

© Коллектив авторов, 2012

*В. А. Анисимова¹, И. Е. Толпыгин¹, А. А. Спасов^{2,3,4}, Д. С. Яковлев^{2,4},
Н. А. Колобродова⁴, Н. А. Гурова², О. А. Салазникова², Л. В. Науменко²,
В. А. Косолапов^{2,3}, Л. В. Ельцова^{2,3}, Т. М. Митина², М. П. Воронкова²,
К. В. Ленская²*

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 10-АЛКИЛАМИНОЭТИЛ-2,3,4,10-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДО- [1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

¹ НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия;

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

³ НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия;

⁴ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Описан синтез 10-хлорэтил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола и изучена реакция нуклеофильного замещения атома хлора на различные амины. В результате получены 10-алкиламиноэтилзамещенные этого трицикла, содержащие алкиламины и 4-замещенные пиперазины. Установлено, что данные соединения проявляют 5-НТ₂-антагонистическую активность, антиагрегантные свойства по отношению к тромбоцитам, умеренное P2Y₁-, антиаритмическое и гипогликемическое действие.

Ключевые слова: синтез, 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол, антиагрегантная активность, антиаритмическое действие, 5-НТ₂-антагонистическая активность, гипогликемические свойства, P2Y₁-антагонистическое действие.

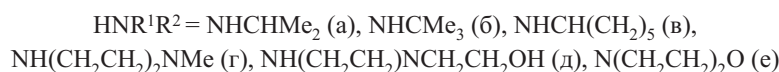
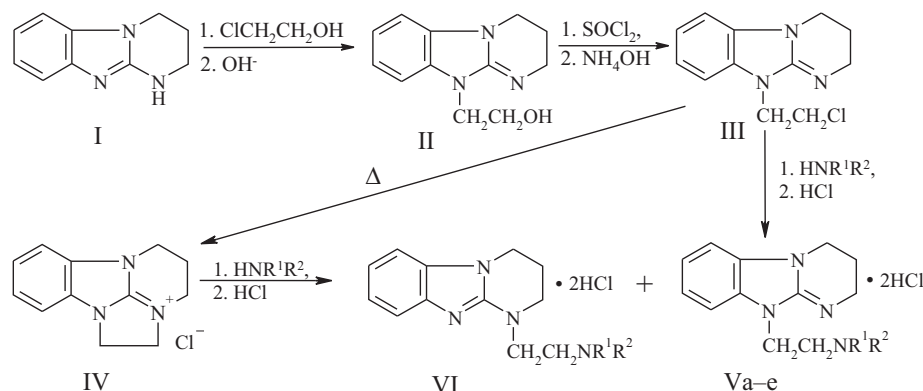
Производные 10-N-замещенных 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола проявляют гипотензивную, гипогликемическую и антиагрегантную активность [1 – 4]. Различный спектр биологической активности, в том числе и местноанестезирующее действие, характерен для N-арилоксиэтилзамещенных этого трицикла [5, 6]. Ранее были разработаны методы синтеза таких соединений циклоконденсацией 1-диалкиламиноалкил-2-аминобензимидазолов с 1,3-бромхлорпропаном [4], внутримолекулярной циклизацией 1-алкил(арил, арилметил)-2-(3-хлорпропиламино)-бензимидазолов [4, 7] и прямым алкилированием NH-незамещенного пиримидо[1,2-а]бензимидазола различными алкилирующими агентами [3, 8].

Однако предложенные методы позволяют получать соединения, строение которых ограничено доступностью исходных веществ. Нами продолжена работа по поиску удобных путей синтеза фармакологически интересных 10-замещенных этого трицикла.

Ранее установлено [9], что алкилирование тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (I), который существует преимущественно в виде 1*H*-таутомера, в нейтральной среде протекает по пиридиновому атому азота. С помощью этого метода действием этиленхлоргидрина в ядро трицикла введен гидроксиэтильный радикал. Действие хлористого тионила в сухом СНСl₃ на спирт II, полученный при обработке первоначально образующегося гидрохлорида II щелочными агентами, приводит к замещению гидроксигруппы на

