

С. В. Никитин, Л. Д. Смирнов

СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ

(ОБЗОР)

Обобщены данные по методам синтеза, химическим и фармакологическим свойствам пиридо[1,2-*a*]пиримидинов.

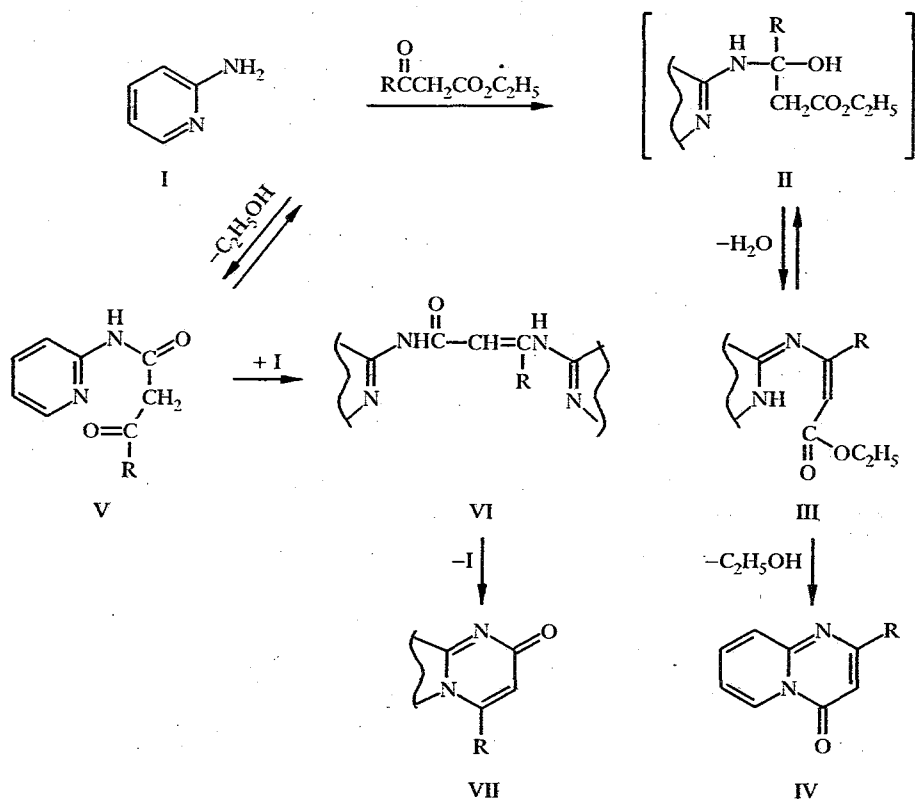
В последние годы получили большое развитие химия и фармакология пиридопиримидинов, проявляющих широкий спектр биологического действия.

Целью данного обзора является систематизация данных по методам синтеза пиридопиримидинов, анализ их фармакологических свойств и перспектив разработки лекарственных препаратов в указанном ряду соединений.

1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ

В основе построения пиридопиримидинового цикла лежат реакции конденсации 2-аминопиридина и его производных с различными ацилирующими и алкилирующими агентами.

Для создания нового ядра на основе амидинового фрагмента гетероцикла реагент должен иметь две электрофильные группировки, расстояние между которыми определяет размер образующегося цикла. Теоретически можно

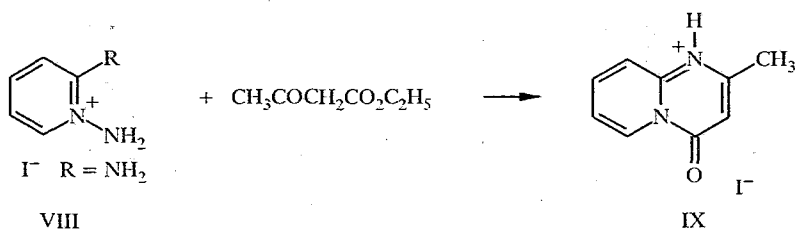


представить себе достаточно много таких агентов. Фактически же выбор оказывается значительно уже, потому что не любая пара функциональных групп совместима в одной молекуле. Пировиноградная или глиоксиловая кислоты в конденсациях рассматриваемого типа не исследовались. Напротив, β -оксокарбонные кислоты используются достаточно широко, их реакции с амином I приводят к пиридо[1,2-*a*]пиримидинам IV [1].

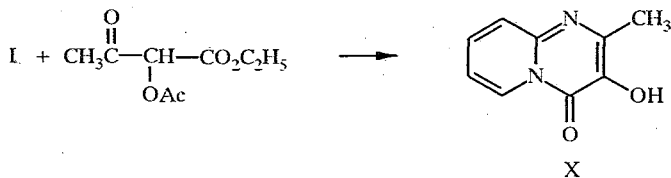
Полагают, что реакция начинается с атаки карбонильным атомом углерода атома азота аминогруппы с образованием аминокротоната III. Последующее замыкание цикла приводит к образованию пиридинового кольца с кетогруппой в α -положении к мостиковому атому азота. Реакции данного типа существенно зависят от условий проведения и не всегда протекать однозначно. Так, было показано [2], что при быстром нагревании амина с ацетоуксусным эфиром образуется ожидаемый продукт конденсации IV. Но при попытке провести эту реакцию в мягких условиях постадийно оказалось, что преимущественно образуется ацильное производное V, которое при нагревании присоединяет вторую молекулу амина I, превращаясь в соединение VI. Дальнейшее повышение температуры приводит к циклизации последнего в пиридопиримидон VII с отщеплением молекулы I. В свете современных представлений можно полагать, что и в этом случае происходит первоначальное образование аминокротоната типа III, который при медленном нагревании превращается в соединение V. Отмечено, что направление циклизации аминокротоната III определяется как стерическими факторами, так и относительной нуклеофильностью возможных центров атаки. В данную реакцию вводили различные кетозфиры, в том числе циклические. Варьируя размер цикла и его природу, можно получать разнообразные конденсированные системы, включающие пиридиновое кольцо [3].

Здесь же следует отметить работу авторов [4], которые расширили ассортимент применяемых кетозфиров. Так, исследуя реакцию 1,2-диаминопиридинийиодида (VIII) с ацетоуксусным эфиром, они получили 1,4-дигидро-2-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-1-йодид (IX), структуру которого легко установить, если обработать раствором гидроксида натрия, что приводит к получению известного соединения 4-метил-2Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она.

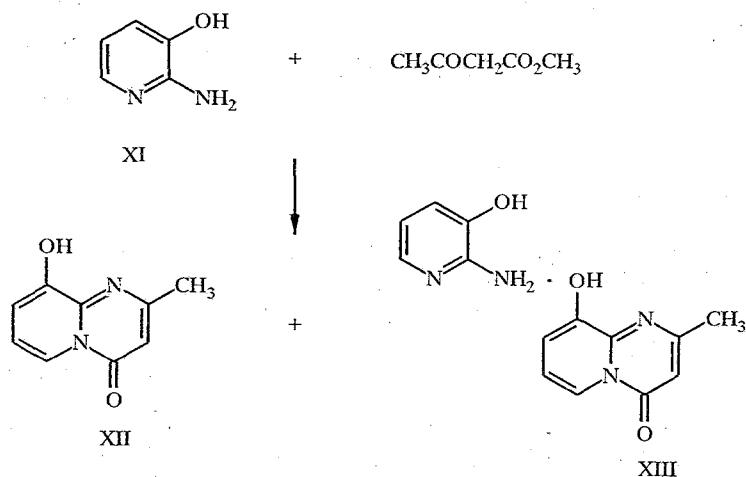
При взаимодействии 2-аминопиридина с этилтетролатом получают 4-метил-2Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-он.



При взаимодействии 2-аминопиридина с ацетоксиацетоуксусным эфиром в спирте с выходом около 50% получают 3-окси-2-метил-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он (X).

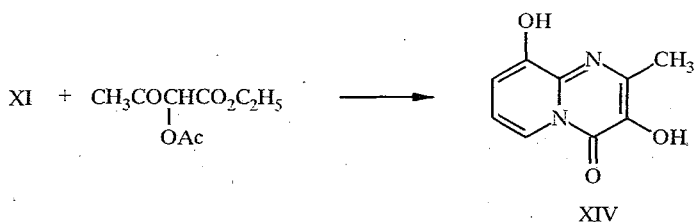


При реакции 2-амино-3-гидроксипиридина (XI) с ацетоуксусным эфиром или с β -аминокротонатом при температуре 140 °С образуется 2-метил-9-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (XII). При использовании в синтезе соединения XII в качестве растворителей диэтилбензола или *o*-ксилола отмечено, что реакция в *o*-ксилоле протекает гладко при более низкой температуре, в результате чего продукт реакции выделен более чистым без снижения выхода [5, 6]. При реакции соединения XI с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты получают смесь основания XII и его соли XIII [7].

