

Derleme Makaleler

Pharmacia-JTPA
25:55 (3), 376-383, 1985

2 - BENZILBENZİMİDAZOL (2BBI) BİLEŞİĞİ ÜZERİNDE YAPILAN FARMAKOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI - 1

Erdem BÜYÜKBİNGÖL (*)

Ningur NOYANALPAN (**)

ÖZET:

Bu derlemede, 2-benzilbenzimidazol bileşiğinin farmakolojik etkileri özetlenmiş ve ticari amaçla kullanılan benzimidazol türevleri bir arada incelenmiştir.

SUMMARY:

In this review, the pharmacological effects of 2-Benzylbenzimidazole are summarized and commercial uses of benzimidazole derivatives are investigated.

GİRİŞ :

Tarihsel olarak benzimidazoller ilk kez 2-nitro, 4-metilasetanilidin redüksiyonu ile 1872 yılında HOEBRECKER tarafından sentezlenmiştir (1). Elde edilen 5,6-dimetil, benzimidazolün 1 nolu konumunda α - D - ribofuronosit taşıyan şeklinin Vitamin B12 nin yapısında bulunması (2,3,4) ile benzimidazol çekirdeğinin biyolojik ortam ile olan yakınlığı anlaşılmış, daha sonra bu halkanın biyoizosterlerinin organizmada spesifik rol oynayan pürin, adenin bazlarına olan benzerliği ile de giderek önemini artırmaya başlamıştır. Ancak 20. yüzyılın ilk yarısında biyolojik etkisi üzerinde yapılan çalışmalar son derece yüzeysel kalmış, daha çok türevlerinin sentezi üzerinde çaba sarfedilmiştir. 1960'lardan sonraki dönemde yapılan araştırmalar yavaş yavaş molekülün yapısı ile biyolojik etkisi arasındaki ilişkilere yönelmiş, benzimidazol halkasının ve bu halkadan türeyen bileşiklerin bir çok farmakolojik et-

kiyi bünyesinde taşıdığı görülmüştür. Buna rağmen gerek farmakolojik, gerekse biyokimyasal etki mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak araştırmaların moleküler farmakoloji düzeyinde ele alınmaya başlaması ve yapı-etki ilişkilerinin olayın içine girmesi ile, spesifik sayılabilecek etkilerin nedenleri açıklanmaya çalışılmıştır. Benzimidazol ve biyoizosterlerinin günümüzde enzim düzeyinde etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmaktadır (5). Enzim düzeyinde yapılan çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Farmakolojik etkinliği bakımından bu yapının çeşitlilik göstermesi, doğal benzerlerinin olması ve biyolojik ortam tarafından tanınması nedeniyeldir (3). Bu ana çekirdeği taşıyan ilaçlar genellikle anthelmentik ve fungusit olarak kullanım alanı bulmuşlardır. Dünyada piyasalarında ilaç olarak kullanılmakta olan bileşikler Tablo-1'de gösterilmektedir (3). Burada işaretli olanlar in vitro ve in vivo koşullarında benzimidazol karbamatlara dönüşmektedirler. Bunların

(*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dah, ANKARA

(**) G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dah, ANKARA

yanısıra iki benzimidazol halkasının bir araya gelmesi ile oluşan bisbenzimidazol-ler de, belirli aktivite spektrumları göstermesi bakımından dikkate değer etkiler taşımaktadır (6, 7).

2BBI ÜN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

2-Benzilbenzimidazolün (2BBI) en çok üzerinde durulan etkileri vazodilatör ve adaptojenik etkileridir. İki aşamada ele alınacak olan farmakolojik etkilerin birinci aşaması olan bu derlemede bileşiğin vazodilatör aktivitesi, kalp üzerine olan çeşitli etkileri ile bazı biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ele alınmıştır. Adaptojenik ve diğer etkileri içeren araştırmalar ise derlemenin ikinci aşamasında ele alınacaktır.

