

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-АЦИЛАМИНОАКРИЛОИЛГИСТАМИНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ 4-АРИЛИДЕНИМИДАЗОЛ-5(4H)-ОНОВ

© 2023 г. В. О. Топузян¹, А. А. Оганесян¹, С. Р. Тосунян^{1,*}, А. Т. Макичян^{1,2},
Н. А. Оганнесян¹, А. А. Шахатуни¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения

² Российско-Армянский университет, Ереван, 0051 Армения

*e-mail: syuzitos@mail.ru

Поступило в редакцию 28 февраля 2023 г.

После доработки 4 мая 2023 г.

Принято к печати 7 мая 2023 г.

Реакцией ненасыщенных 4-арилиденксазол-5(4H)-онов с дигидрохлоридом 2-(1H-имидазол-4-ил)-этан-1-амин осуществлен синтез и описаны физико-химические характеристики N-ацилпроизводных гистамина, содержащих остатки α,β -дегидроаминокислот, и соответствующих 4-арилиденимидазол-5(4H)-онов. Изучены антихолинэстеразные и антирадикальные свойства синтезированных соединений. Выявлено, что исследованные вещества обладают антихолинэстеразной активностью как по отношению к ацетилхолинэстеразе, так и бутирилхолинэстеразе, и практически не проявляют антирадикальную активность.

Ключевые слова: гистамин, амиды α,β -дегидроаминокислот, 4-арилиденксазол-5(4H)-оны, 4-арилденимидазол-5(4H)-оны, антихолинэстеразные свойства

DOI: 10.31857/S0044460X23060057, **EDN:** FKSPTS

Гистамин играет важную роль в жизнедеятельности организма. В природе встречаются N-ацилпроизводные этого медиатора [1, 2]. Различными исследовательскими группами в качестве физиологически активных соединений были синтезированы производные гистамина, содержащие остатки карбоновых кислот [3], α -аминокислот, пептидов [3–7] и сульфокислот [6, 8].

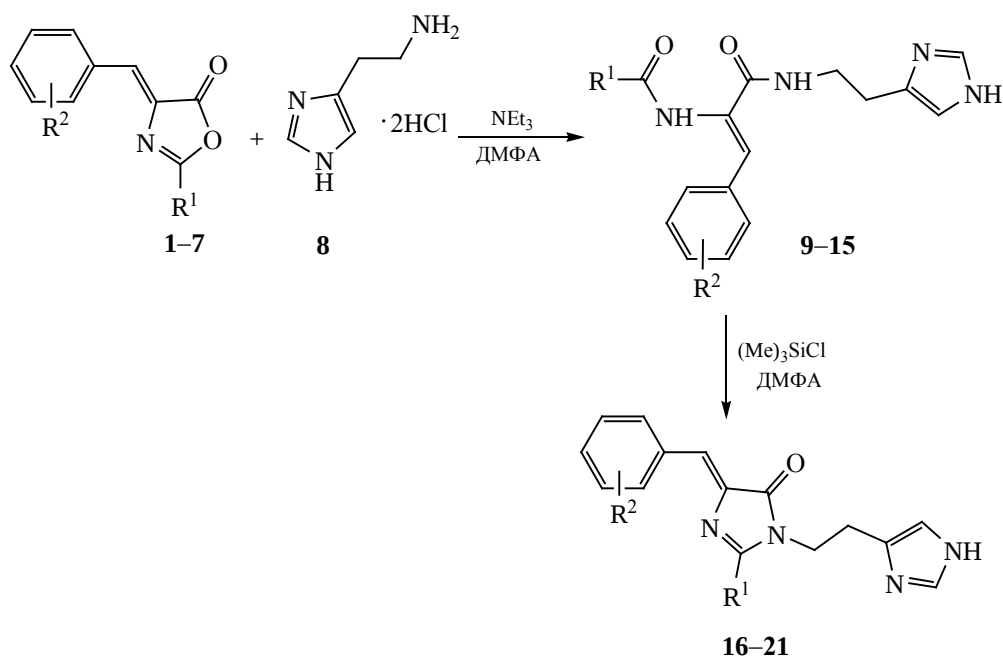
Настоящая работа посвящена синтезу N-ацилпроизводных гистамина, содержащих остатки α,β -дегидроаминокислот, и их превращению в соответствующие 4-арилиденимидазол-5(4H)-оны.

Взаимодействием соответствующих ненасыщенных 4-арилиденксазол-5(4H)-онов 1–7 с ди-

гидрохлоридом 2-(1H-имидазол-4-ил)этан-1-амин **8** в присутствии триэтиламина в ДМФА при комнатной температуре осуществлен синтез целевых амидов **9–15** (схема 1). Ход реакций контролировали методом ТСХ. Установлено, что процесс, в основном, завершается в течение 24 ч. Целевые продукты **9–15** получены с выходами 51–96%.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **9–15** сигнал винильного протона (CH=C) наблюдается при 7.15–7.29 м. д., что свидетельствует о Z-конфигурации [9]. В пользу данной конфигурации свидетельствует наличие в NOESY спектре соединения **14** кросс-пика винильного протона с амидным протоном C-конца аминокислотного остатка и от-

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (1, 9, 16), 4- OCH_3 (2, 10, 17); $\text{R}^1 = 2$ -фурил, $\text{R}^2 = 4$ - NO_2 (3, 11, 18);
 $\text{R}^1 = 4$ - $\text{MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4$ - $\text{O-}i\text{Pr}$ (4, 12); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 3$ - NO_2 (5, 13, 19); $\text{R}^1 = 2$ - $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$,
 $\text{R}^2 = 4$ - Cl (6, 14, 20); $\text{R}^1 = 3$ - Py , $\text{R}^2 = 4$ - $\text{O-}i\text{Pr}$ (7, 15, 21).

