

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.787

СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА
(Z)-ДИМЕТИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ
N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ
И ИХ ЙОДМЕТИЛАТОВ

В. О. ТОПУЗЯН¹, С. Р. ТОСУНЯН¹, И. Р. КАРАПЕТЯН¹,
К. Ю. АМИРБЕКЯН² и Ш. А. МАРКАРЯН²

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Минджояна
Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26

²Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: vtop@web.am

Поступило 5 VIII 2013

Реакцией ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с N,N-(диметиламино)алкиламидами осуществлен синтез и описаны физико-химические характеристики N,N-(диметиламино)алкиламидов некоторых N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (фенилаланина, O-метилтирозина) и их четвертичных аммониевых солей. Определены константы скоростей псевдопервого порядка реакций раскрытия цикла ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов N,N-диметиламиноалкиламидами. Приведены результаты их реакций с эритроцитарной ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразой (БухЭ) человека. Для всех синтезированных соединений определены значения IC_{50} (концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза 0.1 мМ ацетилтиохолина). Установлено, что все синтезированные вещества обладают антихолинэстеразной активностью и в основном специфичны по отношению к БухЭ.

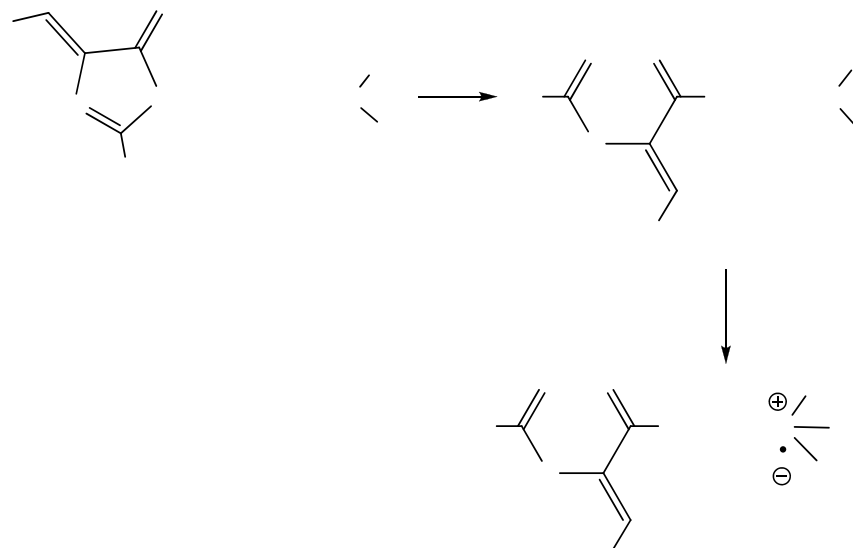
Табл. 2, библи. ссылок 8.

Ранее [1-3] нами было обнаружено, что холиновые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот проявляют антихолинэстеразные свойства. С целью выявления связи между химической структурой и биологической активностью этого ряда соединений нами предпринят синтез 2-(диметиламино)этиловых и 3-(диметиламино)пропиловых амидов N-замещенных производных α,β -

дегидрофенилаланина и α,β -дегидро-О-метилтирозина (**5-8**). Последние получены взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов (**1 и 2**) с N,N-диметиламиноалкиламинами (**3 и 4**) в среде эфира. В случае аминокотида **5** в качестве реакционной среды использовались также ДМФА и этанол, при этом реакция завершается в течение 0.5 и 2 ч, соответственно, с выходами конечных продуктов 91 и 85%, тогда как проведение реакции в среде эфира приводит к образованию амида **5** с выходом 97%. При применении эфира в качестве реакционной среды наблюдается выпадение осадка, чем упрощается процедура выделения целевого продукта.

Отметим, что синтез сходно построенных амидов α,β -дегидротриптофана азлактонным методом проводится кипячением в течение 1-2 ч в среде смеси бензол-ацетонитрил [4]. По данным [5], 2-метил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолон реагируют с диалкиламиноалкиламинами в среде хлороформа в течение 1 ч.

Кватернизацию полученных амидов **5-8** осуществляли взаимодействием с йодистым метилом в ацетоне (схема).



Ar = C₆H₅, n=2 (**1,3,5,9**);

Ar = C₆H₅, n=3 (**1,4,6,10**);

Ar = C₆H₄OCH₃, n=2 (**2,3,7,11**);

Ar = C₆H₄OCH₃, n=3 (**2,4,8,12**).