LESPAGNOL ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, o-fenilendiamin ile birleştirilen fenilasetik, homoveratrik, laktik, mandalik ve glukonik asitlerin reaksiyonu sonucu elde edilen bileşikler içinde benzil türevinin hipotansif, homoveratrik türevinin ise hipertansif olduğu bildirilmiştir (8). 1958 yılında FEITELSON ve ROTHTEIN, köpeklerde oluşan kan basıncının yükselmesini önlemek amacıyla teofilin ve indol türevlerinin bu amaçla kullanılmasını dikkate alarak bu bileşiklere olan yapısal benzerliği nedeniyle 2BBI ve türevlerinin sentezleri üzerinde çalışmalar yapmışlardır (9). Arterioskleroz üzerinde çalışmalar yapan NAVIKOVA ise, yayınladığı çalışmasında hipotansif bileşikler sınıfına 2BBI ü de katmıştır (10).

VOTCHAL ve CHAPIDZE, 2BBI ve reserpinin serebral hipertansiyonlu hastalarda göz damarlarının atımını artırdığını, bununla beraber reserpinin periferik dolaşımında esash bir artış meydana getirmesine karşın, 2BBI ün çok az bir artışa neden olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada ayrıca 2BBI ün hipertansiyonun serebral formu için iyi bir terapötik ajan olmadığını da bildirilmiştir (11).

ABDULLINA ise, 2BBI, papaverin, diprofen, dikolin ve hekzonyum gibi bi-

leşikleri tavşan ve kedilere perfüzyon yolu ile vererek femoral arterin tonüsü ile karotid arterin sistemik basıncını ölçmüştür. Bu çalışmada da 2BBI ün güçlü bir hipotansif olmadığı, ancak diğer hipotansif bileşiklerin etkilerini artırdığını bildirmiştir (12).

KISIN tarafından yapılan bir araştırmada da, sempatik sinirlerin elektriksel uyarılmaları sonucu ortaya çıkan vazokonstriktör etkilerin, bir vazodilatör olarak nitelendirilen 2BBI tarafından inhibe edildiği ve bu inhibisyon derecesinin vazokonstriktör etkileri oluşturan uyarılma frekansı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (13).

2-Benzilbenzimidazolün, deneysel renal hipertoni sırasında elektrolit dengesi ile böbrek fonksiyonlarının ve arteriyal basıncın üzerindeki etkilerini incelemek üzere GLIGAN ve VERBOYAVA, yaptıkları çalışmada, köpek böbrek arterlerinin iki taraflı daraltılmasıyla oluşturulan renal hipertansiyonda, operasyondan 7-8 ay sonra ölçülen arter basıncının 155/101 mm Hg, 10-11 ay sonra ölçülen arter basıncının ise 163/106 mm Hg olarak saptadıklarını bildirmişlerdir. Yapılan operasyonun ilk aşaması olan 7-8 ay sonraki dönemde belli bir gruba 12-15 gün süre ile ve hayvanların yiyeceklerine karıştırılmak suretiyle 0.04 mg/kg reserpin, 5 mg/kg hipotiazid verilmiş ve arteriyel kan basıncının reserpin ile 127/86, hipotiazid ile de 136/91 mm Hg basıncına düştüğü görülmüştür. İkinci aşama olan 10-11 aylık dönemde 4 mg/kg dozda verilen 2BBI ve 10 mg/kg dozda verilen nembutal, arteriyel kan basıncını 159/98 ve 153/101 mm Hg basıncına düşürmüşlerdir (14). Aynı konu üzerinde VERBOYAVA'nın diğer bir çalışmada ise, yine köpeklerde böbrek arterlerinin iki taraflı bağlanmasıyla oluşturulan deneysel hipertansiyonda, operasyondan 6-12 ay sonra hayvanların yiyeceklerine karıştırılmak suretiyle 12-15 gün süre ile verilen 1.0 mg/kg depressin, 0.02 mg/kg 2BBI, 0.025 mg/kg hipotiazid ve 0.05 mg/kg nembutalin kan basıncını sırasıyla, 41-58

41-58 mm Hg, 7.0 mm Hg, 3.0 mm Hg, ve 6.6 mm Hg kadar azalttı; glomerüler filtrasyonu da başlangıçtaki 97.35 ml/dk. dan, yine sırasıyla 121.3 ml/dk., 109.83 ml/dk., 102.96 ml/dk. ve 91.75 ml/dk. ya değiştirdiği ve elde edilen bu sonuçlara göre de birinci bileşiğin renal hipertansiyon tedavisinde kullanılabileceği diğerlerinin ise kullanılmasının yeterli olmayacağı bildirilmiştir (15).

