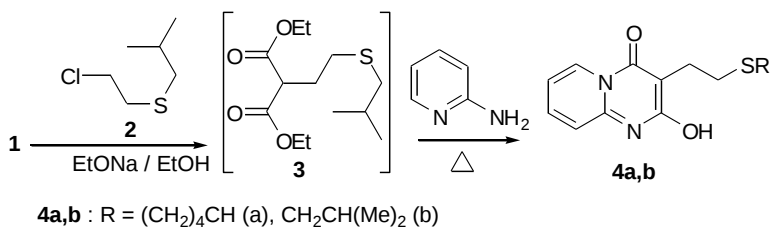


НОВЫЕ СИЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ – 3-(2-ЦИКЛОПЕНТИЛ- И ИЗОБУТИЛСУЛЬФАНИЛЭТИЛ)ПИРИДО [1,2-а]ПИРИМИДИНЫ

Ранее нами были синтезированы пиримидины с 2-алкилсульфанил-этильными заместителями в положении 5-кольца и 2-гидрокси-3-(2-циклопентилсульфанилэтил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он в качестве соединений с потенциальными антибактериальными свойствами [1,2].

В настоящей работе установлено, что описанный замещенный 3-(2-циклопентилсульфанилэтил)пиридо[1,2-а]пиримидин и синтезированный нами новый 3-(2-изобутилсульфанилэтил)пиридо[1,2-а]пиримидин являются новыми сильными ингибиторами фермента моноаминоксидазы. Синтез осуществлен по схеме:



Алкилированием малонового эфира **1** 1-хлор-2-изобутилсульфанил-этаном **2** [3] в абсолютном спирте в присутствии этилата натрия синтезирован замещенный малоновый эфир **3**, который без выделения введен во взаимодействие с 2-пиридином в условиях реакции Чичибабина аналогично получению 2-гидрокси-3-(2-циклопентилсульфанилэтил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она (**4a**) с образованием целевого 2-гидрокси-3-(2-изобутилсульфанилэтил)пиридо[1,2-а]пиримидина **4b**.

В опытах *in vitro* исследовано влияние соединений **4a,4b** на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс по описанному ранее методу [4]. В качестве препарата сравнения использован известный лекарственный препарат из группы ингибиторов моноаминоксидазы — индопан. Полученные результаты представлены в таблице.

Влияние исследованных соединений на дезаминирование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой (МАО) мозга *in vitro и их токсичность**

Соединение	Концентрация пробы, <i>мкмоль/мл</i>	Ингибирование активности МАО, % к контролю	Р	Токсичность, <i>мг/кг</i>
4a	0.5	40 ± 3	< 0.05	—
	1.0	87 ± 4	< 0.05	
4b	0.5	52 ± 5	< 0.05	780
	1.0	94 ± 4	< 0.05	
Индопан	0.5	54 ± 10	< 0.05	137
	1.0	86 ± 6	< 0.05	

*Концентрация соединений — 1 *мкмоль/мл* пробы, субстрат — серотонин (5-ОТ). За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.

Как видно из таблицы, пиридо[1,2-а]пиримидины **4a,4b** и индопан в исследованных концентрациях достоверно ингибируют дезаминирование 5-ОТ, причем ингибирование носит дозозависимый эффект. В дозе 1 *мкмоль/мл* оба новых соединения **4a,4b** проявляют ингибирующий эффект в отношении моноаминоксидазы, сравнимый с контрольным препаратом. В опытах на мышах весом 18-22 г изучена острая суточная токсичность более активного 3-изобутилсульфанилэтильного производного **4b** и индопана при в/б введении. Установлено, что 3-изобутилсульфанилпроизводное **4b**, проявляя сильное антимоноаминоксидазное действие, аналогичное по силе действие лекарственному препарату индопану, является почти в 6 раз менее токсичным соединением.

Таким образом, в результате проведенных исследований в ряду пиридо[1,2-а]пиримидинов впервые выявлены соединения с сильными антимоноаминоксидазными свойствами и низкой токсичностью, что создает предпосылки для дальнейших исследований в данном направлении.

Экспериментальная часть

ИК-спектр снят на приборе "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках марки "Silufol UV-254", проявитель — пары йода.

Биологические исследования проведены на приборах: центрифуге "Heinz Janetzki KG Maschinenbau Engelsdorf — Leipzig", термостате "VEB Prüfgerate — werk Medingen / Dresden". Фотометрирование осуществлено на фотоэлектрокалориметре "ФЭК-56-2".