сутствие кросс-пика с амидным протоном бензоиламидной группы.

Синтез 4-арилиденимидазол-5(4H)-онов осуществлен ранее разработанным нами методом [10]. Дегидратацию амидов 9–11, 13–15 проводили в среде ДМФА триметилхлорсиланом (Me_3SiCl) в мольном соотношении амид– Me_3SiCl (1:1.2, схема 1). Реакционную смесь кипятили в течение 2–3 ч. В случае (Z)-N-[3-{[2-(1H-имидазол-4-ил)-этил]амино}-1-(4-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]фуран-2-карбоксамида 11 реакционную смесь кипятили в течение 15 мин во избежание осмоления. Выходы 4-арилиденимидазол-5(4H)-онов 16–21 составили 52–74%. В спектрах ЯМР ^1H соединений 16–21 характерный сигнал винильного протона наблюдается при 7.05–7.26 м. д., что также свидетельствует о Z-конфигурации связи $\text{CH}=\text{C}$ [10].

Ранее нами было установлено, что некоторые производные α,β -дегидроаминокислот и 4-арилиденимидазол-5(4H)-онов проявляют антиради-

кальные, а также антихолинэстеразные свойства [10–13]. В связи с этим нами исследованы антихолинэстеразные и антирадикальные свойства полученных соединений 9–21 (табл. 1).

Антихолинэстеразные свойства соединений 9–21 определяли как по отношению к ацетилхолинэстеразе (AChE), так и бутирилхолинэстеразе (BChE). Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что как в обоих случаях наиболее сильным ингибитором является (Z)-N-[3-{[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-2-хлорбензамид 14.

С помощью онлайн-сервиса SwissAdme [14] были рассчитаны фармакокинетические характеристики для активного соединения 14. Полученные данные показывают, что через гематоэнцефалический барьер данное соединение не проходит, также имеет высокий показатель всасываемости через желудочно-кишечный тракт, а проницаемость через кожу составила –6.04 см/с. Важно отметить, что данное соединение соответствует кри-

Таблица 1. Антихолинэстеразные и антирадикальные свойства соединений **9–21**

Соединение	R ¹	R ²	Ингибирование, %		
			AChE	BChE	DPPH ^a
9	Ph	H	12.2	43.2	8.9
10	Ph	4-OMe	64.4	34.7	0
11	2-Fu	4-NO ₂	65.6	41.1	14.3
12	4-MeO-C ₆ H ₄	4-O- <i>i</i> Pr	72.2	40.0	0
13	Ph	3-NO ₂	44.4	42.1	0
14	2-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl	73.3	72.5	0
15	3-Py	4-O- <i>i</i> Pr	61.1	47.2	16.8
16	Ph	H	9.6	15	0
17	Ph	4-OMe	27.45	6.25	0
18	2-Fu	4-NO ₂	13.6	7.9	0
19	Ph	3-NO ₂	29.7	8.0	0
20	2-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl	12.9	45.1	0
21	3-Py	4-O- <i>i</i> Pr	28.4	25.3	0

^a Приведены данные АРА через 40 мин.

териям Липинского [15] и по шкале Abbot (ABS) [16] показатель биодоступности равен 0.55. Также были рассмотрены липофильность (XLOGP_{3,0/w} 4.06) и синтетическая доступность.

Оценку токсичности [24] проводили на основе четырех показателей: мутагенности, онкогенности, раздражающего и репродуктивного эффекта. Соединение **14** показало отрицательный результат по вышеперечисленным показателям.

Результаты молекулярного докинга свидетельствуют о том, что соединение **14** взаимодействует с активными центрами AChE и BChE. По пространственно-энергетическим характеристикам, последний проявляет к BChE специфичность с константой связывания 2×10^6 моль⁻¹, тогда как к AChE – 7×10^5 моль⁻¹. Свободная энергия Гиббса для данного соединения составила –8 ккал/моль для AChE и –8.5 ккал/моль для BChE. По данным конформационного анализа, лиганд взаимодействует с аминокислотными остатками, формирующими участки активных центров AChE (рис. 1) и BChE (рис. 2). Результаты докинга для AChE показывают взаимодействие с TRP286, TYR337, TYR341, SER293, PHE338 и VAL294, для BChE зафиксированы взаимодействия с TRP82, TYR332, HIS438, THR120, GLU120.

Исследованы также антирадикальные свойства соединений **9–21** (табл. 1). Исследования проводили с помощью их реакции со свободным стабильным радикалом, 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH^{*}), в среде метанола при 25°C и соотношении реагентов 1:1 или 1:2. Измерения проводили спектрофотометрическим методом. Установлено, что большинство соединений не проявляют антирадикальной активности, кроме соединений **9**, **11**, **15**, которые проявили слабую активность (9, 14, 17% соответственно).