Выходы полученных указанным способом аминокотидов **5-8** колеблются в пределах 92-98%, а их йодметилатов **9-12** – 78-96%.

Строения всех полученных соединений подтверждены данными ИК- и ЯМР ¹H спектров. В ИК-спектрах соединений **5-12** имеются максимумы поглощения при 1642-1652, 1650-1660 см⁻¹, характерные для двойной связи и амидной карбонильной группы, соответственно. Частота валентных колебаний 488

Ph

1,2

3,4

CH₃

CH₃

NH-амидной группы находится в области 3200-3240 см^{-1} . Данные ЯМР ^1H спектров показывают, что синглетный сигнал протона β -положения дегидроаминокислотного остатка проявляется в пределах 7.16-7.25 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений [5].

При одинаковых концентрациях аминов **3** и **4** изучали константы скорости раскрытия ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов **1** и **2**. Найденные константы псевдопервого порядка приведены в табл. 1, из которой видно, что удлинение метиленовой цепочки между первичной и третичной аминогруппами в аминном компоненте приводит к возрастанию скорости реакции раскрытия оксазолонового цикла в случае обоих оксазолонов. Однако введение метоксигруппы в положение 4 бензольного кольца оксазолона приводит к уменьшению скорости исследуемой реакции. Иными словами, электронодонорная группа увеличивает электронную плотность на реакционном центре (углерод C5 оксазолонового цикла), уменьшая скорость раскрытия оксазолонового кольца. Такая же картина ранее наблюдалась и в реакциях 2-метил-4(замещенных бензилиден)-5-оксазолонов с бензиламином [6].

Таблица 1

Константы псевдопервого порядка реакции раскрытия цикла
2-фенил-4-арилиден-5(4H)-оксазолонов (1 и 2)
диметиламиноалкиламинами (3 и 4) в этаноле при 25°C

5(4H)-Оксазолон	Амин	K, с^{-1}
1	3	1.44×10^{-3}
1	4	9.36×10^{-3}
2	3	3.22×10^{-4}
2	4	3.41×10^{-3}

Исследованы антихолинэстеразные свойства аминокамидов **5-8** и их йодметилатов **9-12**. Для всех синтезированных амидов определяли значения IC_{50} для эритроцитарной ацетилхолинэстеразы и для плазменной бутирилхолинэстеразы человека.

Данные, приведенные в табл.2, показывают, что в случае АХЭ наиболее сильным ингибитором является 2-(диметиламино)пропиловый амид N-бензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (**8**).

В случае же БУХЭ сравнительно высокое антихолинэстеразное свойство проявляет йодметилат 2-(диметиламино)этилового амида N-бензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (**11**).

Таблица 2

Антихолинэстеразные свойства диметиламиноалкиловых амидов N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот 5-8 и их четвертичных аммониевых солей 9-12

Соединение	IC ₅₀ , мМ (АХЭ)	IC ₅₀ , мМ (БуХЭ)	А/Б
5	2.50	0.00454	550
6	2.00	0.0083	240
7	0.63	0.00026	2431
8	0.40	0.0042	96
9	0.71	0.00175	405
10	1.67	0.0015	1116
11	0.70	0.000076	11944
12	1.43	0.00096	1485

Приведенные в табл. 2 величины IC₅₀ показывают, что, кроме соединения **11**, остальные амиды являются менее специфичными ингибиторами по отношению к БуХЭ. В табл. 2 эта специфичность обозначена как соотношение А/Б, где А и Б являются значениями IC₅₀ данного вещества для АХЭ и БуХЭ, соответственно. Исследованные аминокислоты проявляют от ~96 до ~11944 раз большую специфичность по отношению к БуХЭ. Для сравнения отметим, что селективность холинового эфира 2-метоксибензоил- α,β -дегидрофенилаланина по отношению к БуХЭ составляет 384 [2]. Однако в работе [7] приводятся данные о том, что производное гексагидрофура[3,2-*b*]-фурана проявляет специфичность по отношению к БуХЭ до 51000 раз.

