

В. А. Анисимова¹, А. А. Спасов², А. В. Степанов²,
Н. В. Арькова², Д. С. Яковлев³

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АРИЛОКСИЭТИЛЗАМЕЩЕННЫХ 9Н-2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО- И 10Н-2,3,4,10-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДО[1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

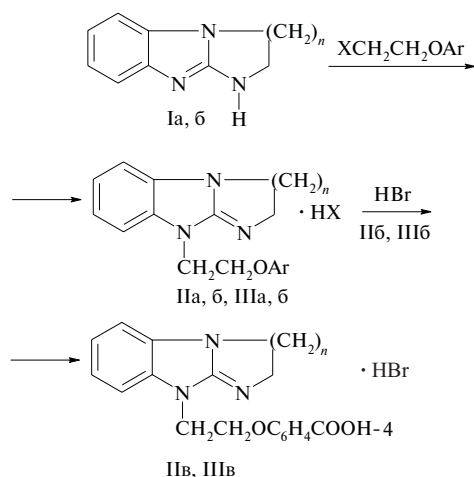
¹ НИИ физической и органической химии Ростовского университета;

² Волгоградский государственный медицинский университет;

³ Поволжский НЦ РАМН.

Осуществлен синтез и изучена фармакологическая активность N-арилоксиэтилзамещенных 9Н-2,3-дигидроимидазо- и 10Н-2,3,4,10-тетрагидро-пиримидо[1,2-а]бензимидазолов. Установлено, что большинство синтезированных веществ проявляло антиаритмическую, антиагрегантную и гемореологическую активности.

Среди производных 9Н-2,3-дигидроимидазо- и 10Н-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов известны соединения, обладающие гипогликемической и антиагрегантной активностью [1, 2]. Продолжая поиски высокоэффективных биологически активных веществ в ряду этих гетероциклов, мы ввели в их состав арилоксиэтильные группы с целью изучить влияние этих групп на фармакологические свойства синтезированных соединений II, III



Ia, II: $n = 1$; Iб, III: $n = 2$; IIa, IIIa: Ar = C₆H₅; IIб, IIIб: Ar = C₆H₄COOCH₃-4; X = Br, Cl

Соединения II, III получены взаимодействием NH-незамещенных трициклов Ia, б с β-арилэтилгалогенидами. Реакции проводили в нейтральных условиях в среде растворителя или без него, то есть при сплавлении. В этих условиях реакции протекают по пиридиновому атому азота гетероциклов Ia, б, которые существуют в твердом состоянии и в растворах в виде 1-NH-таутомеров [3, 4]. В результате получены N-β-феноксиэтилзамещенные IIa – в, IIIa – в, строение которых подтверждено данными ИК- и ПМР-спектроскопии.

Ранее нами показано наличие у соединений II, III местноанестезирующих свойств [5, 6]. Учитывая, что некоторые местноанестезирующие лекарственные препараты (лидокаин, тримекаин, пиромекаин) одновременно обладают антиаритмическими свойствами

[7], а 2-(4-карбоксифенокси)этильный заместитель отвечает за антиагрегантную активность дазоксибена [8, 9], мы изучили эти виды активности у арилоксиэтилзамещенных II, III.

Экспериментальная химическая часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al₂O₃ (элюент — CHCl₃, проявление парами йода во влажной камере). Характеристики целевых веществ приведены в табл. 1. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным. ИК-спектры сняты на приборе „Spectord-75-IR” в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на спектрометре „Unity-300” для соединений IIa, б, IIIa, б в растворах CDCl₃, а соединений IIв, IIIв — в DMSO-d₆ (табл. 2). β-Феноксиэтилбромид синтезирован по [10], а метиловый эфир 4-(β-бромэтоксифенокси)бензойной кислоты и соответствующая кислота — по [9].

Гидробромид 9-(2-феноксиэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (IIaБ). Смесь 1,59 г (10 ммоль) 1Н-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (Ia) [11] и 2,4 г (12 ммоль) β-феноксиэтилбромида в 10 мл бутанола кипятят 3 – 5 ч, контролируя окончание реакции с помощью ТСХ. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Процесс можно вести также в 5 мл сухого ДМФА, освобожденного от аминов. Выход 3,15 – 3,32 г (87,5 – 92,3 %).