Таким образом, синтезированы N-ациламино-акрилоилгистамины и соответствующие 4-арилденимидазол-5(4*H*)-оны. Установлено, что данные соединения проявляют AChE специфичность и практически не имеют антирадикальной активности. По данным докинг-анализа, (Z)-N-[3-{{2-(1*H*-имидазол-4-ил)этил}амино}-1-(4-хлорфенил)-3-оксипроп-1-ен-2-ил]-2-хлорбензамид имеет BChE специфичность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Varian

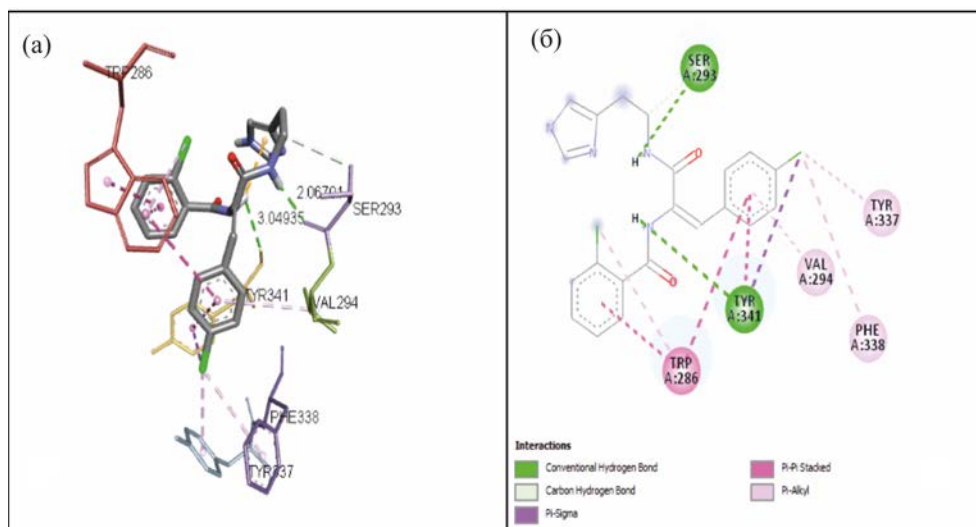


Рис. 1. 3D (а) и 2D (б) визуализация соединения **14** в активном центре ацетилхолинэстеразы.

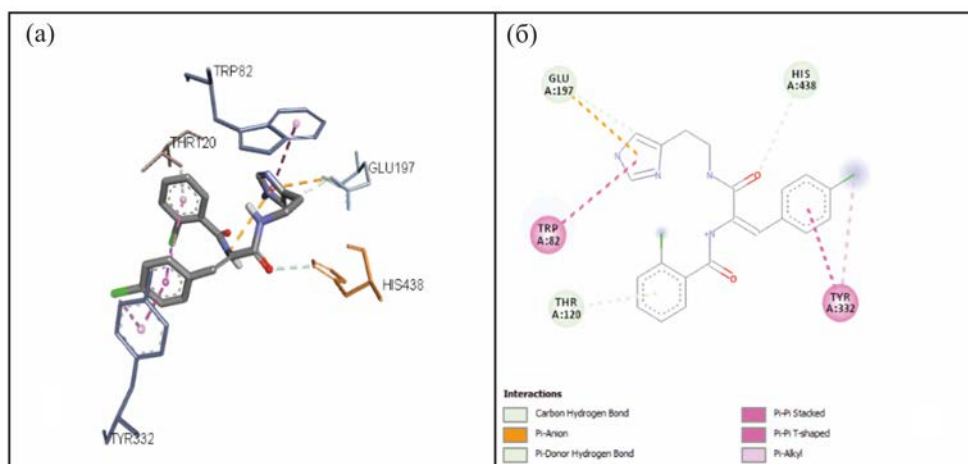


Рис. 2. 3D (а) и 2D (б) визуализация соединения **14** в активном центре бутирилхолинэстеразы.

Mercury 300VX на частотах 300.088 и 75.465 МГц в смеси ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3). Отнесение сигналов осуществляли при помощи экспериментов ЯМР DEPT, HSQC и NOESY. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254, элюент – бензол–метанол (5:2), проявитель – УФ свет. Элементный анализ проводили на анализаторе EuroEA3000CHNS-O.

Синтез исходных ненасыщенных 4-арилиденноксазол-5(4*H*)-онов **1–7** проведен по методике [17].

Общая методика синтеза соединений 9–15. К смеси 7 ммоль соответствующего 4-арилиденнокса-

зол-5(4*H*)-она **1–7** в 20 мл диметилформаида добавляли 1.3 г (7 ммоль) амина **8** и 1.5 г (14 ммоль) триэтиламина. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем добавляли 100 мл воды и подкисляли смесь соляной кислотой до (pH ~ 3). Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (1:1).