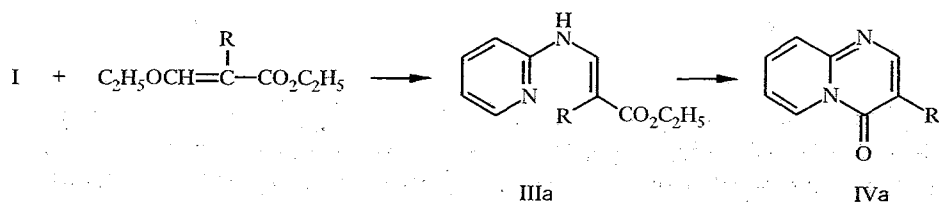


Применение вместо сложных эфиров соответствующих алифатических [8] или циклоалифатических нитрилов [9] позволяет вводить в образующийся пиримидиновый цикл аминогруппу. Реагенты этой группы широко используются в химии гетероциклических соединений.

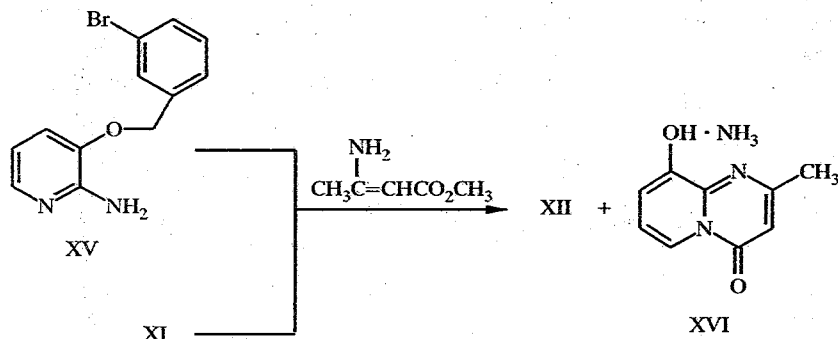
С целью разработки эффективных лигандов для хелатирования ионов железа, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами, по той же схеме синтезировано соединение XIV, содержащее две гидроксильные группы, аналогично 8-оксихинолину, одна из которых находится в *peri*-положении к атому азота цикла [5].



Непредельные ацилирующие реагенты теснейшим образом примыкают по характеру действия к рассмотренным выше. Так, реакция амина I с этоксиметиленмалоновым эфиром [10] приводит к продуктам конденсации типа IV. Направление присоединения агента было установлено [11] выделением промежуточного аминокротоната IIIa и его последующей циклизацией в лактам IVa.



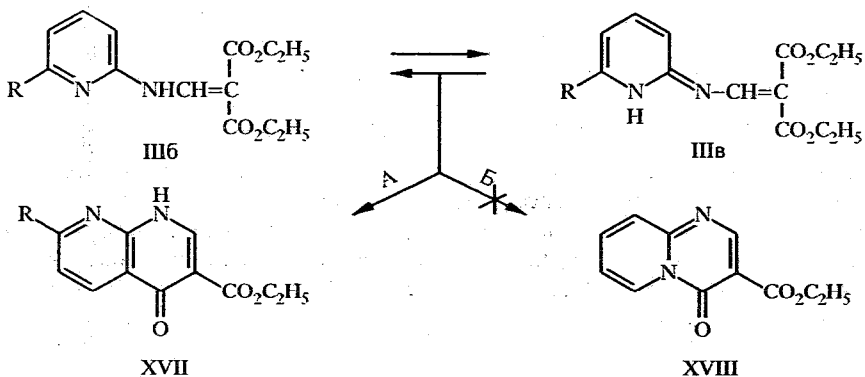
Нагреванием 2-амино-3-(*o*-бромбензилокси)пиридина (XV) [7] с β -аминокротонатом сначала при 160...180 °С, а затем при 200...220 °С [1] был получен 9-окси-2-метил-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримид-4-он в виде основания XII и аммонийной соли XVI.



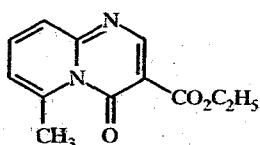
Эта циклизация сопровождается необычным отщеплением бензильного эфира. Неожиданно соединение XII оказалось сильной кислотой, которая способна образовывать устойчивые соли со слабыми основаниями, например с гидроксипиридином [4].

В случае замены одной из этоксильных групп реагента на нитрильную циклизация может протекать с участием как карбэтоксильной, так и нитрильной групп, что приводит к образованию двух продуктов реакции [10, 12]. Наряду с этим отмечена важная роль заместителей в пиридиновых ядрах [10]. Показано, что в реакции производных 2-аминопиридина, замещенных в положении 6, образуется только одно из двух возможных бициклических соединений (XVII или XVIII), а именно нафтиридиновое производное XVII.

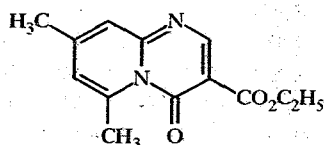
В случае 6-замещенных 2-аминопиридинов [13—17] конденсация с участием кольцевого атома азота не происходит в силу стерических препятствий. Однако при конденсации 3-, 4-, 5- и 6-метилпроизводных 2-аминопиридина с метилпропионатом впервые были получены пиридо-пиримидины из 6-замещенных 2-аминопиридинов, так как в этом случае отсутствуют стерические препятствия, мешающие протеканию реакции.



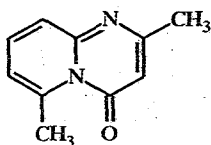
Применение ПФК для конденсации 2-аминопиридинов с β -кетоксидами, этоксиметиленмалоновым эфиром и малоновым эфиром позволило получить ряд производных пиридо-пиримидина, четыре из которых были замещены в положении 6 пиридинового ядра [18—20]:



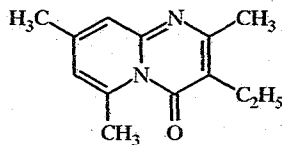
XIX



XX



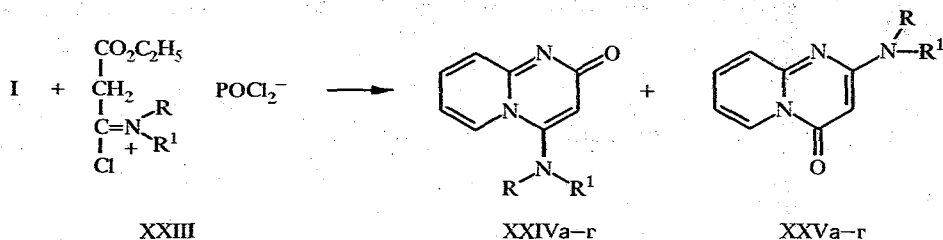
XXI



XXII

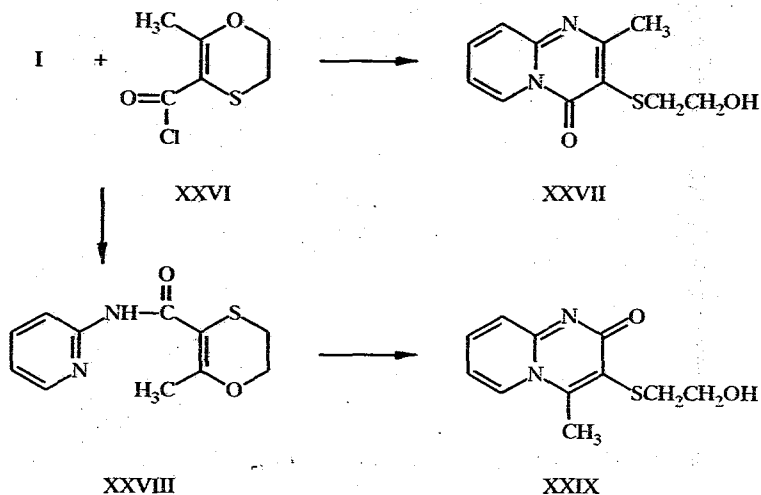
Возможность циклизации 6-метил-2-аминопиридина с этоксиметиленмалоновым эфиром была подтверждена и другими исследователями [21]. Однако они считают, что соединение XIX, полученное в работе [18], не соответствует описанной структуре. Аналогично реагируют β -хлор [22] и β -аминокротонный эфиры [23]. В последнем случае начальная стадия реакции (перезаминирование) должна быть обратимой, но выделение аммиака сдвигает равновесие в сторону образования продукта конденсации.