9-(2-Феноксиэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (IIaO) получают обработкой гидробромид IIaБ 22 % раствором аммиака, экстракцией выделившегося основания CHCl₃ или EtOAc и перекристаллизацией остатка после упаривания из небольшого количества этилацетата.

Гидрохлорид 9-(2-феноксиэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (IIaX). Суспензию основания IIaO в минимальном объеме EtOH нагревают и подкисляют конц. HCl до pH 1 – 2. Полученный раствор охлаждают, выпавший осадок гидрохлорида отфи-

Характеристики синтезированных соединений Па – в и Ша – в

Соединение*	Выход, %	Т.пл., °С**	Растворитель для перекристаллизации	Брутто-формула
ПаБ	92,3	223 – 225	2-PrOH	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O · HBr
ПаО	98,0	64 – 65	EtOAc	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O
ПаХ	99,3	246 – 247	CH ₃ CN или EtOH	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O · HCl
Пб	77,0	203 – 204	CH ₃ CN	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ · HBr
Пв	87,5	255 – 256	EtOH	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ · HBr
ШаБ	93,8	150 – 152	EtOH	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O · HBr
ШаО	99,8	98 – 99	изооктан	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O
ШаХ	94,0	206 – 207	2-PrOH	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O · HCl
Пб	87,3	222 – 223	CH ₃ CN	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ · HBr
Пв	84,9	260 – 261	EtOH	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ · HBr

* Буквами Х обозначены гидрохлориды, Б — гидробромиды, О — основания.

льтровывают, промывают ацетоном. После перекристаллизации высушивают при 105 – 110 °С.

Гидробромид 10-(2-феноксиэтил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (ШаБ). Смесь 1,73 г (10 ммоль) трицикла Ib и 2,4 г (12 ммоль) β-феноксиэтилбромида в 5 мл ДМФА кипятят 3 – 3,5 ч. На следующий день реакционную массу разбавляют тремя объемами ацетона, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и получают 3,5 г бромида, который перекристаллизовывают и сушат при 105 – 110 °С.

Основание ШаО выделяют из полученного гидробромида ШаБ при обработке его 22 % раствором аммиака практически с количественным выходом.

Гидрохлорид 10-(2-феноксиэтил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (ШаХ) получают при подкислении раствора основания ШаО в ацетоне, 2-пропанол или этаноле конц. HCl.

Гидробромид 9-[2-(4-метоксикарбонилфенокси)-этил]-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (Пб). Тщательно растертую смесь 0,8 г (5 ммоль) соединения Ia и 1,55 г (6 ммоль) метилового эфира 4-(β-бромэтокси)бензойной кислоты помещают в термостойкую пробирку и нагревают 1 ч при 145 – 150 °С (температура бани). При этом при 70 – 80 °С смесь разжижается, при дальнейшем повышении температуры образуется слегка желтоватый расплав, который при 130 °С мгновенно закристаллизовывается. После окончания реакции плав охлаждают, обрабатывают ацетоном, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, перекристаллизовывают и сушат при 105 – 110 °С.

Гидробромид 10-[2-(4-метоксикарбонилфенокси)этил]-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (Пб) получен аналогично (время нагревания — 30 мин).