MYAGNOV'un yaptığı diğer bir araştırmada, bir grup hipertansiyonlu kişilere 2BBI ün % 1'lik çözeltisinden 3-4 ml i.m. uygulanması sonucunda, bu kişilerin elektrokardiyogramları çekilmiş ve sol ventrikülün kasılma gücünün arttığı saptanmıştır. Bu artışın yanı sıra sistolik basınçta bir düşme kaydedilmesi, oldukça ilginç olarak nitelendirilmiştir (16).

1969 yılında HURMER ve VERNANIN, 2-benzilbenzimidazolün Fransa'da patentini almışlar ve 5-50 mg maddenin vazodilatör olarak etkidiğini belirtmişlerdir (17).

Hipertansiyon üzerindeki araştırmalarını yoğunlaştıran MIKHAILIN, adrenal korteks fonksiyonlarının olaya katkısını incelerken, hipertansiyonun birinci safhasındaki kişilere uygulanan 0.75 mg/gün dozda reserpinin ve 0.12 mg/gün dozda 2BBI ün 17-alfa-hidrokokortikosteroidlerin üriner yolla atılımını azalttığını, fakat normal düzeylerine düşürmediğini belirtmiştir. Hipertansiyonun ikinci safhasındaki kişilerde ise, atılımın arttığını ve daha sonra da normal düzeye düştüğü, yine aynı çalışmada bildirilmektedir (18).

Vazodilatör bileşiklerin yüksek irtifa koşullarında, oksijen basıncı, vücut sıcaklığı ve vücut yüzeylerinden sıcaklık akışı gibi fizyolojik etkileri incelemek üzere, ADZIKULOV ve AIDARALIEV, s.c. olarak tavşanlara 10 mg/kg dozda 2BBI vermiş ve bu maddenin fizyolojik oksidasyon-redüksiyon işlemlerini azalttığını, kan akımında ve vücut sıcaklığında değişimler meydana getirdiğini saptamışlardır (19).

Kimyasal yapı ile hipotansif etki arasındaki ilişki, KOVALEV ve arkadaşları tarafından çalışılmış ve bazı benzimidazol ve kinoksalin türevlerinin 2BBI den 3-10 kez daha güçlü ve 5-50 kez daha uzun süre etkili olduğu bildirilmiştir (20).

MAKINSKII ise, i.v. olarak 5 mg/kg dozda verilen 2BBI, ün tavşan ve köpeklerin serebral kortekslerindeki kan akışını artırdığını, küçük vena ve arterlerde dilatasyon yaptığını ve kan basıncında hafif bir düşüş sağladığını açıklamıştır (21).

İmidazo (1,2-a) kinoksalin ve türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bu bileşikler 2BBI ile karşılaştırılmış ve kinoksalin türevlerinin daha uzun etkili ve daha az toksik olduğu belirtilmiştir (22).

KOVALEV, yaptığı bir diğer çalışmada, beyni ve bulbusu çıkartılan spinal kedilerde, medulla oblongatanın çeşitli bölgelerinin elektrik stimülasyonu sonucu oluşan yanıtlara karşı 2BBI ün etkisini incelemiştir. Bu bileşiğin beyni çıkartılmış kedilerde kan basıncı düşüşünü artırdığı, buna karşılık bulbusu çıkartılmış hayvanlarda ise kan basıncı düşüşünü azalttığı belirtilmektedir (23).

SARATINOV, normal ve seratonin verilerle beyin dolaşımı kısıtlandırılmış kedilerde, 0.25 mg/kg dozda 2BBI verilmesinin, beyne gelen kan miktarını arttırma neden olduğu ve bunun nedeninin, bileşiğin vazodepressör etkisinden kaynaklandığını yayınlamıştır (24). SKORUM-NYI de, 2BBI ün arteriyel kan basıncını başlangıçta düşürdüğünü, daha sonra da artırdığını, ancak beyin oksijenlenmesine etki etmediğini rapor etmektedir (25). 1977 yılında yapılan bir araştırmada da, 2BBI ün periferik rezistansı azalttığı ve böylece tavşanlarda arteriyel kan basıncını düşürdüğü KAZAK tarafından bildirilmektedir (26). KOVALEV ise, 2BBI ile yaptığı bir diğer araştırmada, bu bileşiğin iç organlardan ve periferden kalbe gelen kan akımını azalttığını görmüş ve bileşiğin hipotansif etkisinin venaların kapasitesindeki değişikliklerle ilgili olabile-

ceğini vurgulamıştır (27). Yine aynı araştırmacı, bu kez TYURENKOV ile, anestezi altındaki kedilerde 2BBI ün damarları genişlettiğini yayınlamıştır (28).