(Z)-N-(3-{[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]амино}-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (9). Выход 91%, т. пл. 107–110°C, R_f 0.54. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (CO, амид), 1656 (C=C), 3223 (NH, амид), 3426 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц):

2.76 т (2Н, CH₂C, *J* 6.7), 3.40–3.47 м (2Н, NCH₂), 4.01 уш. с (NH + H₂O), 6.72 с (1Н, CH=N), 7.21–7.35 м (5Н, C₆H₅, CH=C, CH=N), 7.42–7.60 м (5Н, C₆H₅), 8.01–8.07 м (2Н, C₆H₅), 8.24 т (1Н, NH, *J* 5.5), 9.89 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.0 (CH₂), 39.5 (NCH₂), 116.8 (CH=N), 127.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.9 (=CH), 127.9 (2CH), 128.7 (=CH), 129.1 (2CH), 130.1, 130.9 (=CH), 133.6, 134.0 (CH=N), 134.0, 134.2, 164.6, 165.7. Найдено, %: С 69.74; Н 5.41; N 15.77. C₂₁H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: С 69.98; Н 5.59; N 15.55.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-бензамид (10). Выход 74%, т. пл. 112–114°C, *R*_f 0.47. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1637 (СО, амид), 1654 (C=C), 3227 (NH, амид), 3566 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.75 т (2Н, CH₂, *J* 6.6), 3.38–3.46 м (2Н, NCH₂), 3.78 с (3Н, OCH₃), 3.90 уш. с (NH + H₂O), 6.72 с (1Н, CH=N), 6.80–6.87 м (2Н, C₆H₄), 7.22 с (1Н, C=CH), 7.26 д (1Н, CH=N, *J* 1.0), 7.43–7.57 м (5Н, C₆H₅, C₆H₄), 8.03–8.08 м (2Н, C₆H₅), 8.12 т (1Н, NH, *J* 5.5), 9.76 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 25.9 (CH₂), 39.4 (NCH₂), 54.6 (OCH₃), 113.5 (2CH), 116.7 (CH=N), 126.6, 127.66 (2CH), 127.7 (=CH), 127.8 (2CH), 128.9, 130.7 (2CH), 130.8, 133.7, 133.9 (=CH), 134.2 (CH=N), 159.2, 164.7, 165.6. Найдено, %: С 67.54; Н 5.41; N 13.98. C₂₂H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: С 67.68; Н 5.68; N 14.35.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-фуран-2-карбоксамид (11). Выход 75%, т. пл. 116–119°C, *R*_f 0.46. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1633 (СО, амид), 1651 (C=C), 3210 (NH, амид), 3383 (NH), 1521 (C–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.76 т (2Н, CH₂, *J* 6.8), 3.39–3.48 м (2Н, NCH₂), 3.90 уш. с (NH + H₂O), 6.59 д. д (1Н, 4-С₄H₃O, *J*₁ 3.5, *J*₂ 1.7), 6.74 с (1Н, CH=N), 7.18 с (1Н, CH=C), 7.25 д. д (1Н, 5-С₄H₃O, *J*₁ 3.5, *J*₂ 0.8), 7.31 д (1Н, CH=N, *J* 1.0), 7.69–7.77 м (3Н, С₄H₃O, CH=C), 8.11–8.19 м (2Н, C₆H₄), 8.41 т (1Н, NH, *J* 5.7), 9.85 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.1 (CH₂), 39.6 (NCH₂), 111.5 (=CH), 114.7 (=CH), 116.7 (CH=N), 123.0 (2CH), 125.2 (=CH), 129.8 (2CH), 132.0, 134.0, 134.3 (CH=N), 141.3, 144.9 (=CH), 146.3, 147.2, 156.4, 164.1. Найдено, %: С 57.54; Н 5.41; N 17.98. C₁₉H₁₇N₅O₅. Вычислено, %: С 57.72; Н 4.33; N 17.71.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-изопропоксибензил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-4-метоксибензамид (12). Выход 71%, т. пл. 178–181°C, *R*_f 0.49. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1639 (СО, амид), 3236 (NH, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 д (6Н, CH₃, *J* 6.0), 2.74 т (2Н, CH₂, *J* 6.2), 3.20 уш. с (NH + H₂O), 3.37–3.51 м (2Н, NCH₂), 3.89 с (3Н, OCH₃), 4.57 септет (1Н, OCH, *J* 6.0), 6.69 с (1Н, CH=N), 6.74–6.83 м (2Н, C₆H₄), 6.92–7.02 м (2Н, C₆H₄), 7.17 с (1Н, CH=C), 7.23 с (1Н, CH=N), 7.42–7.51 м (2Н, C₆H₄), 7.97–8.09 м (3Н, C₆H₄, NH), 9.61 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.6 (2CH₃), 25.9 (CH₂), 39.45 (NCH₂), 54.8 (OCH₃), 68.8 (OCH), 112.9 (2CH), 114.9 (2CH), 116.7 (CH=N), 125.9, 126.3, 127.8, 128.6 (=CH), 129.6 (2CH), 130.8 (2CH), 133.9 (CH=N), 133.91, 157.5, 161.7, 164.8, 165.2. Найдено, %: С 66.64; Н 5.98; N 12.58. C₂₅H₂₈N₄O₄. Вычислено, %: С 66.95; Н 6.29; N 12.49.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-бензамид (13). Выход 58%, т. пл. 128–130°C, *R*_f 0.42. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (СО, амид), 1668 (C=C), 3242 (NH, амид), 1525 (C–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77 т (2Н, CH₂, *J* 6.5), 2.98 уш. с (NH + H₂O), 3.40–3.50 м (2Н, NCH₂), 6.73 с (1Н, CH=N), 7.24 д (1Н, CH=N, *J* 1.0), 7.29 с (1Н, CH=C), 7.45–7.56 м (3Н, C₆H₅), 7.56 д. д (1Н, 5-С₆H₄, *J*₁ 8.2, *J*₂ 7.8), 7.91 д. т (1Н, 6-С₆H₄, *J*₁ 7.8, *J*₂ 1.6), 7.98–8.03 м (2Н, C₆H₅), 8.08 д. д. д (1Н, 4-С₆H₄, *J*₁ 8.2, *J*₂ 2.3, *J*₃ 1.6), 8.37 т (1Н, NH, *J* 5.7), 8.44 д. д (1Н, 2-С₆H₄, *J*₁ 2.3, *J*₂ 1.6), 9.99 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.0 (CH₂), 39.6 (NCH₂), 116.5 (CH=N), 122.1 (=CH), 123.3 (=CH), 125.8, 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 129.0, 131.0, 132.3, 133.5 (CH=N), 133.9 (=CH), 134.5, 135.0 (=CH), 136.2, 147.6, 164.1, 165.6. Найдено, %: С 62.54; Н 5.01; N 17.58. C₂₁H₁₉N₅O₄. Вычислено, %: С 62.22; Н 4.72; N 17.27.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-2-хлорбензамид (14). Выход 99%, т. пл. 105–108°C, *R*_f 0.53. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1626 (СО, амид), 1645 (C=C), 3262 (NH, амид), 3590 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.79 т (2Н, CH₂, *J* 6.6), 3.45–3.55 м (2Н, NCH₂), 4.09 уш. с (NH + H₂O), 6.77 с (1Н, CH=N), 7.15 с (1Н, CH=C), 7.30–7.34 м (2Н,