Изучены антибактериальные свойства синтезированных амидов **5-12** в отношении грамположительных стафилококков (*St. aureus* 1 и 209p) и грамотрицательных палочек (*Sh. Dysenteriae Flexneri* 6858 и *E. Coli* 0-55). Установлено, что соединения **6, 8-11**, обладают умеренными антибактериальными свойствами (*d*=10-19 мм), уступая контрольному препарату фуразолидону (*d*=24-25 мм). Остальные соединения лишены активности.

Таким образом, на основе N-бензоил-2-(диметиламино)алкиловых амидов α,β -дегидрофенилаланина и тирозина созданы ингибиторы холинэстераз, а также получены данные, указывающие на перспективность дальнейших поисков в этом направлении.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на “Varian Mercury-300” в растворе ДМСО-

d6. УФ-спектры сняты на спектрометре "Helios Gamma". ТСХ проведена на пластинках силифол "UV-254", элюент – пропанол-вода (7:3), проявитель – пары йода. Ненасыщенные 5(4Н)-оксазолонны получены аналогично [8].

Синтез соединений 5-8.

(Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)

бензамид (5). К смеси 0.004 *моля* 2-фенил-4-арилден-5(4Н)-оксазолонна (1 или 2) в 50 *мл* диэтилового эфира добавляют 0.004 *моля* диамина (3 или 4) и смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Выпавший при этом осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола.

Синтез соединения 5 проведен также в среде ДМФА (5 *мл*) или этанола (10 *мл*). Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 0.5 или 2 ч. К реакционной смеси добавляют 50 *мл* воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. При этом выходы составляли 91.14 и 85.2%, соответственно.

(Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)

бензамид (5). Выход 98.5%, т.пл. 138-140°C, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644 (СО-амидн.); 3221, 3272 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.20 (с, 6H, NMe₂); 2.40 (т, 2H, J=6.7, NCH₂); 3.29 (дт, 2H, J₁=6.7, J₂=5.5, NHCH₂); 7.16 (с, 1H, =CH); 7.21-7.34 (м, 3H, Ar); 7.42-7.56 (м, 5H, Ar); 7.62 (уш. т, 1H, J=5.5, NHCH₂); 7.98-8.02 (м, 2H, Ar); 9.73 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=205$ (lg $\epsilon_1=4.68$), $\lambda_2=223$ (lg $\epsilon_2=4.58$), $\lambda_3=278$ (lg $\epsilon_3=4.54$). Найдено, %: C 71.03; H 6.91; N 12.64. C₂₀H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: C 71.19; H 6.87; N 12.45.

(Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)

бензамид (6). Выход 98.6%, т.пл. 128-131°C, R_f 0.47. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1648 (СО-амидн.); 3220, 3276 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.64 (2H, кв, J=6.5, NCH₂CH₂); 2.04 (с, 6H, NMe₂); 2.30 (т, 2H, J=6.5, NCH₂); 3.24-3.31 (м, 2H, NHCH₂); 7.20-7.33 (м, 4H, Ar); 7.42-7.55 (м, 5H, Ar); 8.01-8.08 (м, 3H, Ar+NH); 9.68 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=202$ (lg $\epsilon_1=4.54$), $\lambda_2=278$ (lg $\epsilon_2=4.32$). Найдено, %: C 71.46; H 7.50; N 11.68. C₂₁H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: C 71.77; H 7.17; N 11.96.

(Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (7). Выход 92.9%, т.пл. 196-198°C, R_f 0.48. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1641 (СО-амидн.); 3237 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.19 (с, 6H, NMe₂); 2.39 (т, 2H, J=6.7, NCH₂CH₂ NH); 3.28 (тд, 2H, J₁=6.7, J₂=5.7, CH₂NH); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 6.81-6.86 (м, 2H, C₆H₄O); 7.17 (с, 1H, =CH); 7.43-7.55 (м, 6H, Ar, NHCH₂); 8.00-8.05 (м, 2H, орто-C₆H₅); 9.66 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=202$ (lg $\epsilon_1=4.66$), $\lambda_2=227$ (lg $\epsilon_2=4.59$), $\lambda_3=304$ (lg $\epsilon_3=4.59$). Найдено, %: C 68.72; H 6.42; N 11.63. C₂₁H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: C 68.64; H 6.86; N 11.44.

(Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (8). Выход 93%, т.пл. 155-157°C, R_f 0.43. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1643 (СО-амидн.); 3242 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.58-1.67 (2H, кв,

$J=6.5$, NCH_2CH_2); 2.02 (с, 6H, N Me₂); 2.29 (т, 2H, $J=6.5$, NCH_2); 3.27 (тд, 2H, $J_1=6.5$, $J_2=5.4$, NHCH_2); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 6.83 и 7.48 (по 2H, оба м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 7.23 (с, 1H, =CH); 7.44-7.56 (м, 3H, C_6H_5); 7.97 (уш. т, 1H, $J=5.4$, NHCH_2); 8.04-8.09 (м, 2H, C_6H_5); 9.62 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=202$ ($\lg \epsilon_1=4.69$), $\lambda_2=227$ ($\lg \epsilon_2=4.64$), $\lambda_3=303$ ($\lg \epsilon_3=4.64$). Найдено, %: С 69.33; Н 7.01; N 11.13. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.27; Н 7.13; N 11.02.

Кватернизация третичных аминоксидов 5-8. К раствору 0.0006 моля амина 5-8 в 10 мл ацетона добавляют 0.13 г (0.06 мл, 0.0009 моля) йодистого метила и раствор оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Перекристаллизацию проводят из ацетона или смеси этанол-эфир (1:1).

Йодметилат (Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (9). Выход 96.4%, т.пл. 120-123°C, R_f 0.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1638 (СО-амидн.); 3400, 3214 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.25 (с, 9H, NCH_3); 3.58-3.64 (м, 2H, NCH_2); 3.65-3.73 (м, 2H, NCH_2); 7.22 (с, 1H, =CH); 7.24-7.36 (м, 3H, Ar); 7.44-7.59 (м, 5H, Ar); 8.01-8.05 (м, 2H, Ar); 8.38 (т, 1H, $J=5.5$, NHCH_2); 9.93 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=220$ ($\lg \epsilon_1=4.63$), $\lambda_2=282$ ($\lg \epsilon_2=4.39$). Найдено, %: J 26.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: J 26.47.

Йодметилат (Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (10). Выход 95%, т.пл. 231-234°C, R_f 0.76. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1671 (СО-амидн.); 3229 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.96-2.07 (м, 2H, CH_2); 3.21 (с, 9H, NMe_3); 3.31-3.39 (м, 2H, NCH_2); 3.48-3.56 (м, 2H, NCH_2); 7.08 (с, 1H, =CH); 7.24-7.37 (м, 3H, Ar); 7.45-7.60 (м, 5H, Ar); 8.03-8.08 (м, 2H, Ar); 8.21 (т, 1H, $J=6.0$, NHCH_2); 10.00 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=202$ ($\lg \epsilon_1=4.72$), $\lambda_2=219$ ($\lg \epsilon_2=4.68$), $\lambda_3=282$ ($\lg \epsilon_3=4.45$). Найдено, %: J 26.04. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: J 25.72.

Йодметилат (Z)-N-(3-(2-(Диметиламино)этиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (11). Выход 88%, т.пл. 135-138°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1646 (СО-амидн.); 3237 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.25 (с, 9H, NMe_3); 3.57-3.71 (м, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 6.83-6.89 (м, 2H, C_6H_4); 7.24 (с, 1H, =CH); 7.45-7.57 (м, 5H, Ar); 8.02-8.08 (м, 2H, C_6H_5); 8.29 (т, 1H, $J=5.5$, NH); 9.85 (уш. с, 1H, NH). УФ-спектр λ , нм: $\lambda_1=222$ ($\lg \epsilon_1=4.54$), $\lambda_2=307$ ($\lg \epsilon_2=4.38$). Найдено, %: J 25.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: J 24.91.

Йодметилат (Z)-N-(3-(3-(Диметиламино)пропиламино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (12). Выход 78%, т.пл. 167-170°C, R_f 0.8. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1656 (СО-амидн.); 3427, 3217 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.95-2.05 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 3.19 (с, 9H, NMe_3); 3.30-3.37 (м, 2H, NHCH_2); 3.45-3.53 (м, 2H, NHCH_2CH_2); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 6.84-6.89 (м, 2H, C_6H_4); 7.07 (с,

1H, =CH); 7.45-7.57 (m, 5H, Ar); 8.04-8.09 (m, 2H, C₆H₅); 8.11 (t, 1H, J=5.5, NHCH₂); 9.94 (yш. c, 1H, NH). УФ-спектр λ, нм: λ₁=221 (lgε₁=4.73), λ₂=304 (lgε₂=4.58).
Найдено, %: J 24.53. C₂₃H₃₀N₃O₃. Вычислено, %: J 24.24.