атом хлора. Было изучено замещение галогена в 10-(2-хлорэтил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазоле (III). В отличие от нуклеофильного замещения атома хлора в N-хлорэтилзамещенных 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола на различные амины, которое протекает гладко и с хорошими выходами [10, 11], при 5-минутном кипячении соединения III с первичными или вторичными аминами в толуоле выпадает осадок, который по данным ЯМР ¹H спектроскопии является продуктом внутримолекулярной кватернизации хлорэтилзамещенного — тетрациклом IV. В его спектре наблюдаются сигналы протонов 3 групп CH₂ пиримидинового кольца при 3,45 (т), 2,35 (кв) и 4,03 (т) м.д., а также двух CH₂-групп имидазолинового кольца — при 4,24 (м) и 4,44 (м) м.д. Образование этого продукта связано с высокой основностью пиридинового атома азота в трицикле I и его производных (рK_a 10,6 – 10,8; ср. рK_a для 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолов 6,5 – 6,7). Строение соли IV подтверждено также холостыми опытами: кипячением соединения III в толуоле или ксилоле, а также при нагревании его при температуре, близкой к температуре плавления, в результате чего тетрацикл IV получен с количественным выходом.

Дальнейшее нагревание реакционной смеси приводит к раскрытию под действием аминов имидазолинового кольца по связям N-CH₂ и образованию трудно разделяемой смеси изомерных 10- и 1-алкиламиноэтильных производных V и VI. Протекание этой реак-



ции доказано получением известных 1-(VIe) и 10-(2-морфолиноэтил)-10,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов (Ve) [4] в соотношении 1:6 при нагревании тетрацикла IV в морфолине и последующем разделении изомеров с помощью тонкослойной хроматографии на $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (элюент — CHCl_3).

В результате исследования температурных режимов проведения реакции замещения были подобраны условия, позволяющие исключить протекание кватернизации и синтезировать амины Va – д с высокими выходами. Атом хлора в соединении III весьма подвижен и замещение на аминогруппу начинается уже при комнатной температуре, однако реакция в этом случае протекает довольно длительно. В случае 1-метилпиперазина (т. кип. 137 – 139 °C) и циклогексиламина (т. кип. 133 – 134 °C) замещение происходит при 50 – 55 °C без протекания побочных процессов. С низки кипящими аминами (*трет*-бутиламин, изопропиламин) реакцию проводят либо в запаянной ампуле, либо в растворе толуола.

Экспериментальная химическая часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al_2O_3 (элюент — хлороформ, проявление парами йода во влажной камере). ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборе “Specord-75-IR”. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре “Varian XL-300” с рабочей частотой 300 МГц. Сведения о физико-химических свойствах полученных соединений приведены в табл. 1, 2. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

Гидрохлорид 10-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (II · HCl). В перемешиваемый раствор 1,73 г (10 ммоль) трицикла I в 4 мл сухого ДМФА, полученный при нагревании, вносят 1 мл (15 ммоль) этиленхлоргидрина и смесь кипятят до исчезновения пятна исходного соединения на ТСХ (3 – 4 ч). Оставляют на ночь при пониженной температуре (5 – 7 °C) и выпавший осадок соли II отфильтровывают, тщательно промывают ацетоном. Выход 2,16 – 2,30 г.

10-(2-Гидроксиэтил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол (II). Вышеописанный гидрохлорид обрабатывают 22 % раствором NH_4OH в течение 20 – 30 мин и экстрагируют хлороформом. Для очистки экстракт пропускают через слой оксида алюминия, элюируя основание II хлороформом. Остаток после испарения растворителя из элюата перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

10-(2-Хлорэтил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол (III). К раствору 2,17 г (10 ммоль) спирта II в 10 – 15 мл сухого хлороформа прибавляют при охлаждении 0,7 мл (15 ммоль) хлористого тионила, а затем смесь кипятят 4 – 5 ч, контролируя протекание реакции с помощью ТСХ (Al_2O_3 , элюент — $\text{CHCl}_3\text{-EtOAc}$, 1:1; R_f исходного — 0,1, R_f конечного — 0,65). Хлороформ испаряют, остаток обрабатывают петролевым эфиром или гексаном, отгоняя последние вместе с избытком хлористого тионила. Выход гидрохлорида III 2,70 г. Соль вводят в дальнейшие превращения без дополнительной очистки или переводят с помощью раствора аммиака в основание III, которое также используется в реакциях с различными замещенными аминами или фенолятами натрия [6].