p-C₆H₄), 7.37–7.46 м (3H, *o*-C₆H₄), 7.42 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.56–7.63 м (2H, *p*-C₆H₄), 7.64–7.69 м (1H, *o*-C₆H₄), 7.96 т (1H, NH, *J* 5.6), 9.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.1 (CH₂), 39.4 (NCH₂), 116.5 (CH=N), 126.2 (=CH), 127.2 (=CH), 127.9 (2CH=), 129.2 (2CH=), 129.7 (CH=), 130.3 (=CH), 130.6 (=CH), 132.7, 133.1, 133.9 (CH=N), 134.6, 135.9, 164.0, 165.2. Найдено, %: С 58.54; Н 4.01; Cl 16.35; N 13.38. C₂₁H₁₈Cl₂N₄O₂. Вычислено, %: С 58.75; Н 4.23; Cl 16.52; N 13.05.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-амино}-1-(4-изопропоксибензил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]никотинамид (15). Выход 71%, т. пл. 146–149°C, R_f 0.39. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1659 (CO, амид), 1672 (C=C), 3221 (NH, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 д (6H, CH₃, *J* 6.0), 2.74 т (2H, CH₂, *J* 6.7), 3.08 уш. с (NH + H₂O), 3.38–3.47 м (2H, NCH₂), 4.57 септет (1H, OCH, *J* 6.0), 6.71 с (1H, CH=N), 6.76–6.83 м (2H, *p*-C₆H₄), 7.20 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.25 с (1H, CH=C), 7.42–7.51 м (3H, *p*-C₆H₄, 5-C₅H₄N), 8.20 т (1H, NH, *J* 5.4), 8.35 д. д. (1H, 6-C₅H₄N, *J*₁ 8.0, *J*₂ 1.6, *J*₃ 0.8), 8.69 д. т (1H, 4-C₅H₄N, *J*₁ 4.8, *J*₂ 1.6), 9.22 д. д. (1H, 2-C₅H₄N, *J*₁ 1.6, *J*₂ 0.8), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.6 (2CH₃), 26.1 (CH₂), 39.5 (NCH₂), 68.8 (OCH), 115.0 (2CH), 116.4 (CH=N), 122.6 (=CH), 126.1, 127.1, 129.2, 129.6 (=CH), 130.8 (2CH), 133.9 (=CH), 134.6 (CH=N), 135.3, 149.1, 151.3, 157.7, 164.2, 164.4. Найдено, %: С 66.15; Н 5.88; N 16.58. C₂₃H₂₅N₅O₃. Вычислено, %: С 65.86; Н 6.01; N 16.70.

4-Арилиденимидазол-5(4H)-оны (16–21). К раствору 14 ммоль соответствующего N-ациламиноакрилоилгистамина **9–11**, **13–15** добавляли 7 мл ДМФА и 17 ммоль Me₃SiCl. Смесь кипятили от 15 мин до 3 ч, затем разбавляли водным раствором K₂CO₃ до pH ≈ 8. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из 50%-ного этанола. Полученные вещества, в основном, имеют светло- и темно-желтую окраску. Растворяются в ацетоне, этаноле, этилацетате, нерастворимы в воде.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-бензилиден-2-фенил-имидазол-5(4H)-он (16). Выход 52%, т. пл. 202–206°C, R_f 0.74. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1637 (C=C), 1711 (CO, цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.78–2.84 м (2H, CH₂), 3.95–4.01 м (2H, NCH₂), 6.62 с (1H, CH=N), 7.08 с (1H, CH=C), 7.32