При взаимодействии 2-аминопиридина с хлориминиевым производным малонового эфира XXIII были получены N,N-дизамещенные 4-амино-2H-пиридо[1,2-a]пиримидон-2-оны XXIVa-г и изомерные 2-амино-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-оны XXVa-г [24].



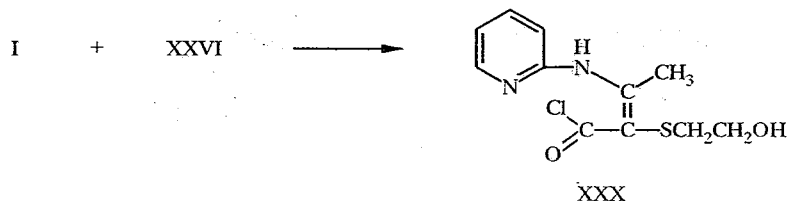
XXIV, XXV a R = C₂H₅, R¹ = CH₂Ph, б R = Ph, R¹ = C₄H₉, в R = R¹ = C₄H₉, г R + R¹ = -(CH₂)₅-

Интересным примером реакций рассматриваемого типа является взаимодействие аминокпиридина I с хлорангидридом XXVI, приводящее к образованию пиридопиримидина XXVII.



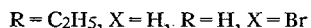
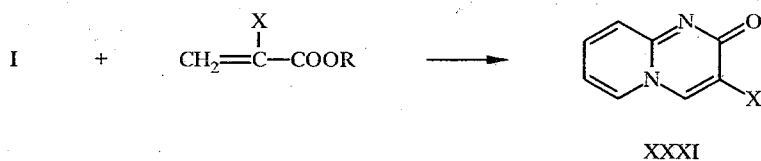
Однако исключить альтернативную структуру XXIX нельзя, тем более что из реакционной смеси было выделено соединение XXVII, циклизация которого приведет к соединению XXIX, но не к XXVI.

Показано [25], что хлорангидрид XXVI расщепляется при действии аминов по атому C(2) с образованием соединений XXX (56%) и XXVIII (4%).

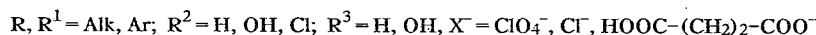
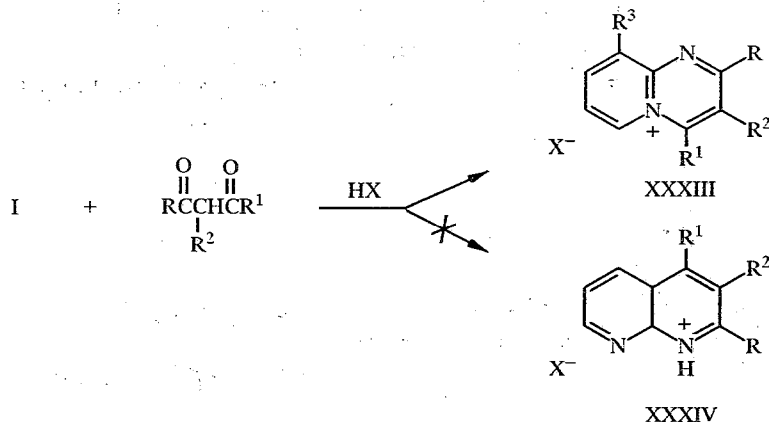


Циклизация соединения XXX приводит к образованию структуры XXVII, тогда как соединения XXVIII — к образованию изомера XXIX. Однако в случае 6-метил- или 4,6-диметил-2-аминопиридинов образуются исключительно производные XXX [25].

К этому же типу реагентов относятся производные акриловой и пропиоловой кислот, достаточно хорошо реагирующие в полярных средах. Активация карбоксильного атома углерода акриловой кислоты превращением ее в эфир или введением электроноакцепторного заместителя в α -положение делает этот атом углерода достаточно электрофильным для реакции с аминогруппой гетероцикла [26], при этом β -углеродный атом кислоты атакует циклический атом азота с образованием производных XXXI.

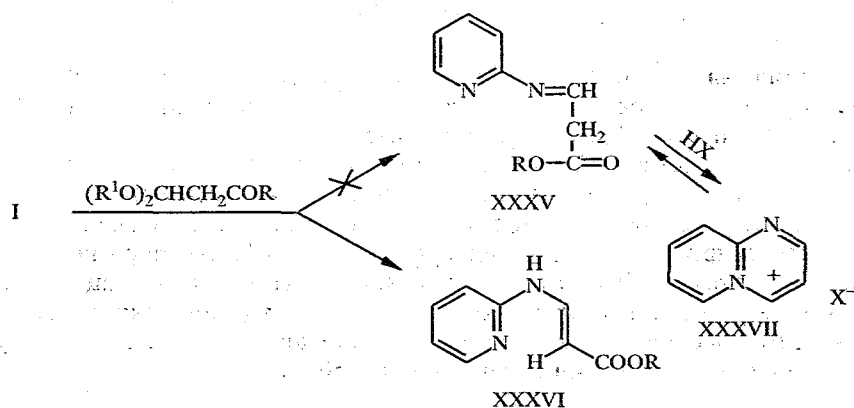


Сравнительно хорошо развиты методы создания пиридопиримидинового бицикла с использованием β -дикарбонильных соединений. Реакции с ними обычно приводят к образованию пиримидинового (структура XXXIII), но не нафтиридинового цикла XXXIV [34, 35, 36].



Установлено [30], что при взаимодействии ацетоуксусного эфира с перхлоратом 2-аминопиридина получают соединение XXXIII ($R^2 = R^3 = H$; $R^1 = R = Me$), а не пиридопиримидон. Это необычное поведение ацетоуксусного эфира, по-видимому, можно объяснить генерированием ацилирующего агента из β -кетоефира под действием перхлората с образованием С-ацетильного производного кетоефира и последующим кетонным расщеплением, дающим β -дикетон. Также известно, что при взаимодействии кетоефиров с замещенными аминами образуются енамины, дальнейшие превращения которых приводят к образованию β -дикетонов.

При взаимодействии амина I с β -кетоефалем первоначально образуется, как предполагалось [31], основание Шиффа XXXV. Позднее установили [32], что промежуточное соединение существует в енаминной форме XXXVI, однако это, естественно, не сказывается на структуре продукта циклизации XXXVII. Стадия циклизации является обратимой, при нуклеофильной атаке пиридинового кольца соединения XXXVII раскрывается.

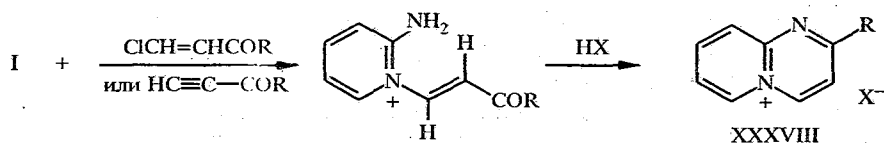


Бис(диэтилацеталь) малонового альдегида реагирует с аминотероциклами аналогично [33].

Установление строения продуктов конденсации с несимметричными β -дикарбонильными соединениями вызывает определенные трудности [34]. На основе многочисленных экспериментальных данных сформулирована следующая эмпирическая закономерность [35]: если реагент имеет алкильный и арильный заместители, то обычно в продукте конденсации алкильный заместитель оказывается в положении 2, а арильный — в положении 4. Это согласуется с полученными с помощью ядерного эффекта Оверхаузера экспериментальными данными для соединения XXXIII, где $R^1 = Ph$ [36].