ADULLINA ise, 2BBI ü miyotropik olarak nitelendirmektedir. Kedilerin beyin, koroner, böbrek, barsak ve periferik kan akımı üzerinde yaptığı çalışmalardan elde ettiği bulgulara göre, 2BBI, serebral ve koroner sirkülasyonu artırır, fakat periferik dolaşıma fazlaca etkimeyen bir bileşiktir, ancak bunun böbrek dolaşımını azaltıcı etkisi de bir miktar vardır (29).

PETROV, 2BBI ün kedi arter segmentlerinde 1/1000 - 1/100000 oranları arasında bulunduğu zaman dilatasyona neden olduğunu bildirmektedir (30). Bununla birlikte bu bileşiğin kalp üzerinde direkt etkilerinin olup olmadığı SPASOV ve KOVALEV tarafından araştırılmış, 5 gün süre ile i.m. olarak 10 mg/kg dozda 2BBI verilerek, bu maddenin laktat düzeylerini, maleatdehidrokinazın aktivitelerini ve kreatinkinaz miktarını kontrol değerlerinin altına düşürdüğü görülmüştür. Böylece 2BBI ün kedi kalbi üzerinde inotropik ve kronotropik etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (31).

KAZAK'ın papaverin ve 2BBI üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada, tavşanlarda 2BBI ün total periferik rezistansı azaltmasıyla arteriyal kan basıncında bir düşme oluşturduğu ve bu etkisinin beta reseptör blokajından sonra bile yeniden meydana gelebildiği bildirilmekte ve 2BBI ün kalp dakika hacmine ve hıza etki etmediği savunulmaktadır (32).

SPASOV, kardiotropik ve vazotropik etkileri incelemek üzere 2BBI ü de içine alan bir grup ilaçla yaptığı araştırmasında sıçan, kedi ve köpeklerde kalbin fonksiyonel-biyokimyasal karakteri ve damar tonüsü düzenlenmesinin biyokimyasal mekanizması üzerinde çalışmıştır. 2BBI ün gözönüne alınmayacak derecede inotropik ve kronotropik etkileri olduğu, glikolizis ve karbonhidrat metabolizmasını yavaşlattığı, laktat konsantrasyonunu düşürdü-

ğü ve maleatdehidrogenaz ve sitokrom c oksidaz aktivitelerini inhibe ettiğini bildirmiştir. Yine bu bileşiğin glikoz-6-fosfatdehidrogenazın aktivitesini de azalttığı belirtilmektedir (33).

Sıçanlarda i.p. olarak hipofiz hormonlarının verilmesi ile oluşturulan koroner kasılmalarda 2BBI ün etkisini inceleyen GOLOTA ve KAZAK, deneysel kasılma sırasında miyokardial ATP, ADP ve AMP miktarlarında % 40.0, % 26.9, ve % 40.5 oranlarında azalma olduğunu görmüşlerdir. Yayında aynı zamanda toplam NAD, NADP, NADH ve NADPH miktarlarının da azaldığı bildirilmektedir. Edinilen bulgulara göre, 2BBI ün deneysel koroner spazmlarda etkili olmamasına rağmen hipofiz hormonu verilmiş hayvanlarda gözlenen değişiklikleri önlediği ve kontrol değerlerine geri dönüşü sağladığı belirtilmektedir. Hipofiz hormonu ile birlikte 2BBI verilmesi sonunda ATP düzeylerinin normalden daha yüksek olduğu saptanmıştır (34).

KAZAK, 1981 yılında bu kez, hipofiz hormon uygulaması ile tavşanlarda deneysel hipertansiyon oluşturmuş ve 2BBI ün periferik rezistansı azaltarak kan basıncını düşürdüğünü yayınlamıştır. Aynı çalışmada alfa ya da beta reseptörlerin tamamen bloke edilmesi ile oluşan hipertansiyon deneysel olarak yaratılmış ve daha sonra verilen 2BBI ün daha ileri bir kan basıncı düşmesi meydana getirmediği bildirilmiştir (35).