д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.33–7.44 м (3H, C₆H₅), 7.48–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.71–7.79 м (2H, C₆H₅), 8.18–8.26 м (2H, C₆H₅), 11.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.3 (CH₂), 41.5 (NCH₂), 115.4 (CH=N), 126.6 (=CH), 128.00 (2CH), 128.03 (2CH), 128.2 (2CH), 129.2, 129.4 (=CH), 130.6 (=CH), 132.0 (2CH), 133.7 (CH=N), 134.1, 134.2, 138.6, 162.3, 170.3. Найдено, %: С 73.53; Н 5.41; N 16.59. C₂₁H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 73.67; Н 5.30; N 16.36.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-метоксибензилиден)-2-фенилимидазол-5(4H)-он (17). Выход 73%, т. пл. 197–200°C, R_f 0.88. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1708 (CO, цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77–2.84 м (2H, CH₂), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.93–4.00 м (2H, NCH₂), 6.61 с (1H, CH=N), 6.90–6.95 м (2H, C₆H₄), 7.05 с (1H, CH=C), 7.32 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.49–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.69–7.78 м (2H, C₆H₅), 8.17–8.23 м (2H, C₆H₄), 11.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.3 (CH₂), 41.3 (NCH₂), 54.7 (OCH₃), 117.1 (CH=N), 113.7 (2CH), 126.86, 126.89 (=CH), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 129.4, 130.3 (=CH), 133.9 (2CH), 134.16, 134.17 (CH=N), 136.7, 160.7, 160.8, 170.2. Найдено, %: С 71.27; Н 5.22; N 15.16. C₂₂H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: С 70.95; Н 5.41; N 15.04.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-2-(фуран-2-ил)-5-(4-нитробензилиден)имидазол-5(4H)-он (18). Выход 61%, т. пл. 260–263°C, R_f 0.81. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1644 (C=C), 1721 (CO, цикл), 1515 (C–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.82–2.90 м (2H, CH₂), 4.15–4.22 м (2H, NCH₂), 6.75 с (1H, CH=N), 6.80 д. д. (1H, 4-C₄H₃O, *J*₁ 3.5, *J*₂ 1.7), 7.12 с (1H, CH=C), 7.39 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.62 д (1H, 5-C₄H₃O, *J* 3.5), 8.03 д. д. (1H, 3-C₄H₃O, *J*₁ 1.7, *J*₂ 0.8), 8.20–8.28 м (2H, C₆H₄), 8.44–8.53 м (2H, C₆H₄), 11.67 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 18.2 (CH₂), 41.3 (NCH₂), 112.7 (=CH), 115.5 (CH=N), 117.8 (=CH), 122.0 (=CH), 123.0 (2CH), 132.4 (2CH), 133.7 (CH=N), 134.4, 140.6, 141.1, 143.3, 146.8, 147.4, 153.9, 169.3. Найдено, %: С 60.27; Н 4.22; N 18.26. C₁₉H₁₅N₅O₄. Вычислено, %: С 60.48; Н 4.01; N 18.56.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-нитробензилиден)-2-фенилимидазол-5(4H)-он (19). Выход 76%, т. пл. 177–180°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1651 (C=C), 1717 (CO, цикл), 1526

(C–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.79–2.86 м (2H, CH₂), 3.98–4.05 м (2H, NCH₂), 3.41 уш. с (NH и H₂O), 6.64 с (1H, CH=N), 7.21 с (1H, CH=C), 7.35 д (1H, J=1.0, CH=N), 7.53–7.60 м (3H, C₆H₅), 7.66 т (1H, J=8.0, 5-C₆H₄), 7.76–7.81 м (2H, C₆H₅), 8.18 ддд (1H, J₁=8.0, J₂=2.2, J₃=0.8, 6-C₆H₄), 8.61 дд (1H, J₁=8.0, J₂=1.4, J₃=0.8, 4-C₆H₄), 9.15 дд (1H, J₁=2.2, J₂=1.4, 2-C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м.д.: 26.1 (CH₂), 41.6 (NCH₂), 115.1 (CH=N), 123.2 (=CH), 125.9 (=CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8, 129.1, 130.9, 133.6 (CH=N), 134.2, 135.7, 137.2, 140.4, 143.4, 147.9, 164.0, 170.0. Найдено, %: C 65.27; H 4.22; N 18.26. C₂₁H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 65.11; H 4.42; N 18.08.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-хлорбензилиден)-2-(2-хлорфенил)имидазол-5(4H)-он (20). Выход 74 %, т. пл. 106–108°C, R_f 0.82. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1643 (C=C), 1706 (CO-цикл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2.66 т (2H, J=6.9, CH₂), 3.69 т (2H, J=6.9, NCH₂), 6.50 с (1H, CH=N), 7.13 с (1H, CH=C), 7.20–7.26 м (1H, o-C₆H₄), 7.25 д (1H, J=1.0, CH=N), 7.32–7.39 м (2H, p-C₆H₄), 7.40–7.46 м (1H, o-C₆H₄), 7.52–7.57 м (2H, o-C₆H₄), 8.13–8.22 м (2H, p-C₆H₄), 11.47 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 25.8 (CH₂), 41.2 (NCH₂), 115.2 (CH=N), 126.2 (=CH), 126.8 (=CH), 127.9, 128.2 (2CH), 128.8, 129.1 (=CH), 130.6, 131.4 (=CH), 131.8 (=CH), 132.5, 133.4 (2CH), 134.2 (CH=N), 135.2, 138.8, 161.5, 169.1. Найдено, %: C 61.17; H 4.12; Cl 17.44; N 13.26. C₂₁H₁₆Cl₂N₄O. Вычислено, %: C 61.33; H 3.92; Cl 17.24; N 13.62.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-изопропоксибензилиден)-2-(пиридин-2-ил)имидазол-5(4H)-он (21). Выход 75%, т. пл. 142–144°C, R_f 0.75. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1637 (C=C), 1696 (CO, цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.36 д (6H, CH₃, J 6.0), 2.80 т (2H, CH₂, J 7.1), 3.98 т (2H, NCH₂, J 7.1), 4.66 септет (1H, OCH, J 6.0), 6.60 с (1H, CH=N), 6.86–6.92 м (2H, C₆H₄), 7.08 с (1H, CH=C), 7.26 д (1H, CH=N, J 1.0), 7.47 д. д. д (1H, 5-C₅H₄N, J₁ 8.0, J₂ 4.9, J₃ 0.8), 8.00 д. д. д (1H, 6-C₅H₄N, J₁ 8.0, J₂ 2.2, J₃ 1.6), 8.13–8.21 м (2H, C₆H₄), 8.69 д. д (1H, 4-C₅H₄N, J₁ 4.9, J₂ 1.6), 8.85 д. д (1H, 2-C₅H₄N, J₁ 2.2, J₂ 0.8), 11.55 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.5 (2CH₃), 26.3 (CH₂), 39.5 (NCH₂), 68.9 (OCH), 114.7 (CH=N), 115.0 (2CH), 122.7 (=CH), 125.5, 126.3, 127.8 (=CH), 133.9 (CH=N), 134.1 (2CH), 134.2 (=CH), 135.0 (=CH), 136.3, 148.5, 150.6, 158.5, 159.3, 169.8. Найдено, %:

C 68.65; H 5.88; N 17.58. C₂₃H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: C 68.81; H 5.77; N 17.44.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений 9–21. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [18]. В исследованиях применяли эритроцитарную AChE и плазменную BChE человека. Измерения проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра Specord UV-Vis при 412 нм. В опытах реакционная среда в 2.5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих количествах: дистиллированная вода – 1.25 мл, 0.1 М. фосфатный буфер (pH 7.6±0.1) – 1 мл, 0.005 М. 5,5'-дителиобис(2-нитробензойная кислота) – 0.02 мл, 0.005 М. ацетилтиохолин – 0.005 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл, исследуемое вещество (0.01 М. раствор в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и 5,5'-дителиобис(2-нитробензойную кислоту), инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли ацетилтиохолин, смесь инкубировали 20 мин при 25°C и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично, изначально в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующую активность соединения (%) определяли по формуле (1).

$$\text{Ингибирование} = \frac{\text{Конт} - \text{Тест}}{\text{Конт}} \times 100, \quad (1)$$

где Конт – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 20 мин.

Построение молекулярной модели исследуемого соединения. Трехмерная молекулярная модель была построена с помощью программы ChemOffice версии 13.0 [19]. Минимизацию и стабилизацию полученной 3D-структуры проводили с использованием силовых полей MM2 [20]. Молекулярная модель исследуемого соединения была сохранена в формате *.PDB и *. SMILES. Молекулярные модели AChE и BChE были взяты из базы данных RCSB [21].

Докинг-анализ проводили с использованием программных пакетов AutoDockVina и AutoDockTools [22], использовали методику

«слепой способ». Статистическая достоверность результатов докинга обеспечивалась 5-кратной повторяемостью 20-и начальных конформаций с объемом пространственного поиска, не превышающим $27000 \text{ \AA}^3$. Значение континуума исчислений равно 500.

Конформационный анализ осуществляли с использованием программы Discovery StudioVisualizer v19.1.0.18287 [23]. Определение физико-химических и фармакокинетических параметров для исследуемых соединений проводили с использованием онлайн-сервиса SwissADME [10]. Токсичность определяли с использованием программы Osiris Property Explorer [24].

Определение антирадикальных свойств соединений 9–21 проводили с применением метода, описанного в работе [25]. Взаимодействие амидов и имидазолонов **9–21**, витамина С и галловой кислоты с DPPH• при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре SpecordUV-VIS (Германия) по изменению оптической плотности DPPH• во времени при 520 нм. Исходные концентрации: DPPH• – 0.025×10^{-5} моль/л, соединений **9–21** – 1.25×10^{-5} моль/л. К 2.0 мл раствора DPPH• в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность

$$АРА = \frac{Конт - Тест}{Конт} \times 100, \quad (2)$$

смеси в течение от 1 до 40 мин. Антирадикальную активность (АРА, %) определяли по формуле (2).