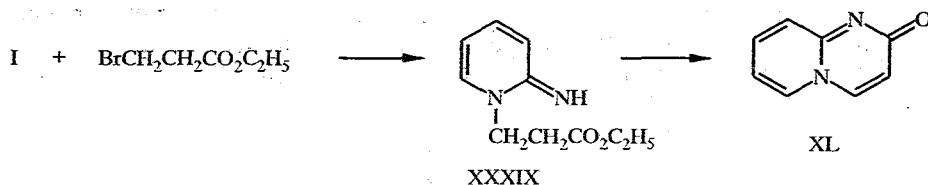
β -Хлорвинилкетоны целесообразно рассмотреть в данном разделе как активные агенты, обладающие «скрытой» карбонильной группой. Алкил- [37] и арил- β -хлорвинилкетоны [38] реагируют с амином I по рассмотренной выше схеме для β -дикетонов, давая соответствующие продукты конденсации типа XXXIII. Реакцию проводят, как правило, в присутствии сильных кислот, и промежуточные структуры не были зафиксированы. Наиболее легко в конденсацию вступают алифатические и циклоалифатические β -хлорвинилальдегиды [39].

α,β -Непредельные альдегиды и кетоны предпочтительно атакуют β -углеродным атомом циклический атом азота, как и производные непредельных кислот, рассматривавшиеся выше. Известно, что перхлорат амина I реагирует с ацетиленовыми кетонами, образуя соединения такого же строения, что и при реакции с соответствующими β -хлорвинилкетонами [40].



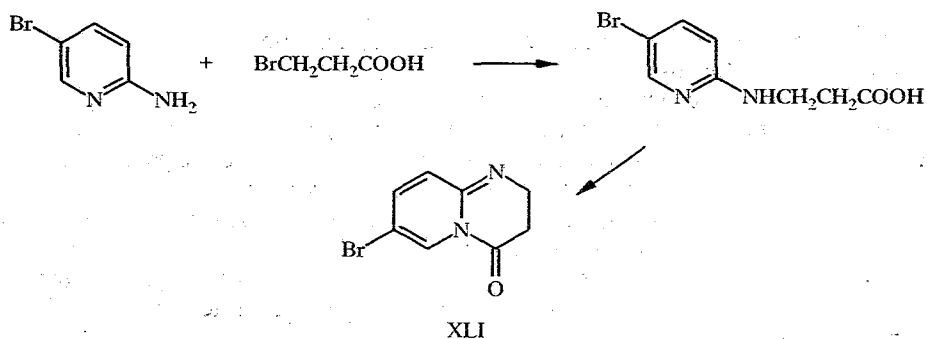
Для непредельных кетонов реакция имеет ряд исключений.

При алкилировании амина I производными β -галогенпропионовой кислоты [41] образуются, как правило, 2-оксопиридо[1,2-*a*]пиримидины.

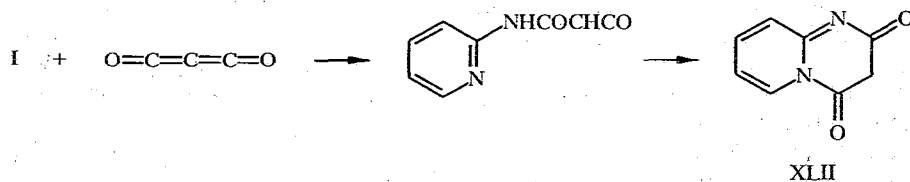


Реакция начинается с атаки кольцевого атома азота и приводит к образованию амидинового фрагмента с последующей циклизацией соединения XXXIX в пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-он (XL).

Наличие заместителей в гетероцикле существенно меняет нуклеофильность, а следовательно, и направление атаки реагента. Так, при взаимодействии 5-бром-2-аминопиридина с 3-бромпропионовой кислотой образуется гидробромид 2,3-дигидро-7-бромпиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она [41]. И в этом случае атом азота алкилируется, а не ацилируется. Аналогичный результат получают и при использовании активированных производных оксикислот, например β -пропиолактона [41], в этом случае реакция может осложняться перегруппировкой Димрота.



В заключение можно упомянуть недоокись углерода, легко замыкающую диоксипиридопиримидиновый бицикл [42].



В случае амина I выход продукта конденсации близок к количественному [42]. В целом реагенты этой группы изучены сравнительно мало. Они отличаются высокой реакционной способностью, что приводит к практически полному отсутствию избирательности.

2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ

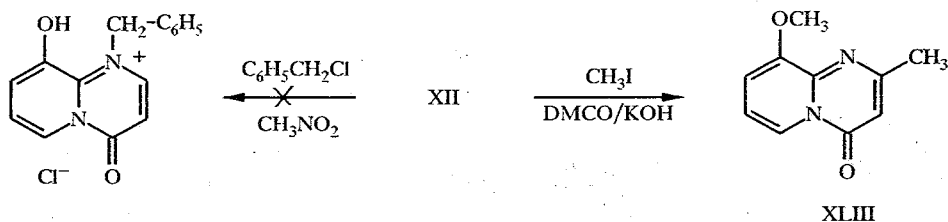
2.1. O- и N-алкилирование

С целью расширения возможностей синтеза производных пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов были разработаны условия проведения реакций алкилирования и аралкилирования, в результате получен ряд новых 9-алкоксипроизводных пиридопиримидина [43].

Оказалось, что в то время как OH-пиридопиримидин-4-оны растворимы во многих органических соединениях, их 9-алкоксиды не растворимы даже в ДМСО и ДМФА при кипячении, и эти соли практически не реагируют с алкилирующими или аралкилирующими агентами.

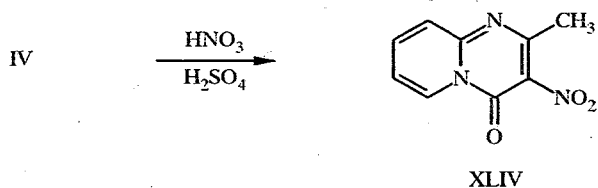
9-Окси-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин (XII) удалось проалкилировать при длительном нагревании с избытком йодистого метила в ДМСО в присутствии КОН. На основании данных ПМР и масс-спектров установлено, что при этом образуется продукт O-метилирования XLIII.

Аналогичные результаты были получены и при метилировании соединения XII в присутствии гидроксида натрия. Попытки получить продукт N-алкилирования при длительном нагревании пиридопиримидина XII с бензилхлоридом в нитрометане не увенчались успехом, из реакционной массы было выделено исходное соединение XII.

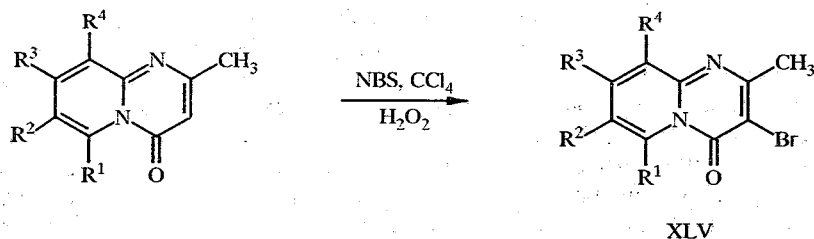


2.2. Реакции электрофильного замещения

Пиридо[1,2-*a*]пиримидины способны к реакциям электрофильного замещения, особенно при наличии гидроксигруппы в цикле. Так, впервые было показано [3], что нитрование 4-метил-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидина (IV) идет в положении 3.



Здесь также можно упомянуть о бромировании пиридопиримидина N-бромсукцинимидом (NBS) [44], в результате которого получен 3-бромзамещенный пиридопиримидин XLV.