1,2,4,5-Тетрагидро-3H-5a,9b-диаза-2a-азонициклопента[*j,k*]флуорена хлорид (IV). Растворяют при нагревании 0,24 г (~1 ммоль) хлорэтилпроизводного III в 3 мл толуола. Из полученного раствора сразу же начинает выпадать белоснежный осадок. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают ацетоном и перекристаллизовывают. Выход 0,23 г.

Аналогичный результат получен при выдерживании основания III в течение 1 ч при температуре 110 – 115 °C. Выход тетрацикла IV составляет 96 %.

Дигидрохлорид 10-[2-(2-пропил)аминоэтил]-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (Va). Смесь 1,89 г (8 ммоль) 10-хлорэтилзамещенного III и 6,7 мл (64 ммоль) изопропиламина нагревают в запаянной ампуле в автоклаве в течение 5 ч на масляной бане при 130 °C. Ампулу охлаждают, вскрывают и избыток амина испаряют досуха в вакууме, остаток разбавляют 20 мл воды, подщелачивают 22 % раствором NH_4OH до pH 9 – 10 и экстрагируют CHCl_3 . После

испарения хлороформа остаётся основание Va в виде желтоватого масла. Его растворяют в 20 мл ацетона и осторожно подкисляют раствором HCl в 2-PrOH до pH 2 – 3. Тщательно перемешивают и через 30 мин выпавший осадок дигидрохлорида Va отфильтровывают, промывают ацетоном, перекристаллизовывают и высушивают до постоянной массы. Выход 1,64 г.

Дигидрохлорид 10-[2-(*трет*-бутил)аминоэтил]-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола (Vб). Смесь 2,36 г (10 ммоль) 10-хлорэтилзамещенного III и 2,6 мл (25 ммоль) *трет*-бутиламина в 10 мл абсолютного толуола нагревают при 50 – 55 °С до исчезновения пятна исходного соединения на ТСХ. Затем растворитель и избыток амина упаривают в вакууме, остаток растворяют в воде и далее поступают так, как описано в синтезе соединения Va. Выход дигидрохлорида Vб 2,95 г.

Дигидрохлорид 10-(2-циклогексиламиноэтил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола (Vв). Тщательно растёртую смесь 2,36 г (10 ммоль) 10-хлорэтилзамещенного III и 2,3 мл (20 ммоль) циклогексиламина выдерживают при 55 °С до полного протекания реакции (~ 48 ч). При нагревании смесь превращается в раствор, а затем закристаллизовывается. Массу охлаждают, растирают с 10 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и ацетоном несколько раз, пока осадок не перестанет расплываться на воздухе. Полученный моногидрохлорид основания Vв суспендируют в ацетоне, нагревают смесь до кипения и добавляют раствор HCl в 2-PrOH до pH 1. Выдерживают смесь 30 мин при комнатной температуре, охлаждают на ледяной бане и выпавший осадок дигидрохлорида Vв отфильтровывают, промывают ацетоном и эфиром. Выход 3,08 г.

Дигидрохлорид 10-[2-(4-метил-1-пиперазино)этил]-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола (Vг). Смесь 2,35 г (10 ммоль) основания III и 2,8 мл (25 ммоль) 4-метилпиперазина растворяют в 25 мл абсолютного толуола и нагревают до полного

протекания реакции при 55 °С. Затем реакционную массу кипятят с активированным углем 15 – 20 мин и пропускают через слой Al₂O₃, а затем в толуольный раствор пропускают ток газообразного HCl до кислой реакции. Через 30 – 40 мин осадок дигидрохлорида Vг отфильтровывают, промывают толуолом и эфиром, высушивают и перекристаллизовывают. Выход 2,56 г.