где Конт – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 1, 5, 10, 20, 40 мин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топузьян Виген Оникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Оганесян Армен Арамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-6800>

Тосунян Сюзанна Рудиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-4420>

Макичян Ани Тиграновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0615-2542>

Шахатуни Астхик Алексановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-5256>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arslanian R.L., Mondragon B., Stermitz F.R., Marr K.L. // Biochem. System. Ecol. 1990. Vol. 18. N 5. P. 345. doi 10.1016/0305-1978(90)90007-3
2. Fitzgerald J.S. // Aust. J. Chem. 1964. Vol. 17. N 3. P. 375. doi 10.1071/CH9640375
3. Scozzafava A., Supuran C.T. // Eur. J. Med. Chem. 2000. Vol. 35. N 1. P. 31. doi 10.1016/S0223-5234(00)00102-1
4. Supuran C.T., Scozzafava A. // Bioorg. Med. Chem. 1999. Vol. 7. N 12. P. 2915. doi 10.1016/s0968-0896(99)00227-8
5. Scozzafava A., Iorga B., Supuran C.T. // J. Enzyme Inhibition. 2000. Vol. 15. N 2. P. 139. doi 10.1080/14756360009030347
6. Supuran C., Scozzafava A. // J. Enzyme Inhibition. 2000. Vol. 15. N 5. P. 471. doi 10.3109/14756360009040703
7. Briganti F., Scozzafava A., Supuran C.T. // Bioorg. Med. Chem. 1999. Vol. 9. N 14. P. 2043. doi 10.1016/S0960-894X(99)00310-8
8. Scozzafava A., Supuran C.T. // Eur. J. Pharm. Sci. 2000. Vol. 10. N 1. P. 29. doi 10.1016/s0928-0987(99)00086-X
9. Hoshina H., Tsuru H., Kubo K., Igarashi T., Sakurai T. // Heterocycles. 2000. Vol. 53. N 10. P. 2261. doi 10.3987/COM-00-8999.
10. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Тосунян С.Р., Тамазьян Р.А., Айвазян А.Г., Макичян А.Т. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1356. doi 10.31857/S0044460X22090049; Topuzyan V.O., Hovhannisyan A.A., Tosunyan S.R., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Makichyan A.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1610. doi 10.1134/S1070363222090043
11. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С., Галстян Л.Х. // ЖОХ. 2022. Т. 58. № 2. С. 200. doi 10.31857/S0514749222020112; Topuzyan V.O., Hovhannisyan A.A., Makichyan A.T., Hunanyan L.S., Galstyan L.Kh. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58 N 2. P. 236. doi 10.1134/s1070428022020117
12. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 5. С. 755. doi 10.31857/S0044460X22050110; Topuzyan V.O., Hovhannisyan A.A., Makichyan A.T., Hunanyan L.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 5. P. 819. doi 10.1134/S1070363222050115

13. Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Макичян А.Т., Акопян Э.А., Галстян Л.Х., Оганесян А.А. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 4. С. 495. doi 10.31857/S0044460X23040017; Topuzyan V.O., Tosunyan S.R., Makichyan A.T., Hakobyan E.A., Galstyan L.Kh., Hovhannisyan A.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 4. P. 769. doi 10.1134/S1070363223040011
14. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
15. Lipinski C. A. // Drug Discov. Today Technol. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
16. Martin Y.C. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. N 9. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
17. Топузьян В.О., Тосунян С.Р. // Арм. хим. ж. 2012. Т. 65. № 3. С. 369.
18. Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R.M. // Biochem. Pharm. 1961. Vol. 7. N 2. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
19. Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M., Odhav B. // Int. J. Theor. Appl. Sci. 2013. Vol. 5. N 2. P. 43.
20. Evans M.J., Moore J.S. // J. Chem. Educ. 2011. Vol. 88. N 6. P. 764. doi 10.1021/ed100517g
21. Goodsell D.S., Zardecki C., Costanzo L.D., Duarte J.M., Hudson B.P., Persikova I., Segura J., Shao C., Voigt M., Westbrook J. D., Burley S.K. // Protein Sci. 2020. Vol. 29. N 1. P. 52. doi 10.1002/pro.3730
22. Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
23. BIOVIA D.S. BIOVIA Discovery Studio (2017) R2: A comprehensive predictive science application for the Life Sciences // San Diego, CA, USA. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>
24. Sander T. 2001. OSIRIS Property Explorer. Organic Chemistry Portal.
25. Топузьян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. // Хим. ж. Арм. 2017. Т. 70. № 3. С. 357.

Synthesis and Biological Properties of *N*-Acylaminoacryloylhistamines and the Corresponding 4-Arylideneimidazol-5(4*H*)-ones

V. O. Topuzyan^a, A. A. Hovhannisyan^a, S. R. Tosunyan^{a,*}, T. Makichyan^{a,b},
N. A. Hovhannisyan^a, and A. A. Shahkhatuni^a

^a Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia

^b Russian-Armenian University, Yerevan, 0051 Armenia

*e-mail: syuzitos@mail.ru

Received February 28, 2023; revised May 4, 2023; accepted May 7, 2023

The reaction of unsaturated 4-arylideneoxazol-5(4*H*)-ones with 2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethan-1-amine dihydrochloride was used to synthesize and describe the physicochemical characteristics of histamine *N*-acyl derivatives containing α,β -dehydroamino acids residues, as well as the corresponding 4-arylideneimidazol-5(4*H*)-ones. Anticholinesterase and antiradical properties of the synthesized compounds were studied. It was revealed that the studied substances have anticholinesterase activity both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and have almost no antiradical activity.

Keywords: histamine, α,β -dehydroamino acid amides, 4-arylideneoxazol-5(4*H*)-ones, 4-arylideneimidazol-5(4*H*)-ones