Таблица 2

ИК- и ПМР-спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, см ⁻¹ (полоса поглощения)	Химические сдвиги протонов, δ, м.д.*
ПаХ	1687 (C=N)	4,34 (м, 2H, 3-CH ₂), 4,47 – 4,52 (м, 4H, 2-CH ₂ и CH ₂ O), 4,91 (м, 2H, NCH ₂), 6,79 (д, 2H, 2'- и 6'-H, J 7,9 Гц), 6,91 (т, 1H, 6-H, J 7,3 Гц), 7,14 – 7,24 (м, 3H, аром. H), 7,31 – 7,34 (м, 2H, аром. H), 7,56 (д, 1H, 8-H, J 6,5 Гц), 11,87 (с, 1H, N ⁺ H)
ШаХ	1660 (C=N)	2,25 (м, 2H, 3-CH ₂), 3,75 (м, 2H, 4-CH ₂), 4,06 (м, 2H, 2-CH ₂), 4,50 (т, 2H, CH ₂ O), 4,93 (т, 2H, NCH ₂), 6,78 (д, 2H, 2'- и 6'-H, J 7,9 Гц), 6,90 (т, 1H, 4'-H, J 7,3 Гц), 7,19 (д, 1H, 6-H, J 8,5 Гц), 7,20 (т, 2H, 3'- и 5'-H), 7,31 (т, 1H, 7-H), 7,37 (т, 1H, 8-H), 7,57 (д, 1H, 9-H, J 7,6 Гц), 11,64 (с, 1H, N ⁺ H)
Пб	1667 (C=N) 1707 (C=O)	3,85 (с, 3H, CH ₃), 4,39 (м, 2H, 3-CH ₂), 4,53 (м, 2H, 2-CH ₂), 4,55 (т, 2H, CH ₂ O, J 4,98 Гц), 4,94 (т, 2H, NCH ₂ , J 4,69 Гц), 6,82 (д, 2H, 2'- и 6'-H, J 6,87 Гц), 7,19 (м, 1H, 5-H), 7,36 (м, 2H, 6- и 7-H), 7,55 (м, 1H, 8-H), 7,90 (д, 2H, 3'- и 5'-H, J 9,08), 10,83 (с, 1H, N ⁺ H)
Пб	1680 (C=N) 1720 (C=O)	2,28 (м, 2-H, 3-CH ₂), 3,77 (т, 2H, 4-CH ₂), 3,84 (с, 3H, CH ₃), 4,09 (т, 2H, 2-CH ₂ , J 6,1 Гц), 4,55 (т, 2H, OCH ₂ , J 4,7 Гц), 4,93 (т, 2H, NCH ₂ , J 4,4 Гц), 6,81 (д, 2H, 2'- и 6'-H, J 8,8 Гц), 7,23 (д, 1H, 6-H, J 7,3 Гц), 7,31 – 7,41 (м, 2H, 7- и 8-H), 7,55 (д, 1H, 9-H, J 7,6 Гц), 7,89 (д, 2H, 3'- и 5'-H, J 8,8 Гц), 10,72 (с, 1H, N ⁺ H)
Пв	1680 (C=N) 1693 (C=O) 3310 – 3595 (OH)	4,29 – 4,37 (м, 4H, 3-CH ₂ и CH ₂ O), 4,41 (т, 2H, 2-CH ₂ , J 4,7 Гц), 4,55 (т, 2H, NCH ₂ , J 4,8 Гц), 6,95 (д, 2H, 2'- и 6'-H, J 8,8 Гц), 7,32 (м, 2H, 6- и 7-H), 7,44 (м, 1H, 5-H), 7,68 (м, 1H, 8-H), 7,85 (д, 2H, 3'- и 5'-H, J 8,8 Гц), 9,85 (шир. м, 1H, N ⁺ H), 12,38 (шир. м, 1H, OH)
Пв	1673 (C=N) 1693 (C=O) 3285 – 3606 (OH)	2,15 (м, 2H, 3-CH ₂), 3,56 (т, 2H, 4-CH ₂ , J 5,3 Гц), 4,10 (т, 2H, 2-CH ₂ , J 5,6 Гц), 4,37 (т, 2H, CH ₂ O, J 4,7 Гц), 4,58 (т, 2H, NCH ₂ , J 4,7 Гц), 6,91 (д, 2H, 2'- и 6'-H, J 8,8 Гц), 7,34 (м, 2H, 7- и 8-H), 7,51 (д, 1H, 6-H, J 8,8 Гц), 7,66 (д, 1H, 9-H, J 8,8 Гц), 7,84 (д, 2H, 3'- и 5'-H, J 8,8 Гц), 9,62 (шир. м, 1H, N ⁺ H), 12,40 (ушир. с, 1H, OH)

Гидробромид 9-[2-(4-карбоксифенокси)этил]-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (IIв). Кипятят 0,8 г (2 ммоль) 4-метоксикарбонилзамещенного IIб в смеси 10 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл конц. HBr 3 ч. Охлажденную реакционную смесь оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший осадок (белоснежные шелковистые иголочки) отфильтровывают, промывают ацетоном. Выход 0,71 г.

В аналогичных условиях происходит омыление соли IIб с образованием **гидробромид 10-[2-(4-карбоксифенокси)этил]пиримидо[1,2-а]бензимидазола (IIIв).**

Соли IIв и IIIв можно также получить кипячением эквимолярных количеств трициклов Ia, б и 4-(β-бромэтоксифеноксифенокси)бензойной кислоты в диметилформамиде с выходом 78 и 84,9 %, соответственно.