Дигидрохлорид 10-[2-(4-гидроксиэтил-1-пиперазино)этил]-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола (Vд). Смесь 2,36 г (10 ммоль) хлорэтилпроизводного III и 3,2 г (25 ммоль) 4-гидроксиэтилпиперазина в 15 мл абсолютного ксилола кипятят ~ 20 ч. В реакционную массу добавляют 15 мл воды и подкисляют раствором HCl до pH 3 – 4, ксилольный слой отделяют, а водный кипятят с активированным углем 15 – 20 мин. Отфильтрованный от угля раствор подщелачивают 22 % раствором NH₄OH до pH 8 – 9 и экстрагируют CHCl₃ (3 × 10 мл). Хлороформный экстракт хорошо промывают водой и пропускают через слой Al₂O₃ (1 см). Полученное после упаривания элюата основание Vд представляет собой желтое масло, которое высушивают в вакуум-эксикаторе над KOH. Затем его растворяют в 20 мл сухого ацетона и подкисляют насыщенным раствором HCl в эфире или 2-PrOH, осадок дигидрохлорида отфильтровывают, промывают ацетоном. Выход 2,33 г.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антагонистическую активность по отношению к серотониновым 5-HT₂-, пуриновым P2Y₁-рецепторам, а также агонистическую активность по отношению к (каппа)-опиоидным рецепторам изучали на модели активации тромбоцитов *in vitro* [12] методом малоуглового светорассеяния [13]. Исследование проводили на тромбоцитах кролика с использованием солевой среды следующего состава: 140 mM NaCl, 10 mM трис-HCl, 5 mM ЭДТА (pH 7,8). Для изучения 5-HT₂-антагонистического действия в качестве индук-

Таблица 1

10-Замещённые 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы

Соединение	Т. пл., °С (разл.) (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %	Брутто-формула
II · HCl	278 – 279 (EtOH)	85 – 91	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O · HCl
II	155 – 156 (MeCN)*	94	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O
III · HCl	221 – 223 (EtOH)*	98	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ · HCl
III	69 – 70 (MeCN)*	95 – 98	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃
IV	223 – 224 (MeCN)*	97	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃
Va	275 – 276 (2-PrOH)	62	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ · 2HCl
Vб	280 – 281 (2-PrOH)	79,5	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ · 2HCl
Vв	287 – 288 (2-PrOH)	83	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ · 2HCl
Vг	227 – 228 (EtOH-H ₂ O)*	69	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ · 2HCl
Vд	230 – 231 (2-PrOH)	58	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O · 2HCl · 2H ₂ O
Ve	277 – 278 (2-PrOH)**	76	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O · 2HCl
VIe	283 – 284 (EtOH)**	12,5	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O · 2HCl

* Соединение плавится без разложения;

** По данным [4] т. пл. Ve 277 – 279 °С (MeNO₂), а VIe 284 – 285 °С (EtOH – Et₂O).

тора активации тромбоцитов использовали 5-гидро-кситриптамин (Sigma, США) в концентрации 1 мкМ.

Для изучения P2Y₁-антагонистического действия использовали неселективный агонист P2Y-рецепторов – АДФ (Reanal, Венгрия) в концентрации 70 нМ.

κ-Агонистическую активность оценивали по степени активации тромбоцитов, индуцированной исследуемым веществом в концентрации 10 мкМ; для под-

тверждения специфичности опиоидного характера действия соединений проводили тесты с антагонистом опиоидных рецепторов — налтрексоном ФВ (ОАО “Московская фармацевтическая фабрика”, Россия).

На 5-НТ₂- и P2Y₁-антагонистическую активность соединения исследовали в концентрации 1 мкМ. Для сравнения использованы вещества: селективный 5-НТ₂-антагонист — кетансерин (Sigma, США), несе-