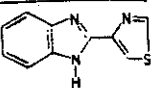
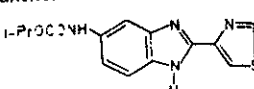
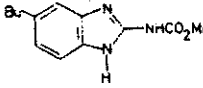
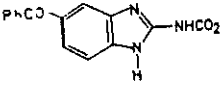
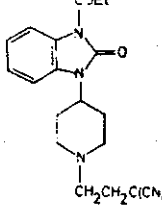
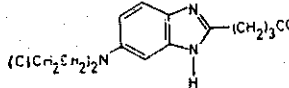
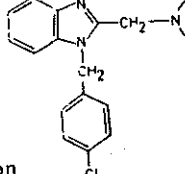
SONUÇ :

2BBI ün farmakolojik etkileri üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında, bu bileşiğin etki spektrumunun oldukça ilginç bir yayılım gösterdiğini görmekteyiz. Bunda imidazol ve benzimidazol çekirdeğinin biyolojik ortama olan yakınlığının önemli bir rol oynadığını söylemek mümkündür. Ortaya konulan farmakolojik etkiler içinde, kalbin sol ventrikülünün kasılma gücünün artırılması, aynı zamanda sistolik kan basıncında düşme oluşturma-

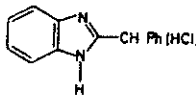
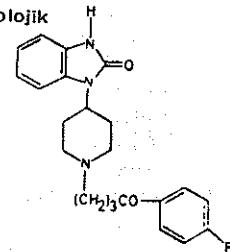
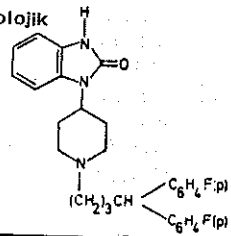
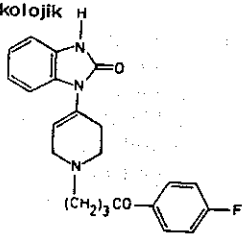
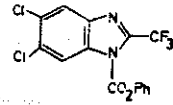
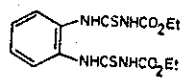
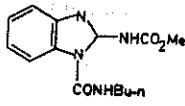
sı üzerinde çalışılmaya değer oldukça ilginç bir araştırma olarak karşımıza çıkmaktadır. Güçlü bir hipotansif bileşik olmamasına rağmen, diğer hipotansif bileşiklerin etkilerini artırdığı anlaşılmaktadır. Bunun yanı sıra önemli biyokimyasal ve fizyolojik değişimler oluşturmada

2BBI, belli bir aktivite gücüne sahiptir. Ancak olayların mekanizmasına henüz derinlemesine inilmemiştir. Çeşitli enzim sistemleri üzerinde olan etkileri ve özellikle beyin ATP düzeylerini normalin üstüne çıkartması, gelecekte bu bileşik için yoğun araştırmalara neden olabilecektir.

Tablo 1 – İlaç olarak kullanılmakta olan benzimidazol türevleri.

Preparat adı	İlaç adı	Öretici firma	Kullanılışı	
Thiabendazole	Mintezol Thibenzole	Merck, Sharpe, Dohme " " "	İnsan anthelmentigi Veteriner anthel	
Cambendazole		Merck, Sharpe, Dohme	Veteriner anthel	
Parbendazole	Helmatac	Smith Kline & French	Veteriner anthel	
Mebendazole	Telmin Equiverm Plus Vermox	Crown Chemicals " " Janssen	Veteriner anthel	
Bezıdramide	Burgodin	Janssen	Analjezik	
İmet 3353	Dytostasan		Antikanser	
Clem İzole Penisillin	Bellacillin Megarillin	Lab. Roger Bellon Grünenthal	Bakterisit	

Benzilpenisilin ile kombinasyon

Clemizole	Allercur Herol Histacur Histacuran Reactrol	Shering Chemicals	Antihistaminik	Yapı yukarıdaki gibidir
Dilsbazole Diatazol	Tromasedan	Lab. Millor	Vasodilatör Spazmolitik Hipotensif	
Benperidol	Frenacil Glanimon	Lab. Clin-Comar-Byla Troponwerke, Dinklage	Psikofarmakolojik ajan	
Pimozide	Orap Opiran	Janssen Lab. Cassenne	Psikofarmakolojik ajan	
Dropermol	Droleptan Inapsine	Janssen McNeil	Psikofarmakolojik ajan	
Fenzatlor	Lovoral	Fisons	Akarisit	
Tolofansce (*)	Dercobin Topsin	Nippon Soda	Fungisit	
Benomyl (*)	Benlate	Dupont	Fungisit	