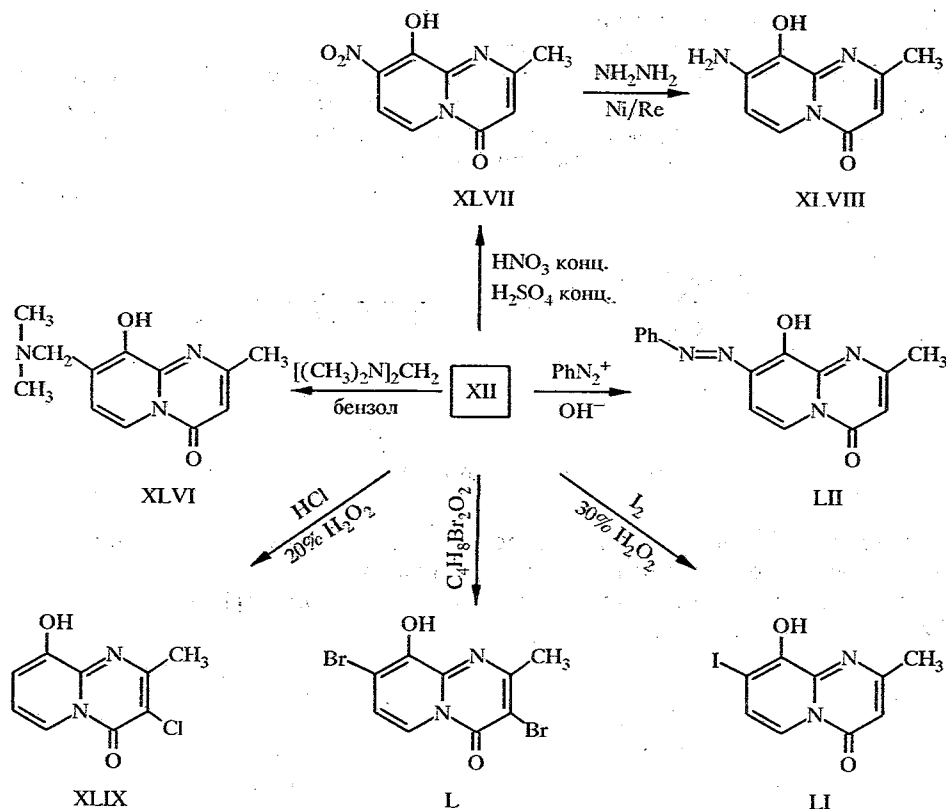


a R¹=R²=R³=R⁴=H; б R¹=R²=R³=H, R⁴=CH₃; в R¹=R²=R⁴=H, R³=CH₃; г R²=R³=R⁴=H, R¹=CH₃

Введение оксигруппы в положение 9 пиридопиримидина значительно повышает реакционную способность гетероцикла и делает возможным проведение реакций аминотилирования и азосочетания наряду с нитрованием и галоидированием.

Для синтеза 8-диметиламиноэтилпроизводного XLVI в качестве аминотилирующего агента использовали N,N,N,N-тетраметилэтилендиамин [45]. При нагревании его с соединением XII в бензоле было получено только монозамещенное в положении 8 основание Манниха XLVI.

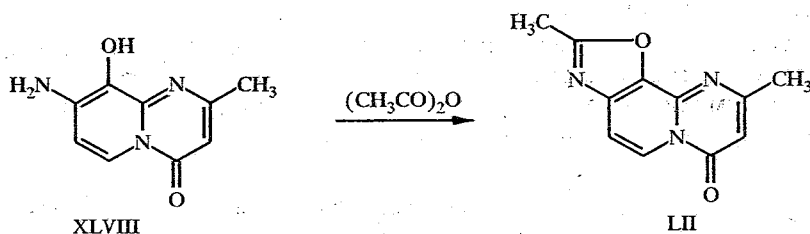
При нитровании соединения XII смесью конц. HNO₃ и H₂SO₄ [46], которое протекает, по-видимому, при участии протонированной формы, отмечено образование нитропроизводного XLVII, следов динитропроизводного обнаружено не было. Восстановление этого нитросоединения приводит к 8-амино-9-оксипиридопиримидин-4-ону (XLVIII), что подтверждает течение нитрования по положению 8.



В отличие от реакций аминотилирования и нитрования, при хлорировании пиридопиримидина XII замещение идет по положению 3 пиримидинового цикла с образованием монохлорпроизводного XLIX. Бромирование соединения XII диоксандибромидом в уксусной кислоте приводит к дибромпроизводному L. Попытки получить монобромзамещенный пиридопиримидин при взаимодействии XII с диоксандибромидом или с бромом в уксусной кислоте не увенчались успехом. При реакции пиридопиримидина XII со спиртовым раствором йода в присутствии перекиси водорода происходит замещение по положению 8 бицикла с образованием моноиодпроизводного LI. Таким образом, галоидирование соединения XII в зависимости от условий реакции протекает неоднозначно.

Азосочетание соединения XII проводят в щелочных условиях по методу, описанному в работе [47]. Полученное азосоединение LII было восстановлено до 8-аминопроизводного XLVIII, строение которого установ-

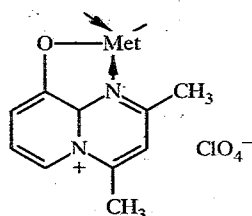
лено с помощью спектроскопии ПМР. Для подтверждения строения соединения XLVIII была также проведена конденсация с уксусным ангидридом, в результате которой получено новое соединение с оксазольным циклом LI.



Таким образом, можно сказать, что наиболее предпочтительным положением для реакции электрофильного замещения у пиридопиримидина является положение 8, что обусловлено, по-видимому, прежде всего наличием оксигруппы в положении 9 бицикла [43].

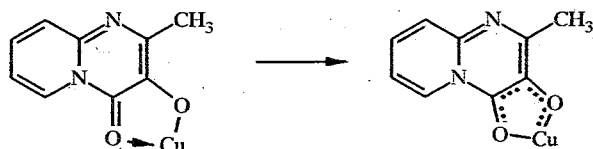
2.3. Хелатирующие свойства пиридопиримидинов

Гидроксипроизводные пиридопиримидинов подобно 8-оксихинолину и 3-окси-4-пиридонам могут образовывать устойчивые металлокомплексы с различными переходными металлами, и в частности с медью и железом. В данном аспекте подробно изучены комплексообразующие свойства 9- и 3-гидроксипиридо[1,2-а]пиримидинов. Был получен ряд комплексов железа (II), кобальта (II), никеля (II), меди (II), цинка (II), палладия (II), кадмия (II), свинца (II) с 2,4-диметил-9-гидроксипиридо[1,2-а]пиримидиний перхлоратом (XXXIII) и меди (II) с 2-метил-3-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-онам (XL). В комплексах с соединением XII лиганд входит в состав комплекса в депротонированной форме, при этом связь с металлами осуществляется через атом кислорода гидроксильной группы и атом азота гетероцикла:



Металлокомплекс соединения X с медью (II) имеет характерную особенность, заключающуюся в образовании металлохелатной связи высокой степени ковалентности.

В области валентных колебаний карбонильной группы в ИК спектре комплекса по сравнению со спектром свободного соединения X полос не наблюдается. Это можно объяснить выравниванием связей C=O и C—O⁻ при образовании хелата типа:

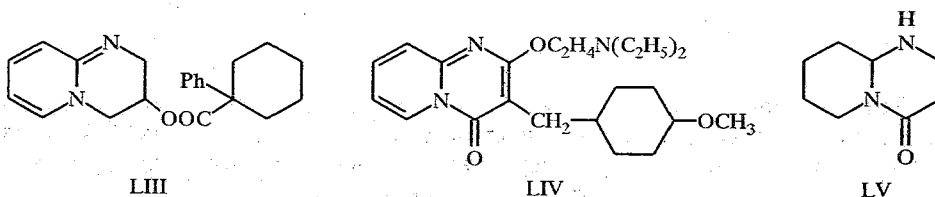


Способность соединения ряда β -гидроксипроизводных пиридо[1,2-а]пиримидинов образовывать комплексы металлов может быть использована как в аналитической химии, так и в медицине [48, 49].

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Исследование фармакологии пиридо[1,2-*a*]пиримидинов началось с середины 60-х годов, когда появилось сообщение о наличии слабых антиспазмолитических и антигистаминных свойств у пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов LIII и LIV [50, 51].

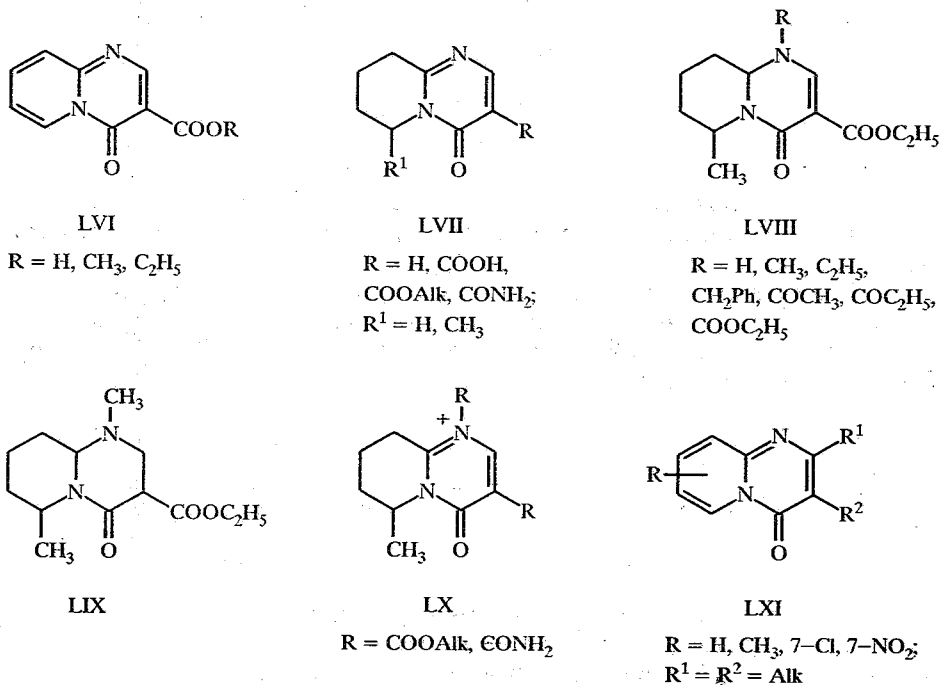
С тех пор многие фармацевтические фирмы исследовали фармакологическую активность различных типов соединений, содержащих пиридо[1,2-*a*]пиримидиновую систему и, в первую очередь, производные 4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она LV.