Таблица 2

Данные спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги протонов, δ, м.д.
II · HCl	DMSO-d ₆	2,13 (кв, 2H, 3-CH ₂), 3,48 – 3,56 (м, 2H, 2-CH ₂), 3,71 (т, 2H, CH ₂ O, J 5,1 Гц), 4,11 (т, 2H, 4-CH ₂ , J 5,9 Гц), 4,22 (т, 2H, NCH ₂ , J 5,1 Гц), 5,05 (уш. с, 1H, OH), 7,27 – 7,34 (м, 2H, H _{Ar}), 7,47 – 7,59 (м, 2H, H _{Ar}), 9,53 (с, 1H, N ⁺ H).
II	CDCl ₃	1,93 (кв, 2H, 3-CH ₂), 3,44 – 3,52 (м, 2H, 2-CH ₂), 3,80 (т, 2H, 4-CH ₂ , J 6,2 Гц), 3,85 – 3,96 (м, 4H, NCH ₂ , CH ₂ O), 5,30 (уш. с, 1H, OH), 6,74 – 6,84 (м, 2H, H _{Ar}), 6,90 – 7,05 (м, 2H, H _{Ar}).
IV	DMSO-d ₆	2,35 (м, 2H, 3-CH ₂), 3,45 (т, 2H, J 5,6 Гц, 2-CH ₂), 4,03 (т, 2H, J 5,8 Гц, 4-CH ₂), 4,20 – 4,30 (м, 2H, CH ₂), 4,38 – 4,48 (м, 2H, CH ₂), 7,25 – 7,36 (м, 2H, H _{Ar}), 7,46 – 7,57 (м, 2H, H _{Ar}).
Va	DMSO-d ₆	1,25 (д, 6H, J 6,5 Гц, 2CH ₃), 2,19 (кв, 2H, J 5,8 Гц, 3-CH ₂), 3,36 (м, 3H, CH ₂ NH, CH), 3,55 (т, 2H, J 5,7 Гц, 2-CH ₂), 4,11 (т, 2H, J 5,9 Гц, 4-CH ₂), 4,65 (т, 2H, J 6,4 Гц, NCH ₂), 7,30 – 7,36 (м, 2H, H _{Ar}), 7,50 – 7,57 (м, 1H, H _{Ar}), 7,72 – 7,79 (м, 1H, H _{Ar}), 9,52 (уш.с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,06 (уш.с, 1H, N ⁺ H).
Vб	DMSO-d ₆	1,31 (с, 9H, CMe ₃), 2,15 (кв, 2H, 3-CH ₂), 3,28 (м, 2H, CH ₂ NH), 3,53 (т, 2H, J 5,7 Гц, 2-CH ₂), 4,11 (т, 2H, J 5,7 Гц, 4-CH ₂), 4,58 (т, 2H, J 6,4 Гц, NCH ₂), 7,31 – 7,39 (м, 2H, H _{Ar}), 7,50 – 7,57 (м, 1H, H _{Ar}), 7,75 – 7,83 (м, 1H, H _{Ar}), 9,55 (м, 2H, N ⁺ H ₂), 10,08 (уш.с, 1H, N ⁺ H).
Vв	DMSO-d ₆	1,05 – 1,60 (м, 6H, (CH ₂) ₃), 1,75 (м, 2H, CH ₂), 2,05 (м, 2H, CH ₂), 2,15 (м, 2H, 3-CH ₂), 3,08 (м, 1H, CH), 3,34 (м, 2H, CH ₂ NH), 3,52 (т, 2H, J 5,3 Гц, 2-CH ₂), 4,10 (т, 2H, J 5,7 Гц, 4-CH ₂), 4,63 (т, 2H, J 6,1 Гц, NCH ₂), 7,30 – 7,36 (м, 2H, H _{Ar}), 7,51 – 7,55 (м, 1H, H _{Ar}), 7,74 – 7,77 (м, 1H, H _{Ar}), 9,58 (с, 2H, N ⁺ H ₂), 10,11 (уш.с, 1H, N ⁺ H).
Vг	DMSO-d ₆	2,14 (м, 2H, 3-CH ₂), 2,81 (с, 3H, CH ₃), 3,43 – 3,62 (м, 12H, N(CH ₂ CH ₂) ₂ N, CH ₂ N, 2-CH ₂), 4,09 (т, 2H, J 5,6 Гц, 4-CH ₂), 4,71 (м, 2H, CH ₂ N), 7,31 – 7,34 (м, 2H, H _{Ar}), 7,50 – 7,53 (м, 1H, H _{Ar}), 7,78 – 7,81 (м, 1H, H _{Ar}), 10,44 (с, 1H, N ⁺ H), 11,98 (уш.с, 1H, N ⁺ H).
Vд	CDCl ₃	2,11 (кв, 2H, 3-CH ₂), 2,47 (т, 8H, N(CH ₂ CH ₂) ₂ N), 2,63 (т, 2H, J 6,6 Гц, CH ₂), 3,24 (уш.с, 2H, CH ₂), 3,42 (т, J 6,8 Гц, 2H, CH ₂), 3,58 (т, J 6,5 Гц, 2H, CH ₂), 3,68 (м, 2H, 2-CH ₂), 3,88 (т, 2H, J 6,1 Гц, 4-CH ₂), 6,93 (м, 2H, H ^{6,7}), 7,03 (м, 1H, H ⁸), 7,36 (д, 1H, J 7,6 Гц, H ⁹).