KAYNAKLAR :

1. Wright, J.B., "Chemistry of Benzimidazoles", Chem. Rev., 48, 397 (1951).
2. Wagner, A.F., Wittreich, P.E., Lusi, A., Filigers, R., "New Benzimidazoles and Novel Use of 2-Formylbenzimidazoles in Synthesis", J. Am. Chem. Soc., 27, 3236 (1962).
3. Preston, P.N., "Synthesis, Reactions and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles", Chem. Rev., 74, 279 (1974).
4. Hofmann, K., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Part I, Weissberger, A. (Ed.), Wiley, New York, 1957.
5. Stuart, D.M., Watts, E.B., Rapson, M.A., Donald, L.L., "Inhibition of Acetylcholinesterase Secretion from *Nippostrongylus brasiliensis* by Benzimidazole Anthelmintics", Biochem. Pharmacol., 31, 3035 (1982).
6. Lillian, L.W., Madeleine, M.J., "Synthesis of Bisbenzimidazoles", J. Am. Chem. Soc., 79, 5706 (1957).
7. Roderick, W.R., Nordeen, C.W., von Esch, A.M., Appell, R.N., "Bisbenzimidazoles. Potent Inhibitors of Rhinoviruses", J. Med. Chem. 15, 655 (1972).
8. Lespagnol, A., Vanierenberghe, J., Lallament, A., "Derivatives of Benzimidazoles", Bull. Soc. Pharm. Lillie, 2, 20 (1948).
9. Feitelson, B.N., Rothstein, R., "5-nitro, and 5-amino, 2-benzylbenzimidazoles", J. Chem. Soc., 2426 (1958).
10. Navitova, M.T., "Effect of Some Hypotensive Substances Upon the Development of Experimental Atherosclerosis", Patol. Fiziol. i Eksp. Terapiya, 4, 42 (1960). C.A. 59/40596b (1961).
11. Votchal, B.E., Chapidze, G.E., "Behavior of Peripheral Vessels in Hypertension", Terapiya Hung., 13, 81 (1965). C.A. 64/8832 d (1966).
12. Abdullina, K.A., "Effect of Various Hypotensive Mixtures on Vascular Tonus", Farmacol. Uchestien Prakt. Vrachesi, 114 (1966). C.A. 67/10186 n (1967).
13. Kısın, I.E., "Effect of Vasodilating Agents on Basal Toxicity and Vascular Response Reactions Following Electric Stimulation of Sympathetic Nerves", Farmakol. Toksikol. 30, 674 (1967). C.A. 68/378176 (1968).
14. Gligan, L.I., Verboyava, N.I., "Effect of Hypotensive Agents on Arterial Pressure, Kidney Functions and Some Sites of Electrolyte Metabolism During Experimental Renal Hypertonia", Tr. Kuibyshev. Med. Inst., 43, 69 (1967). C.A. 70/95315 p (1969).
15. Verboyava, N.I., "Complied Use of Hypotensive Agents During Experimental Symphatomatic Renal Hypertonia", Tr. Kuibyshev. Med. Inst., 43, 76 (1967). C.A. 70/86139 (1969).
16. Myagkov, I.I., "Changes in Systolic-Diastolic Pressures of the Heart Caused by Various Drugs", Elektron. Khim. Kardiol., 3, 98 (1966). C.A. 72/41584y (1970).
17. Hurmer, R., Vernanin, J., "Hypotensive Medicament", France Patent 6724, 1 Apr. 1969. C.A. 74/79631R (1971).
18. Mikhaililin, S.E., "Adrenal Cortex Function in Subjects with Hypertensive Disease in the Course of Treatment", vrach. Deko. 2, 70 (1972). C.A. 77/805f (1972).
19. Adzhikulov, E.A., Aidaliyev, A.A., Dzhanushev, M.D., "Effect of Vasodilating Substances on Oxygen Tension, Temperature and Heat Flow from the Body Surface under High-Altitude Conditions", Tr. Kirg. Gos. Med. Inst., 77, 8 (1971). C.A. 78/119268u (1973).
20. Kovalev, G.V., Gofman, S.M., Ivanovskaya, S.V., Pan'shina, M.V., Petrov, V.I., Simonov, A.M., Truyenkov, I.N., "Relation Between Chemical Structure and the Hypertensive Activity of New Benzimidazoles and Quinoxaline Derivatives", Farmakol. Toksikol., 36, 232 (1973). C.A. 78/154693a (1973).
21. Makinskii, T.A., "Experimental Data on the Influence of Dibazole on Cerebral Circulation", Zh. Nevropatol. Psikhiat., 72, 1164 (1972). C.A. 78/305p (1973).