Исследованные пиридопиримидины обладали разнообразными видами фармакологической активности, основными из которых являлись следующие.

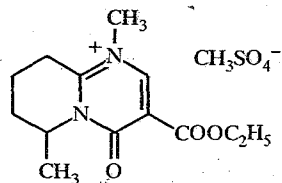
3.1. Анальгетическая активность

При исследовании анальгетических свойств 4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов LVI—LVII [52, 53] было показано, что наиболее перспективным является соединение LVI ($R = C_2H_5$), однако оно не нашло практического применения из-за легкости раскрытия цикла в водных растворах [54]. Стабильность пиридопиримидинового кольца соединений LVI увеличивается при аннелировании с гидрированным пиридиновым кольцом (соединения LVII—LIX), однако при этом анальгетическая активность уменьшается. Неожиданно оказалось, что кватернизованные производные тетрагидропиридопиримидинов LX обладают более выраженным анальгетическим эффектом, чем их ненасыщенные аналоги LVI [52, 53].



При дальнейшем изучении было отобрано наиболее активное соединение LXII, которое получило название римазолиум [55].

Замена карбоксильной группы на алкильную приводит к повышению стабильности бициклов LVI [56] при сохранении аналгетической активности у производных LXI. Следует отметить, что спектр аналгетической активности пиридопиримидонов LVI, LVII, LXI отличается [57, 58] у слабых и сильных аналгетиков.



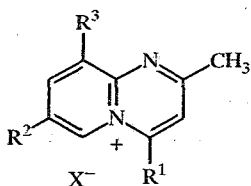
Rimazolium
LXII

В то время как слабые аналгетика не активны в тесте tail-flick, пиридо[1,2-а]пиримидиноны проявляют выраженную активность [57—60].

Дальнейшие исследования показали, что при введении заместителя в положение 9 в тетрагидропиримидинонах LVIII аналгетические свойства и другое воздействие на ЦНС полностью теряются, однако эти производные обладают другими важными видами фармакологической активности [54, 61, 62].

3.2. Нейропсихотропная активность

Производные пиридо[1,2-а]пиримидинов, имеющие как третичный, так и четвертичный мостиковый атом азота (LXIII, LXIV), обладают высокой психотропной активностью [63, 64].

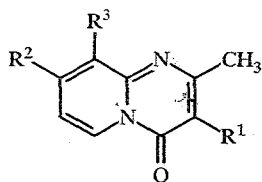


LXIII

$R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5;$

$R^2 = \text{H}, \text{CH}_3;$

$R^3 = \text{H}, \text{OH}$



LXIV

$R^1 = \text{H}, \text{OH}; R^2 = \text{H}, \text{CH}_2\text{N}$ (piperidine ring)

CH_2N (piperidine ring), N-CH_3 , CH_2N (piperidine ring), $\text{N-(CH}_2)_2\text{-OH};$

$R^3 = \text{H}, \text{OH}$

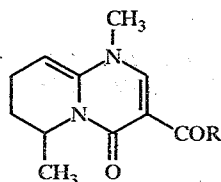
По качественной направленности психотропного действия, определяемого по поведенческим тестам, эти соединения делятся на две группы. В первой группе преобладают соединения, оказывающие активирующее действие. Все соединения этой группы, содержащей четвертичный мостиковый атом азота, в равной степени сокращали период иммобилизации, принудительно плавающих мышей, увеличивали двигательную активность, исследовательско-поисковое поведение в открытом поле и ослабляли седативное действие гексаналя. Нейрохимический скрининг выявил наличие

достоверного ослабления эффекта экзогенно введенного 5-гидрокситриптофана, определяемого по тесту «встряхивания» и в разной степени выраженного в тест-воздействии апоморфина и фенамина [65—67].

Во второй группе соединений, содержащих третичный мостиковый атом азота, преимущественно наблюдалось депримирующее действие: период иммобилизации по плавательному тесту возрастал, снижалась общая двигательная и горизонтальная активность в открытом поле, увеличивалась продолжительность гексеналового сна. Соединения этой группы также обладали антисеротониновым действием, однако характер влияния на поведенческие эффекты, вызванные введением фенамина и, особенно, амфетамина, был противоположным характеру влияния соединений первой группы [65].

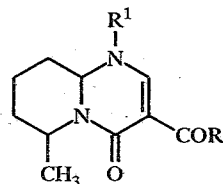
3.3. Цитопротекторная активность

При исследовании цитопротекторной активности различных тетрагидро и гексагидропиридо [1,2-*a*]пиримидинов LX, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII [68—72] обнаружено, что эти соединения предотвращают повреждения слизистой желудка, вызываемые введением подкисленного этанола. Они также препятствуют образованию как язвы желудка, так и язвы кишечника при приеме индометацина и ацетилсалициловой кислоты. Отмечена выраженная цитопротекторная активность у *N*-изопропил-6-метил-4-оксо-4H-пиридо [1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамид (LXVII) и этилового эфира 4-оксо-9-(тиазолидин-3-ил-карбонилтио)-4H-пиридо [1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (LXVIII) [73].



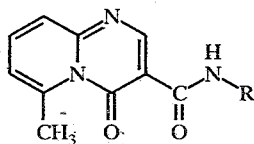
LXV

R = OH, NH₂, NHCH₃, NH-Bu-4,
NH(CH₂)₂CHPh₂, NHPh



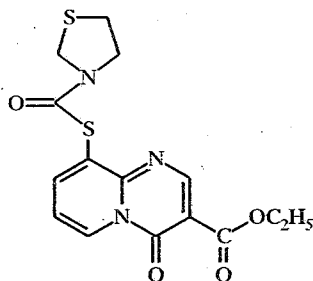
LXVI

R = OH, OC₂H₅, NH₂;
R¹ = H, CH₃, C₂H₅, COCH₃



LXVII

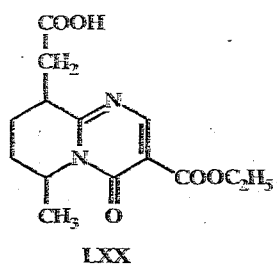
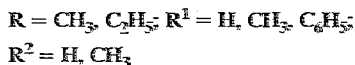
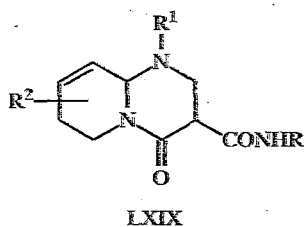
R = H, CH₃, C(CH₃)₂, C₂H₅;
R¹ = CH(CH₃)₂



LXVIII

3.4. Тромболитическая активность

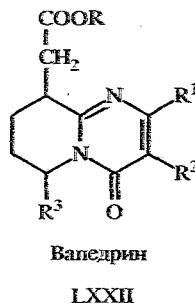
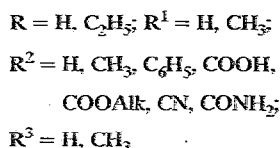
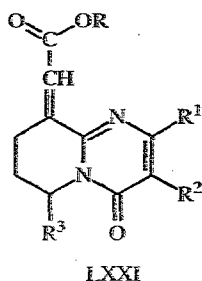
Показано, что ряд тетрагидропиридо [1,2-*a*]пиримидинов тормозит агрегацию тромбоцитов [74]. Наиболее активными оказались соединения LXIX, LXX, имеющие в положении 3 бицикла карбамидную группу.