Таблица 3

Фармакологическая активность 10-алкиламиноэтил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов

Соединение	5-НТ ₂ -антагонистическая активность, Δ % (M ± m)	P2Y ₁ -антагонистическая активность, Δ % (M ± m)	κ-Агонистическая активность, Δ % (M ± m)	5-НТ ₂ -антагонистическая активность, Δ % (M ± m)	Антиаритмическая активность МЭК, моль/л	Влияние на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, Δ % (M ± m)	Изменение индекса агрегации эритроцитов, Δ % (M ± m)
II · HCl	-48,1 ± 8,6*	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,9	4,6 ± 2,6	1 · 10 ⁻³	-27,2 ± 1,0*	-0,49 ± 0,86
Va	2,4 ± 9,7	9,0 ± 0,3*	1,8 ± 0,6	-0,6 ± 7,6	1,5 · 10 ⁻⁴	-26,8 ± 2,0*	-2,86 ± 2,34
Vб	-33,5 ± 8,0*	...	0	-8,5 ± 4,9	4,5 · 10 ⁻⁴	-38,2 ± 2,5*	-1,98 ± 1,94
Vв	-31,2 ± 1,7*	-10,0 ± 0,1*	1,6 ± 0,5	-12,2 ± 8,7	3 · 10 ⁻⁴	-35,5 ± 3,1*	-4,08 ± 3,82
Vг	-36,4 ± 8,6*	1,75 ± 0,6	1,1 ± 0,7	9,0 ± 2,1	1 · 10 ⁻³	-36,6 ± 2,7*	0,23 ± 2,09
Vд	-32,9 ± 10,9*	4,2 ± 0,01	1,9 ± 0,3	1,9 ± 2,6	1 · 10 ⁻³	-33,5 ± 1,6*	-2,50 ± 3,13
Кетансерин	-73,8 ± 7,8
Базиленовый синий	...	-22,9 ± 0,43*
U 50,488	22,8 ± 1,6*
Ондансетрон	-80,1 ± 2,1*
Этмозин	5,1 · 10 ⁻⁵
Хинидин	3,4 · 10 ⁻⁴
Кислота ацетилсалициловая	-32,8 ± 4,6*	...
Пентоксифиллин	-14,51 ± 1,70*

Примечание: МЭК — минимальная эффективная концентрация, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ... — не изучалось, - — неактивно, * — достоверно по отношению к контрольному значению (p ≤ 0,05).

лестивный антагонист P2Y-рецепторов — базиленовый синий (Basilen Blue) (Sigma, США), селективный агонист κ-опиоидных рецепторов U-50,488 (Sigma, США). Регистрацию малоуглового рассеяния проводили датчиком с угловыми координатами 12 градусов на приборе “ЛАСКА 1К” (Люмекс, Россия). О величине антагонистической/агонистической активности веществ судили по изменению степени светорассеяния, вызванного активацией тромбоцитов (в %) по отношению к контрольному значению.

Исследование антагонистической активности по отношению к серотониновым 5-HT₃-рецепторам проводили согласно [14]. Действие веществ оценивали по их влиянию на степень выраженности серотонин-индуцированного спазмогенного эффекта изолированной подвздошной кишки морской свинки (буферный раствор Кребса, рН 7,4; t 37 °C). Спазмогенный эффект вызывали 5-гидрокситриптамином (Sigma, США) в концентрации 3 мкМ. Все вещества исследовали в эквимольной концентрации. В качестве препарата сравнения использовался ондансетрон (Ленс-Фарм, Россия). О степени 5-HT₃-серотонинергической активности судили по изменению спазмогенного эффекта в контрольном и опытном измерениях.

Об антиаритмических свойствах соединений судили по их влиянию на возбудимость миокарда [15]. Исследования проводили на изолированных предсердиях крыс, помещенных в питательный раствор Кребса при температуре 25 °C и оксигенации. Об активности судили по минимальной эффективной концентрации (МЭК) веществ, препятствующей навязанному ритму (3 Гц, длительность импульса 0,5 мс, напряжение тока в 2 раза превышающее пороговую величину; электростимулятор ЭСЛ-2, Россия) в 15-секундном интервале времени. Активность веществ сравнивали с действием хинидина (Sigma, США) и этмозина (НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Россия).