22. Kovalev, G.V., Ivanovskaya, S.V., Gofman, S.M., Petrov, V.I., "Hypotensive Action and Toxicity of New Benzimidazole and Quinoxaline Derivatives", *Biokhim. Farmakol. Morfol.*, 2, 34(1973). C.A. 82/68081a (1975).
23. Kovalev, G.V., "Effect of Dibazole and Salsoline on Bulbospinal Mechanism of Vascular Control", *Rab. Volgogr. Gos. Med. Inst.*, 25, 286 (1972). C.A. 83/22471v(1975)
24. Saratinov, A.S., Plotnikov, M.B., Filimonova, L.T., "Effect of 1,2-oxyethyl-benzimidazole trimethoxybenzoate", *Farmakol. Toksikol.*, 38, 181 (1975). C.A. 83/22488f(1975).
25. Skorumnyi, N.A., "Effect of Magnesium sulphate and Dibazole on Cerebral Hemodynamics and Oxygen Regime of the Brain", *Tr. Krym. Go. Med. Inst.*, 51, 121 (1973). C.A. 84/38707h (1973).
26. Kazak, L.I., "Effect of Papaverine and Dibazole on Heart Action and State of Hemodynamics under Conditions of alpha-Adrenoreceptor Blockade", *Fiziol. Zh.*, 23, 247 (1977). C.A. 86/165436k (1977).
27. Kovalev, G.V., Tyurenkov, I.N., "Effect of Some Vasodilator Drugs on Blood Flow to the Heart", *Krovoobrash. Chimie*, 9, 37 (1976). C.A. 86/100897s(1977).
28. Kovalev, G.V., Tyurenkov, I.N., "Different Effect of Vasoactive Agents on Resistance and Capacitance of Vessels", *Krovoobrash. Chimie*, 9, 45 (1976). C.A. 86/133488n(1977).
29. Abdullina, K.A., "Role of Some Compensatory Mechanism in Renal Blood-Flow Changes Following the Administration of Hypotensive Drugs", *Aktual. Vopr. Allerg. Immun. Zash. Mekh. Org.*, 85 (1973). C.A. 87/127455 d (1977).
30. Petrov, V.I., "Peripheral Mechanism of Action of Some Vasoactive Substances", *Tr. Volgogr. Go.Med. Inst.*, 30, 119 (1977). C.A. 91/117412f (1979).
31. Spasov, A.A., Kovalev, G.V., "The Mechanism of Cardiotropic Effect of Dibazole", *Krovoobrash. Chimie*, 11, 58(1978). C.A. 90/80857 f (1979).
32. Kazak, L.I., "Effect of Papaverine and Dibazole on Heart Function and the Hemodynamic State under Conditions of beta-Adrenergic Receptor-Blocking", *Fiziol. Zh.*, 25, 435 (1979). C.A. 91/1683736 (1979).
33. Spasov, A.A., "Biochemical Mechanism of Cardiotropic and Vasotropic Effect of Vascular Drugs", *Tr. Volgogr. Gos. Med. Inst.*, 30, 90 (1977). C.A. 91/134084t(1979).
34. Golota, L.G., Kazak, L.I., "Effect of Dibazole and Spasmolytine on the Amount of Adenine Nucleotides and Nicotineamide Coenzymes in the Myocardium of Rats under Experimental Coronary Spasm Conditions", *Farmakol. Toksikol.*, 13, 44 (1978). C.A. 93/763w(1980).
35. Kazak, L.I., "Hemodynamic Effects of Dibazole and Papaverine under Conditions of Adrenergic Blockade During Chronic Experimental Hypertension" *Fiziol. Zh.*, 27, 706(1981). C.A. 95/181074g (1981).