные выше результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки производных *цис*-3-арилден-5-арил-7-бром-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов в плане поиска соединений с аналгетической активностью как будущих болеутоляющих средств для современной клинической медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андронати С. А. Структурно-конформационные факторы распознавания бензодиазепиновыми рецепторами их лигандов / С. А. Андронати, С. Ю. Макан // Украинський хімічний журнал. — 1999. — Т. 65, № 9/10. — С. 5–17.
2. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid<sub>A</sub> Receptors: Classification on the Basis of Subunit Structure and Receptor Function / E. A. Barnard, P. Skolnick, R. W. Olsen [et al.] // Pharmacol. Rev. — 1998. — Vol. 50. — P. 291–313.
3. Пат. 2234150 Германия. Neue 1,4-Benzodiazepine / Dr. Karl Thomae; заявл. 12.07.1972; опубл. 31.01.1974.



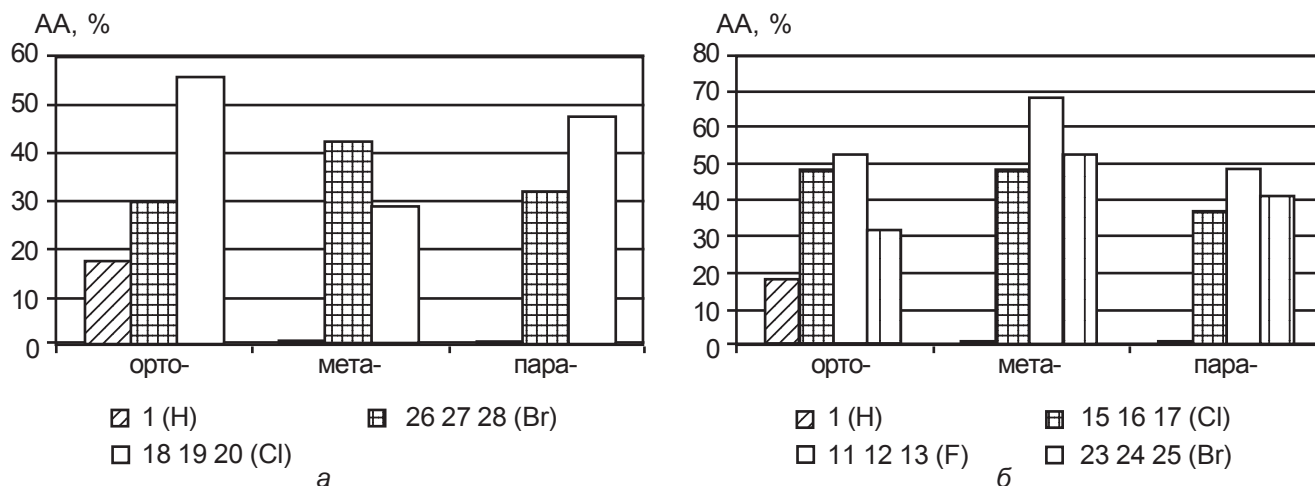


Рис. 2. Влияние положения и природы атома галогена в арилиденовом фрагменте на аналгетическую активность *цис*-3-арилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов: а — фенил по пятому положению бенздиазепаинового ядра; б — орто-хлор фенил по пятому положению бенздиазепаинового ядра

4. 1,4-бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXVIII. 1,4-Бенздиазепаиноны-2 с гетероциклическими заместителями в положении 3 / А. В. Богатский, С. А. Андронати, Т. А. Клыгуль [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 1977. — Т. 11, № 2. — С. 37–40.

5. 1,4-бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. Адамантановые производные 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов / А. В. Богатский, З. И. Жилина, С. А. Андронати [и др.] // Физиологически активные вещества : респ. межведом. сб. науч. трудов. — К. : Наук. думка, 1979. — Вып. 11. — С. 55–59.

6. Синтез, структура и аффинитет к бенздиазепаиновым рецепто-

рам 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов ЦНС / В. И. Павловский, С. Ю. Бачинский, Н. А. Ткачук [и др.] // ХГС. — 2007. — № 8. — С. 1213–1225.

7. Влияние производных *цис*-3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов на когнитивные функции крыс / С. А. Андронати, А. А. Казакова, Т. Л. Карасева [и др.] // Вісник психіатрії та фармакотерапії. — 2010. — Т. 1, № 17. — С. 24–26.

8. The design of non-peptide human bradykinin B<sub>2</sub> antagonists employing the benzodiazepine peptidomimetic scaffold / E. K. Dziadulewicz, M. C. Brown, A. R. Dunstan [et al.]

// Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1999. — Vol. 9. — P. 463–468.

9. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B<sub>1</sub> Antagonists / M. R. Wood, J. J. Kim, V. Han [et al.] // J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 46, N 10. — P. 1803–1806.

10. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. — М. : Медицина, 1974. — 130 с.

11. Лиганды брадикининовых рецепторов как потенциальные аналгетические и противовоспалительные средства / С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский [и др.] // ЖОФХ. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 70–76.

УДК 615.1:551.468.4(477.74)

В. О. Гельмбольдт<sup>1</sup>, Ю. И. Богатова<sup>2</sup>, Я. В. Рожковский<sup>1</sup>, О. С. Разкевич<sup>1</sup>

## НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАПЫ И ПЕЛОИДОВ ЛИМАНА БУРНАС (СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ПРИЧЕРНОМОРЬЕ) — ПОТЕНЦИАЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет,

<sup>2</sup>Одесский филиал Института биологии южных морей НАН Украины

### Введение

Как известно [1; 2], минеральные ресурсы некоторых лиманов Северо-Западного

Причерноморья (СЗП), в частности Куяльницкого, активно используются в бальнеологической практике. С другой стороны, рапа и пелоиды лиманов

представляют собой практически неограниченную сырьевую базу для создания различных лекарственных препаратов, в частности магнийсо-