Экспериментальная фармакологическая часть

Об антиаритмических свойствах соединений судили по их влиянию на возбудимость миокарда [12]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса при температуре 25 °С и при постоянной оксигенации. Сокращения регистрировали изотоническим датчиком типа 7006 и самописцем Unirecord 7050 фирмы UGO BASILE (Италия). Об активности судили по минимальной эффективной концентрации (МЭК) веществ, препятствующей навязанному ритму (3 Гц, длительность импульса 10 мс, задержке 0,08 мс и напряжении тока, в 2 раза превышающем пороговую величину) в 15-секундном интервале времени. Активность веществ сравнивали с действием хинидина.

Влияние веществ на агрегацию тромбоцитов кроликов *in vitro* определяли на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220 LA) научно-производственной фирмы "Биола" (Россия) по методу [13]. Агрегацию индуцировали АДФ в концентрации 5 мкМ. Об активности веществ судили по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в %). Для всех соединений рассчитывали ЭК₅₀ — концентрацию в молях, в которой вещество ингибирует агрегацию тромбоцитов на 50 %. В качестве препарата сравнения взята ацетилсалициловая кислота.

Для выявления соединений, обладающих влиянием на гемореологический статус, использовали метод воспроизведения нарушений реологических свойств крови *in vitro* [14], 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 минуты) как отношение протяженности в центрифужном капилляре столбика эритроцитов к столбику плазмы. Стандартизацию образцов крови к единому гематокриту 45 % проводили путем добавления или изъятия необходимого количества

плазмы. Исследуемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 10⁻⁴ М/л непосредственно перед началом термостатирования. В качестве препарата сравнения использовали пентоксифиллин в эквимолярной 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 в диапазоне скоростей сдвига от 300 до 3 обратных секунд (с⁻¹), моделирующих различную интенсивность кровотока в сосудах [15]. Вязкость крови измеряли в сантипуазах (сПз). Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по индексу агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига 3 с⁻¹ к вязкости крови при 100 с⁻¹ [16].

Данные статистически обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента [17].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что производные 9Н-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола IIаХ и IIб, имеющие в положении 9 2-феноксиприльный и 2-(4-метоксикарбонилфеноксиприльный) радикалы, проявляют антиаритмическую активность, значительно превосходящую таковую хинидина (табл. 3). 10-Феноксиприльзамещенное пиримидо[1,2-а]бензимидазола IIIаХ по активности близко, а соединения IIв, IIб и IIIв по влиянию на рефрактерный период миокарда уступают препарату сравнения.

Изучение антиагрегантных свойств соединений II, III показало, что наибольшую активность оказывают 2-феноксиприльзамещенные IIIаХ и IIаХ (табл. 3). Несколько меньшую активность проявляют 2-(4-метоксикарбонилфеноксиприльзамещенные IIб и IIб, а соединения IIв и IIIв, содержащие 2-(4-карбоксифеноксиприль) радикал мало влияют на агрегацию тромбоцитов.

Таблица 3
Антиаритмические и антиагрегантные свойства производных 9Н-2,3-дигидроимидазо- и 10Н-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов II и III

Шифр соединения	Виды активности	
	Антиаритмическая, МЭК, ммоль/л	Антиагрегантная, ЭК ₅₀ , ммоль/л
IIаХ	0,046	0,498
IIб	0,088	0,566
IIв	0,610	1,020
IIIаХ	0,370	0,387
IIIб	0,570	0,623
IIIв	0,580	1,800
Хинидин	0,340	...
Ацетилсалициловая кислота	...	0,727

МЭК — минимальная эффективная концентрация.