О гемореологической активности судили по изменению вязкости крови кролика в условиях моделирования нарушений реологических свойств крови *in vitro* [16], заключающегося в инкубировании крови при 42,5 °C в течение 60 мин. Производилась стандартизация образцов крови к единому гематокриту 45 %. Изучаемые вещества добавляли к образцам крови в конечной концентрации 10 мкМ. В качестве препарата сравнения использован пентоксифиллин (Aventis, Германия). Измерение вязкости крови проводили на вискозиметре АКР-2 (Россия). Влияние веществ на агрегацию эритроцитов оценивали по изменению индекса агрегации, рассчитываемому как отношение вязкости крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ к вязкости крови при 100 с⁻¹.

Влияние на агрегацию тромбоцитов кроликов определяли *in vitro* [17]. Агрегацию индуцировали АДФ (Reanal, Венгрия) в концентрации 5 мкМ. Исследование проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230 LA (НПФ “Биола”, Россия). Об активности веществ судили по снижению агрегации тромбоцитов по отношению к контролю (в

%). В качестве препарата сравнения изучалась ацетилсалициловая кислота (Sigma, США).

Гипогликемическое действие изучали при однократном внутривенном введении интактным животным [18, 19]. Уровень глюкозы в плазме крови крыс определяли глюкозооксидазным методом [20]. Динамику изменений уровня гликемии оценивали в относительных величинах — баллах (отношение концентрации глюкозы в плазме крови опытной группы животных к контрольной). Степень активности веществ оценивали по отношению к единице, при этом величины, превышающие или равные единице, отражали отсутствие исследуемой активности.

Данные обрабатывались статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На модели 5-гидрокситриптамиин-индуцированной активации тромбоцитов установлено, что для большинства изученных производных III, Vб — д характерно наличие умеренного 5-HT₂-антагонистического действия (табл. 3). При этом наиболее высокую активность демонстрирует соединение II, содержащее 2-гидроксиэтильный радикал в положении 10. Исключение составляет соединение Va, для которого показано отсутствие 5-HT₂-блокирующего действия.

В отношении 5-HT₃-серотониновых, равно как и в отношении κ-опиоидных рецепторов, практически все соединения не активны.

Для исследованных соединений также не характерно наличие антиоксидантного действия.

Только одно из исследованных соединений — амин Vв — проявляет антагонистические свойства по отношению к P2Y₁-рецепторам, подавляя АДФ индуцированную активацию тромбоцитов на 10,0 ± 0,1 %, уступая при этом препарату сравнения базиленовому синему в 2,2 раза.

Интересной особенностью изученных соединений является их выраженная антиагрегантная активность в

Таблица 4
Гипогликемическая активность 10-алкиламиноэтил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов

Соединение	Доза мг/кг	Гипогликемическая активность (снижение уровня глюкозы в крови), C _{оп} /C _к ** в усл. ед.	
		4 ч	6 ч
Va	50	1,01 ± 0,84	0,88 ± 0,04*
Vб	50	0,95 ± 0,47	0,73 ± 0,03*
Vв	50	0,92 ± 0,22	0,81 ± 0,02*
Vг	50	0,92 ± 0,24	1,04 ± 0,28
Vд	50	0,99 ± 0,92	0,84 ± 0,009*
Метформин	100	0,73 ± 0,004*	0,97 ± 0,55
Глибенкламид	25	0,7 ± 0,003*	0,7 ± 0,002*

* — достоверно по отношению к контрольному значению (*p* ≤ 0,05), *t* — критерий Стьюдента.

** — C_к — содержание глюкозы в крови у интактных животных.

C_{оп} — содержание глюкозы в крови у животных с препаратом.

отношении тромбоцитов, что, по всей видимости, не связано с влиянием на пуриновые P2Y₁-рецепторы. Так, соединения Vб – д не уступают по уровню антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоте. Остальные вещества III и Va, несколько уступая по активности препарату сравнения, однако статистически значимо подавляют процесс агрегации тромбоцитов по сравнению с контрольным значением.

В то же время для изученных соединений не характерна антиагрегационная активность в отношении эритроцитов.