**(Z)-N-ԲԵՆԶՈՒԼ-α,β-ԴԵՀԻԴՐՈԱՄԻՆՈԹՈՒՆԵՐԻ
ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈԱԼԿԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՈՒ ՆՐԱՆՑ ՅՈՂԴԵԹԻԼԱՏՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ՀԱԿԱԽՈՒՆԵՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Ս. Ռ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Ի. Ռ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ,
Կ. ՅԱՆ. ԱՄԻՐԲԵԿՅԱՆ և Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

Ելնելով չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների և N,N-(դիմեթիլամինո)ալկիլամինների փոխազդեցությունից իրականացվել է N-բենզոիլ (,-դեհիդրոամինոթթուների (ֆենիլ-ալանինի, Օ-մեթիլտիրոզինի) N,N-(դիմեթիլամինո)ալկիլամինների և նրանց չորրորդային ամոնիումային աղերի սինթեզը: Որոշվել է N,N-(դիմեթիլամինո)ալկիլամիններով չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների ցիկլի բացման պսևդոառաջին կարգի ռեակցիայի արագության հաստատունը: Բերված են մարդու էրիտրոցիտային ացետիլխոլինէսթերազի և արյան սիճուկի բուրիիրիլխոլինէսթերազի հետ սինթեզված միացությունների փոխազդեցության արդյունքները: Սինթեզված բոլոր միացությունների համար որոշվել են IC₅₀ (հետազոտվող միացության կոնցենտրացիան, որի դեպքում տեղի է ունենում էնզիմի ակտիվության ճնշում 50%-ով) արժեքները: Համաձայն ստացված տվյալների, սինթեզված բոլոր միացությունները ցուցաբերում են հակախոլինէսթերազային հատկություններ և հիմնականում սպեցիֆիկ են բուրիիրիլխոլինէսթերազի հանդեպ:

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE PROPERTIES OF (Z)-N-BENZOYL-α,β-DEHYDROAMINO ACID DIMETHYLAMINOALKYL AMIDES AND THEIR IODOMETHYLATES

**V. O. TOPUZYAN¹, S. R. TOSUNYAN¹, I. R. KARAPETYAN¹,
K. U. AMIRBEKYAN² and S. A. MARKARIAN²**

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
Yerevan State University
E-mail: vtop@web.am

A synthesis was carried out by the reaction of unsaturated 5(4H)-oxazolones with N,N-(dimethylamino)alkyl amines and physicochemical characteristics of N,N-(dimethylamino)alkyl amides of some N-substituted α,β-dehydroamino acids (phenylalanine, O-methyltyrosine) and their quaternary ammonium salts were described. The rate constants of pseudo-first-order reactions for the cycle disclosure of unsaturated 5(4H)-oxazolones by N,N-dimethylaminoalkyl amines were determined. The results of their interaction with human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) were presented. For all synthesized compounds the values of IC₅₀ (concentration of the studied compound at which a 50% inhibition of the

rate of cholinesterase hydrolysis of 0.1mM acetylthiocholine was observed) were determined. According to the obtained data, all the synthesized compounds showed anticholinesterase activity and mainly they were specific towards BuChE.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Асатрян Р.С. // Хим.-фарм.ж., 2006, т. 40, с.18.
- [2] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // NAS RA Electronoic Journal of Natural Sciences, 2006, v.1, ¹⁶, p.14.
- [3] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrtchyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // Chemico-Biological Interactions, 2008, v.171, ¹¹, p.108.
- [4] Спасов А.А., Яковлев Д.С., Суздалев Л.Ф. // Хим.-фарм.ж., 2012, т. 46, с.8.
- [5] Kawasaki A., Meakawa K., Kubo K., Igarashi T., Sakurai T. // Tetrahedron, 2004, v.60, p.9517.
- [6] Betlakiewska B., Banecki B., Czaplewski C., Lankiewicz L., Wiczak W. // Int. J. Chem. Kinet., 2002, v.34, p.148.
- [7] Caloran C.G., Dillon G.P., Gaynor J.M., Reidy S., Ryber S.A., Khan D., Marquez J.F., Gilmer J.F. // J.Med.Chem., 2008, v.51, ¹²⁰, p.6400.
- [8] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, ¹³, с.369.