2-Гидроксн-3-(2-изобутилсульфанилэтил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (4b). К смеси 2.4 г (0.015 моля) диэтилового эфира малоновой кислоты и 0.35 г (0.015 моля) металлического натрия в 25 мл абсолютного этанола добавляют 2.3 г (0.015 моля) 1-(2-хлорэтилсульфанил)-2-метилпропана и содержимое кипятят с обратным холодильником 8 ч. Этанол упаривают в вакууме, остаток растворяют в смеси 30 мл бензола и 10 мл воды, бензольный слой отделяют, высушивают Na_2SO_4 и отгоняют при комнатной температуре все жидкие примеси, кипящие до 200°C. К неочищенному малоновому эфиру **3** добавляют 0.6 г (0.0064 моля) 2-пиридинамина и смесь нагревают на бане Вуда 4 ч при 200°C с одновременной отгонкой этилового спирта. После охлаждения к остатку прибавляют 10 мл этанола, оставляют на холоду, продукт в виде порошка желтого цвета отфильтровывают. Выход 1.1 г (62%, считая на 2-пиридинамин), т. пл. 178-180°C, R_f 0.65 (этилацетат /гексан — 1/1). Найдено, %: С 60.65; Н 6.30; N 10.28; S 11.60. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 60.41; Н 6.52; N 10.06; S 11.52. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3320, 3110 (сл., OH), 1674 (CO), 1618 (C=C—C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\Delta\text{MCO-d}_6/\text{CCl}_4$: 1/3), δ , м. д., Гц: 1.01 д (6H, J = 6.7, CH_3), 1.83 м (1H, J = 6.7, CH), 2.46 д (2H, J = 6.7, SCH_2CH), 2.54-2.61 м (2H, CH_2), 2.64-2.71 м (2H, CH_2), 7.21 тд (1H, J = 6.9, J = J 1.2, H-7, Ar), 7.39 ддд (1H, J = 8.7, J = 1.2, J = 0.8, H-9, Ar), 7.91 ддд (1H, J = 8.7, J = 6.9, J = 1.6, H-8, Ar), 8.97 ддд (1H, J = 6.9, J = 1.6, J = 0.8, H-6, Ar), 12.00 ш (1H, OH).

**ՄՈՆՈԱՄԻՆՈՔՍԻԴԱԶԱՅԻ ՆՈՐ ՈՒԺԵՂ ԻՆՏԻԲՏՈՐՆԵՐ՝
3-(2-ՅԻՎԼՈՊԵՆՏԻԼ- ԵՎ ԻԶՈՔՈՒՏԻԼՍՈՒԼՖԱՆԻԼԷԹԻԼ)ՊԻՐԻԴԻՆ[1,2-а]
ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐ**

**Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ*, Ն. Վ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ,
Ռ. Ս. ՍՈՒԿԱՍՅԱՆ և Ա. Ս. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ**

Սինթեզվել է նոր 2-հիդրօքսի-3-(2-իզոբուտիլսուլֆանիլէթիլ)-4H-պիրիդո[1,2-а]պիրիմիդին-4-ոնը, որը նախկինում սինթեզված 2-հիդրօքսի-3-(2-ցիկլոպենտիլսուլֆանիլէթիլ)-4H-պիրիդո[1,2-а]պիրիմիդին-4-ոնի հետ, օժտված լինելով ցածր թունականությամբ, ցուցաբերել են բարձր հակամոնոամինոքսիդազային հատկություններ և համարվել է հայտնի դեղամիջոց ինդոպանին:

**NEW POTENT MONOAMINOXIDASE INHIBITORS:
3-(2-CYCLOPENTYL- AND ISOBUTYLSULFANYLETHYL)PYRIDO
[1,2-a]PYRIMIDINES**

**A. A. HARUTYUNYAN*, H. V. GASPARYAN,
R. S. SUKASYAN and A. S. GRIGORYAN**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
*E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

The antimonoaminooxidase (antiMAO) properties of newly 2-hydroxy-3-(2-cyclopentyl- and isobutylsulfanylethyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-ones on the rats brain have been investigated. Serotonine (5-OT) creatinine sulfate serves as a substrate. MAO-activity was estimated in 50% brain homogenates. It is now shown that both pyrido[1,2-a]pyrimidines display potent antiMAO properties and 3-(2-isobutylsulfanylethyl)derivative in same time is much less toxic in comparison of known drug.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Арутюнян А.А.* // ЖОрХ, 2013, т.49, №12, с. 1773.
- [2] *Арутюнян А.А.* // Хим. ж. Армении, 2016, т.69, №1-2, с. 101.
- [3] *Buckley G.D., Charlsh J.L., Rose J.D.* // J. Chem. Soc., 1947, p. 1514.
- [4] *Арутюнян А.А., Сукасян Р.С., Григорян А.С.* // Биол.ж.Армении, 2016, т. 68, №1, с. 60.

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна
Армения, Ереван, 0014, пр. Азатутян 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

**А. А. АРУТЮНЯН
Г. В. ГАСПАРЯН
Р. С. СУКАСЯН
А. С. ГРИГОРЯН**

Поступило 15 VI 2016