Среди изученных веществ наибольшую антиаритмическую активность демонстрирует соединение Va (превосходит эффект хинидина в 2 раза). Еще два соединения Vб и Vв проявляют действие, аналогичное хинидину. Для остальных соединений показано отсутствие антиаритмической активности в диапазоне изученных концентраций.

Большинство изученных соединений (кроме Vг) оказывает гипогликемическое действие, однако эффект является отсроченным (табл. 4).

Таким образом, в результате исследования выявлено, что для большинства изученных соединений, производных 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазола, характерно наличие 5-HT₂-антагонистической и антиагрегантной активности по отношению к тромбоцитам. Также у некоторых веществ отмечается умеренное P2Y₁-, антиаритмическое и гипогликемическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. C. White, R. M. Black, Патент Великобритании 1476949 (1977); *РЖ Химия*, 6 О 157 П (1977).
2. V. A. Anisimova, M. V. Levchenko, T. B. Korochina, et al., Patent France 2691462 (1995); *Bul.* 95 / 23, EP 0571253.

3. V. A. Anisimova, M. M. Osipova, T. A. Kuzmenko, et al., Patent France 2765223 (1998); *Bul.* 98 / 53.
4. В. А. Анисимова, М. М. Осипова, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(9), 11 – 16 (2002).
5. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, А. В. Степанов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(9), 23 – 26 (2006).
6. В. А. Анисимова, В. В. Пономарёв, А. П. Галенко-Ярошевский, Л. П. Дерлугов, Патент РФ 2233280 (2004); *Бюл. изобрет.*, № 21 (2004).
7. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Ю. В. Кошчиенко, А. Ф. Пожарский, А. с. СССР 952847 (1982); *Бюл. изобрет.* № 31, 126 (1982).
8. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(5), 27 – 33 (2006).
9. В. А. Анисимова, М. М. Осипова, *Тез. докл. межинститутского colloquium "Химия азотистых гетероциклов"*, Черногловка (1995), с. 54.
10. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Г. В. Ковалёв и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(10), 1212 – 1217 (1988).
11. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(5), 8 – 12 (2010).
12. М. Р. Сакаев, И. В. Миндукшев, Е. Е. Лесиовская и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(3), 65 – 69 (2000).
13. Э. Ф. Деркачев, И. В. Миндукшев, А. И. Кривченко, А. А. Крашенников, Патент РФ 2108579 (1998); *Бюл. изобрет.*, № 10(II), 298 (1998).
14. S. Yoshida, T. Watanabe, Y. Sato, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 3515 – 3523 (2007).
15. А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 41 – 44 (1968).
16. М. Б. Плотников, А. А. Колтунов, О. И. Алиев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(6), 54 – 55 (1996).
17. G. V. R. Born, *Nature*, **194**, 927 – 929 (1962).
18. G. Holland, D. Jaeger, R. Wagner, et al., *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 99 (1961).
19. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, О. В. Островский и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(12), 3 – 8 (2002).
20. А. А. Спасов, М. П. Самохина, Г. Л. Снигур и др., *Вестн. Волгоградского гос. мед. университета*, **1**(21), 79 – 82 (2007).

Поступила 25.02.11

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 10-ALKYLAMINOETHYL-2,3,4,10-TETRAHYDROPYRIMIDO[1,2-a]BENZIMIDAZOLES

V. A. Anisimova¹, I. E. Tolpygin¹, A. A. Spasov^{2,3,4}, D. S. Yakovlev^{2,4}, N. A. Kolobrodova⁴, N. A. Gurova², O. A. Salaznikova², L. V. Naumenko², V. A. Kosolapov^{2,3}, L. V. El'tsova^{2,3}, T. M. Mitina², M. P. Voronkova², and K. V. Lenskaya²

¹ Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia;

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

³ Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁴ Volgograd Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, Russia

The synthesis of 10-chloroethyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazole is described. The reaction of nucleophilic substitution of chlorine atoms for various amines has been studied. As a result, 10-alkylaminoethyl-substituted derivatives of this tricycle containing alkylamines and 4-substituted piperazines have been obtained. These compounds exhibit 5-HT₂ antagonist activity, platelet antiaggregant properties, and moderate P2Y₁-antagonist, antiarrhythmic and hypoglycemic action.

Key words: Synthesis, 2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazole, antiaggregant activity, antiarrhythmic action, 5-HT₂ antagonist activity, hypoglycemic properties, P2Y₁-antagonist action