Влияние N-арилоксиэтилзамещенных II и III (в концентрации 100 мкМоль/л) на вязкостные характеристики крови кроликов с повышенной вязкостью крови

Образцы крови	Вязкость крови, Спз			ИАЭ, у.е.
	300 с ⁻¹	30 с ⁻¹	3 с ⁻¹	
Контроль	4,27 ± 0,03	6,17 ± 0,09	8,90 ± 0,25	2,09 ± 0,07
IIaX	4,03 ± 0,03*	5,70 ± 0,06*	7,70 ± 0,21*	1,81 ± 0,05*
IIб	3,93 ± 0,09*	5,47 ± 0,12*	7,37 ± 0,03*	1,73 ± 0,02*
IIв	3,97 ± 0,07*	5,53 ± 0,12*	7,33 ± 0,03*	1,72 ± 0,02*
IIIaX	3,30 ± 0,15*	4,90 ± 0,26*	7,36 ± 0,23*	1,80 ± 0,04*
IIIб	3,60 ± 0,29	5,13 ± 0,28*	7,60 ± 0,15*	1,79 ± 0,05*
IIIв	3,23 ± 0,18*	5,00 ± 0,35*	7,37 ± 0,34*	1,73 ± 0,09*
Пентоксифиллин	3,63 ± 0,20*	5,23 ± 0,23*	7,30 ± 0,26*	1,72 ± 0,07*

Примечание: ИАЭ — индекс агрегации эритроцитов; * — данные достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Практически все изучаемые соединения снижают вязкость крови (табл. 4). При этом бромиды IIв и IIIв достоверно снижали вязкость образцов крови во всем диапазоне скоростей сдвига. Наибольшая активность отмечается при низких скоростях сдвига — 3 с⁻¹ ($p < 0,05$), что свидетельствует о преимущественном влиянии веществ на процессы агрегации эритроцитов. Такая же активность наблюдается и у бромида IIб. Остальные соединения также оказывают влияние на реологические свойства крови, однако несколько уступают по уровню активности пентоксифиллину.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что изученные производные N-арилоксиэтилзамещенные 9H-2,3-дигидроимидазо- и 10H-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-a]бензимидазолов проявляют различный спектр биологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. V. A. Anisimova, M. V. Levchenko, T. B. Korochina, et al., Fr. Pat. 2691462 (1995), Bull. 95 / 23; EP 0571253.
2. Г. В. Ковалев, А. А. Спасов, В. А. Анисимова и др., Патент РФ 2061481 (1996); *Бюл. изобрет.*, № 20 (1996).
3. R. J. North and A. R. Day, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**(5), 655 (1969).
4. В. А. Анисимова, М. М. Осипова, *Тез. докл. межгосударственного коллоквиума "Химия азотистых гетероциклов"*, Черногоровка (1995), с. 54.
5. В. А. Анисимова, В. В. Пономарев, А. П. Галенко-Ярошевский, Л. П. Дерлугов, Патент РФ 2233279 (2004); *Бюл. изобрет.*, № 21 (2004).
6. В. А. Анисимова, В. В. Пономарев, А. П. Галенко-Ярошевский, Л. П. Дерлугов, Патент РФ 2233280 (2004); *Бюл. изобрет.*, № 21 (2004).
7. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Новая волна, Москва (2000), сс. 291 – 299, 363 – 371.
8. Патент США 2790825 (1957).
9. П. М. Кочергин, Р. М. Палей, Л. В. Баландина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(2), 56 – 57 (1995).
10. М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков, *Синтетические химико-фармацевтические препараты*, Медицина, Москва (1971), с. 86.
11. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, Изд-во Ростовского ун-та, Ростов (1988), сс. 124 – 125.
12. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
13. G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
14. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
15. 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.
16. А. Д. Викулов, И. А. Осетров, *Физиология человека*, **5**, 24 – 132 (2001).
17. А. И. Венчиков, В. А. Венчиков, *Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии*, Медицина, Москва (1974), с. 152.

Поступила 12.05.05

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY N-ARYLOXYETHYL DERIVATIVES OF 9H-2,3-DIHYDROIMIDAZO- AND 10H-2,3,4,10-TETRAHYDROPYRIMIDO[1,2-a]BENZIMIDAZOLES

V. A. Anisimova¹, A. A. Spasov², A. V. Stepanov², N. V. Ar'kova², and D. S. Jakovlev³.

¹ Institute of Physical and Organic Chemistry, Rostov State University, Rostov-on-Don, Russia;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

³ Volga Region Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, Russia

A series of N-aryloxyethyl derivatives of 9H-2,3-dihydroimidazo- and 10H-2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazoles have been synthesized and their pharmacological properties have been studied. It is established that most of the synthesized substances exhibit antiarrhythmic, antiaggregant and hemoreological activity.