Соединение LXX в концентрации 10^{-3} ... 10^{-4} моль/л полностью ингибирует агрегацию, вызванную введением АДФ или адреналином, в то время как соединение LXIX (R = Me; R¹ = H; R² = Me) в концентрации 10^{-6} моль/л подавляет лишь на 50% агрегацию, вызванную адреналином [74].

3.5. Противоатеросклеротическая активность

Можно однозначно утверждать, что соединения ряда пиридо[1,2-*a*]пиримидинов представляют перспективный класс антиатеросклеротических веществ. Так, проведенные исследования некоторых соединений данного класса LXXI, LXXII выявили их высокую антиатерогенную активность [54, 61]. В опытах на кроликах они уменьшали размер, число и жесткость бляшек, образовавшихся в различных артериях [75]. При изучении механизма их действия было установлено, что данные соединения снижают активность лизосомальных ферментов, β -глобулины, β -галактозидазы, N-ацетил- β -глюкозаминидазы и кислой фосфатазы в клетках аорты и печени почти до нормальных объемов [76—79].



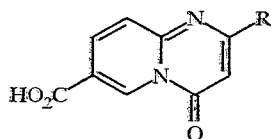
Дальнейшие исследования выявили, что соединение LXXII значительно сокращает отложение холестерина на стенках аорты у кроликов, получавших атерогенную диету [80]. Валпедрин показан при атеросклеротических поражениях сосудов и характеризуется также антиангинальной активностью.

3.6. Противоаллергическая активность

Соединения типа LXXII в тесте пассивной кожной анафилаксии на крысах были или неактивны или показывали слабую активность [81, 82], тогда как 2-стирилпроизводные пиридопиримидин-7-карбоновой кислоты LXXIV показали хорошую антиаллергическую активность при внутрибрюшинном и энтеральном введении [83].

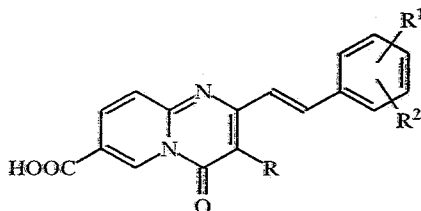
Производное LXXV при введении внутрибрюшинно было в три раза активнее, чем хромогликат натрия в тесте пассивной кожной анафилаксии.

Показано, что при введении различных заместителей в положение 9 пиридопиримидинового цикла антиаллергическая активность пиридо-[1,2-а]пиримидинов не изменяется [62, 84—86].



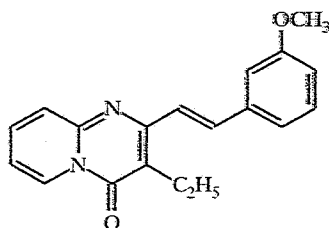
LXXIII

R = CH₃; OH



LXXIV

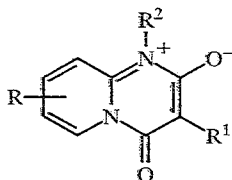
R = C₂H₅; R¹ = H, CH₃, OCH₃, OC₂H₅;
R² = H, CH₃



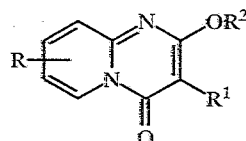
LXXV

3.7. Противовоспалительная активность

Различные производные пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она LVIII, LXI, LXXVI и LXXVII проявляют противовоспалительные свойства [87—92].



LXXVI



LXXVII

Отмечено, что наибольшую противоотечную активность они обнаруживают в первой фазе (высвобождение гистамина и серотонина) вызванного карагенином воспаления, в то время как противовоспалительная активность морфина проявляется только во второй фазе (высвобождение брадикинина), индометацина — только в третьей стадии воспаления. Соединение LXII не оказывает влияния на супероксиданион и уровень свободных радикалов при воспалении, а только незначительно снижает хемолуминесценцию лейкоцитов. В дополнение можно указать на то, что

пиридопиримидины, например LXII, препятствуют образованию язв, вызванных приемом противовоспалительных лекарств.

Таким образом, представленные данные о фармакологической активности производных пиридо[1,2-а]пиримидинов свидетельствуют о перспективности поиска лекарственных препаратов в указанном ряду соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antaki H., Petrov W. // J. Chem. Soc. — 1951. — N 2. — P. 551.
2. Хитрик С. Н. // ЖОХ. — 1939. — Т. 9. — С. 1109.
3. De Gat A., Van Dormall A. // Bull. soc. chim. Belg. — 1950. — Vol. 59. — P. 573.
4. Potts K. T., Dugas R., Sutapenieni // J. Heterocycl. Chem. — 1973. — Vol. 10. — P. 821.
5. Никитин С. В., Смирнов Л. Д. // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии дикарбонильных соединений. — Рига, 1991. — С. 86.
6. Чернышев А. И., Смирнов Л. Д., Никитин С. В., Сорокин А. А. // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. — Черногловка, 1991. — С. 63.
7. Yale H. Z., Sheehan J. T. // J. Heterocycl. Chem. — 1973. — Vol. 10. — P. 143.
8. Lalezari I., Levy Y. // J. Heterocycl. Chem. — 1974. — Vol. 11. — P. 327.
9. Pat. 2553500 / Hatsh H. C. // C. A. — 1951. — Vol. 45. — 9410.
10. Lappin G. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1948. — Vol. 70. — P. 3348.
11. Hawes E. M., Gotecki D. K. // J. Heterocycl. Chem. — 1979. — Vol. 11. — P. 151.
12. Chow A. W., Takai D. R., Trotter B. R., Hall B. M., Hoover T. R. F. // J. Heterocycl. Chem. — 1973. — Vol. 10. — P. 71.
13. Lappin G. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1949. — Vol. 71. — P. 3258.
14. Lappin G. R., Petersen Q. R., Wheeler C. E. // J. Org. Chem. — 1950. — Vol. 15. — P. 377.
15. Lappin G. R. // J. Org. Chem. — 1958. — Vol. 23. — P. 1358.
16. Lappin G. R. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 2350.
17. Lappin G. R. // Org. Chem. Bull. — 1961. — Vol. 33. — P. 1.
18. Shur M., Israelstam S. S. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 3015.
19. Stankun B., Israelstam S. S. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 3191.
20. Maleams A. K., Israelstam S. S. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 3548.
21. Meszaros Z., Knoll F., Szentniklosi P., David A., Horvath G., Hermecz I. // Arzneim.-Forsch. — 1972. — N 22. — S. 815.
22. Birr E. J., Walter W. // Chem. Ber. — 1953. — Bd 86. — S. 1401.
23. Yale Harry L., Toeplitz B., Gougoutas J. Z., Monidor P. // J. Heterocycl. Chem. — 1973. — Vol. 10. — P. 123.
24. Di Braccio M., Rome G., Mazzei M., Balbi A. // Il Farmaco. — 1988. — Vol. 43. — P. 705.
25. Pierce J. B. // Can. J. Chem. — 1973. — N 51. — P. 2650.
26. Чичибабин А. Е. // ЖРФХО. — 1918. — Т. 50. — С. 522.
27. А. с. 350793 / Чуйзук В. А. // РЖХ. — 1973. — 13Ж307.
28. Sawyer F. R. H., Wibberley D. G. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1973. — N 11. — P. 1138.
29. Леон Паломни И. И., Зайцев Б. Е., Гашиев С. Б., Никитин С. В., Смирнов Л. Д., Ковальчукова О. В. // ХГС. — 1991. — № 10. — С. 1381.
30. Гашиев С. Б., Никитин С. В., Смирнов Л. Д. // ХГС. — 1988. — № 9. — С. 1288.
31. Несмеянов А. Н., Рыбинская И. И., Бельский Н. К. // ДАН. — 1957. — Т. 113. — С. 343.
32. Fescher C. W., Schneider P. // J. pract. Chim. — 1974. — Bd 317. — S. 469.
33. Tamura S., Ono M. // Chem. Pharm. Bull. — 1978. — N 7. — P. 247.
34. Allen C. F. H., Veilfus H. R., Burnen D. M. // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 796.
35. Reed N., Köcher E.-U. // Ann. — 1961. — Bd 647. — S. 116.
36. Никитин С. В. Автореф. дисс.... канд. хим. наук. — М., 1991.
37. Несмеянов А. Н., Рыбинская И. И. // ДАН. — 1958. — Т. 118. — С. 297.
38. Несмеянов А. Н., Рыбинская И. И. // ДАН. — 1959. — Т. 125. — С. 97.
39. Чуйзук В. А., Оксанич В. В. // ХГС. — 1973. — № 2. — С. 242.
40. Ficher G. H. // J. Pract. Chem. — 1974. — Bd 316. — S. 474.
41. Hard C. D., Hayao S. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 117.
42. Дашкевич Л. Б. // Сб. трудов Ленингр. химико-фармацевт. ин-та. — Л., 1962. — Вып. 2. — С. 94.
43. Смирнов Л. Д., Никитин С. В., Чернышев А. И., Сорокин А. А., Лезина В. П., Забродная В. Г., Каганский М. М. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1660.
44. Satti N. K., Knajuric R. K., Suri O. P. // Indian J. Chem. B. — 1984. — 23B (II). — P. 117.
45. Смирнов Л. Д., Кузнецов Ю. В., Столярова Л. Г., Лезина В. П. // Изв. АН СССР, сер. хим. — 1985. — № 8. — С. 1855.
46. Вейганд-Хильгеттаг // Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — С. 944.
47. Кузнецов Ю. В., Столярова Л. Г., Лезина В. П., Смирнов Л. Д. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1990. — № 3. — С. 662.

48. Золотов Н. Н., Залилов К. Ю., Никитин С. В., Гаев С. Б., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. // ЖАХ. — 1990. — Т. 45. — С. 502.
49. Леон Паламино М. И., Зайцев Б. Е., Гридасова Р. К., Гаев С. Б., Долганов В. А., Никитин С. В., Смирнов Л. Д. // ЖНХ. — 1990. — Т. 35. — С. 2024.
50. Tilford Ch. H., Van Campen M. G., Sheiton Jt. // J. Amer. Chem. Soc. — 1947. — Vol. 69. — P. 2962.
51. Pruss I. R., Hidalgo J. // J. Pharm. Sci. — 1965. — Vol. 54. — P. 888.
52. Knoll J., Mészáros Z., Szentmiklósi P., Fürst Zs. // Orvostudomány. — 1969. — Vol. 20. — P. 361.
53. Knoll J., Mészáros Z., Szentmiklósi P., Fürst Zs. // Arzneim.-Forsch. — 1971. — Bd 21. — S. 717.
54. Mészáros Z. // Kem. közl. — 1978. — Vol. 50. — P. 173.
55. Nagy J. // Ther. Hung. — 1979. — Vol. 27. — P. 47.
56. Fulóp F., Hermecz I., Mészáros Z., Dombi Gy., Bernath G. // J. Heterocycl. Chem. — 1972. — Vol. 16. — P. 457.
57. Knoll J. // Orvostud. Aktual. Probl. — 1975. — P. 129.
58. Knoll J. // Congr. Hung. Pharmacol. Soc. — 1974. — Vol. 2(1). — P. 3.
59. Knoll J., Fürst Zs., Mészáros Z. // Orvostudomány. — 1969. — Vol. 20. — P. 371.
60. Knoll J., Fürst Zs., Mészáros Z. // Arzneim.-Forsch. — 1971. — Bd 21. — S. 719.
61. Hermecz I., Mészáros Z., Vasvári-Debreczy L., Horváth A. // Arzneim.-Forsch. — 1979. — Bd 29. — S. 1833.
62. Hermecz I., Breining T., Mészáros Z., Horváth A., Vasvári-Debreczy L., Dessy F., Devos C., Rodriguez L. // J. Med. Chem. — 1982. — Vol. 25. — P. 1140.
63. Гочмурадов А. Г., Никитин С. В., Козловская М. М. // Поиск новых лекарственных средств и их использование в клинике. Тез. докл. — Чита, 1990. — С. 148.
64. Гочмурадов А. Г., Никитин С. В., Козловская М. М. // Поиск новых лекарственных средств и их использование в клинике. Тез. докл. — Чита, 1990. — С. 172.
65. Никитин С. В., Козловская М. М., Гочмурадов А. Г., Минеева М. Ф., Смирнов Л. Д. // Создание лекарственных средств. Тез. докл. — Москва, 1992. — С. 142.
66. Вальдман А. В., Смирнов Л. Д., Козловская М. М., Никитин С. В., Гочмурадов А. Г., Минеева М. Ф., Шелатов А. Ю., Бойков С. С. Заявка на авт. свидетельство 4882660/04 с решением о выдаче от 12.04.91.
67. Гочмурадов А. Г., Бойко С. С., Жердев В. П., Козловская М. М., Отабекова С. Г., Никитин С. В. // Тез. докл. III Всесоюз. конф. по фармакологии. — Москва, 1991. — С. 72.
68. Gyires K., Fürst Zs., Miklya I., Budavari I., Knoll J. // Drugs Exptl. Clin. Res. — 1985. — Vol. 11. — P. 493.
69. Gyires K., Hermecz I., Knoll J. // Adv. Pharm. Rec. Pract. — 1987. — Vol. 11. — P. 93.
70. Gyires K., Hermecz I., Knoll J. // New Pharm. Ulc. Decease. — 1987. — Vol. 7. — P. 102.
71. Knoll J., Gyires K., Hermecz I. // Drugs Exptl. Clin. Res. — 1987. — Vol. 13. — P. 253.
72. Hermecz I. // Ann. Drug Data Rep. — 1991. — N 1 — P. 54.
73. Matsutani S., Mizushima X. // Ann. Drug Data Rep. — 1990. — N 1. — P. 55.
74. Bédi J., Blaskó G., Pálos Z. A. // Arzneim.-Forsch. — 1979. — Bd 29. — S. 1405.
75. Sebestyen Gy., Mészáros Z., Hermecz I., Virag S. // 4th Ins. Symp. Atheros. Pr. — 1976. — 52.
76. Ecsedi G., Hermecz I., Virag S. // Magy kém. Lapja. — 1978. — Vol. 33. — P. 545.
77. Ecsedi G., Hermecz I., Virag S. // Acta Pharm. Hung. Suppl. — 1978. — Vol. 48. — P. 40.
78. Ecsedi G., Virag S., Hidvégi J. // Atherosclerosis (Shannon). — 1981. — Vol. 39. — P. 183.
79. Virag S., Ecsedi G., Hidvégi E. // Orvostud. Aktual. Probl. — 1985. — Vol. 50. — P. 25.
80. Virag S., Sebestien Gy., Kovacs M., Kapp P. // Acta Morphol. Acad. Sci. Hung. — 1979. — Vol. 27. — P. 37.
81. Swender C. F., Sunday B. R., Herzig D. J. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 144.
82. Sweder C. F., Sunday B. R., Victoria V. L. // J. Med. Chem. — 1982. — Vol. 25. — P. 742.
83. Doria G., Passaroti C., Magrini R., Forgione A., Sberze P., Tribolla M., Corno M. L., Gruzolla G., Cadelli G. // Eur. J. Med. Chem. -Chemther. — 1983. — Vol. 18. — P. 227.
84. Hermecz I., Breining T., Mészáros Z., Kokosi J., Mészáros L., Dessy F., Devos C. // J. Med. Chem. — 1983. — Vol. 27. — P. 1126.
85. Hermecz I., Breining T., Vasvári-Debreczy L., Horváth A., Mészáros Z., Bitter I., Devos C., Rodriguez L. // J. Med. Chem. — 1983. — Vol. 26. — P. 1494.
86. Hermecz I., Horváth A., Mészáros Z., Devos C., Rodriguez L. // J. Med. Chem. — 1984. — Vol. 27. — P. 1253.
87. Gyires K. // Kisérl Orvostud. — 1980. — Vol. 32. — P. 449.
88. Knoll J., Fürst Zs., Mészáros Z. // Orvostudomány. — 1969. — Vol. 20. — P. 397.
89. Knoll J., Fürst Zs., Mészáros Z. // Arzneim.-Forsch. — 1971. — Bd 21. — S. 727.
90. Knoll J., Gyires K., Mészáros Z. // Arzneim.-Forsch. — 1979. — Bd 29. — S. 766.
91. Gyires K., Knoll J. // Adv. Pharmacol. Res. Pract., Proc. Congr. Hung. Pharmacol. Soc. 3-rd. — 1979. — Vol. 5. — P. 227.
92. Urban R., Grosjean M., Wolf A. // Helv. Chim. Acta. — 1970. — Bd 53. — S. 905.