

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СВОЙСТВ
БИС-(4-АРИЛИДЕН-2-АРИЛ-1*H*-ИМИДАЗОЛ-5(4*H*)-ОНОВ)**

В. М. КАЗОЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: ghazoyanvarduhi@gmail.com

Поступило 24 X 2018

Азлактонным методом осуществлен синтез бис-амидов, содержащих остатки N-замещенных α, β -дегидроаминокислот. Последние подвергались дегидратации с применением гексаметилдисилазана. В результате получены бис(4-арилиден-2-арил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-оны с выходами 80-95%. На примере синтеза бис(4-бензилиден-2-фенил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-она показано, что получение бис-амида и его дегидратация могут протекать “в одной кольбе” с выходом продукта свыше 80%. Исследованы ингибирующие свойства синтезированных бис-амидов и бис-имидазолонов по отношению как к ацетилхолинэстеразе, так и к бутирилхолинэстеразе. Установлено, что переход от бис-амидов к их циклическим продуктам – бис-имидазолонам, в основном, приводит к увеличению ингибирующих свойств по отношению к обоим ферментам.

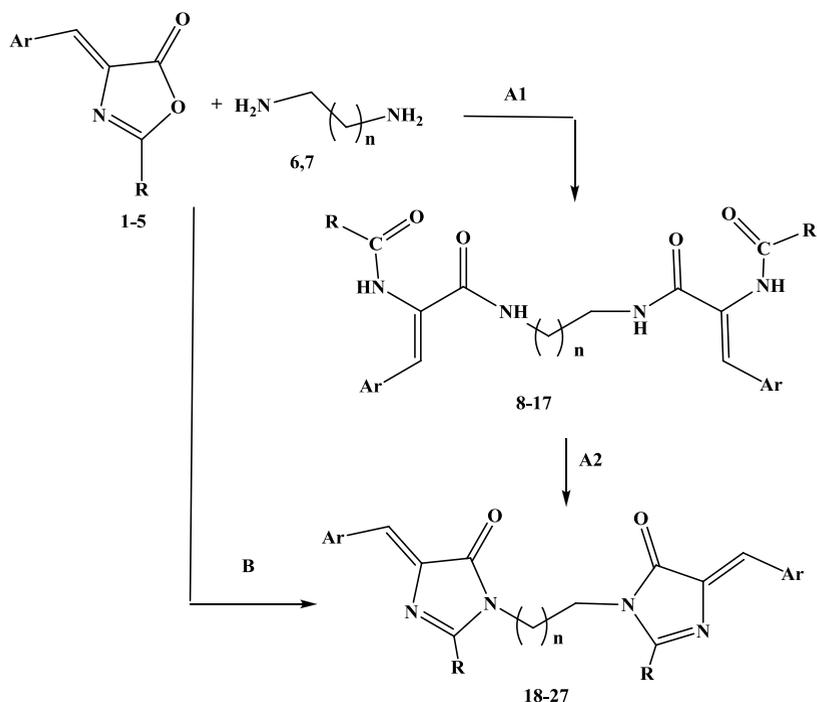
Табл.1, библиографических ссылок 8.

Согласно «холинергической гипотезе», ухудшение холинергической функции организма приводит к дефициту ацетилхолина в мозге, что является одной из основных причин возникновения болезни Альцгеймера (БА) [1]. Возрастание активности холинергической системы отмечается также в «амилоидной гипотезе» возникновения БА [2, 3]. Согласно последней, увеличение активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БухЭ) способствует образованию β -амилоидных фибрилл в мозге больного. В связи с этим изыскание ингибиторов холинэстераз является актуальной задачей.

Ранее было установлено, что 2,4-дизамещенные 5(4*H*)-имидазолоны проявляют антихолинэстеразные свойства [4]. Целью настоящего

сообщения являются синтез и исследование антихолинэстеразных свойств бис-(4-арилиден-2-арил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов **18-27**.

Синтез целевых соединений осуществлен взаимодействием функционально замещенных оксазолонов **1-5** с диаминами **6, 7** двумя методами. По методу А реакцию проводили в этилацетате при кипячении реакционной смеси в течение 10-30 мин. В результате с хорошими выходами (77-97%) получены бис-амиды **8-17** (стадия А1). Дегидратация последних осуществлена с помощью 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана (ГМДС) в ДМФА, при кипячении реакционной смеси в течение 10-45 мин (стадия А2). Выходы полученных таким образом целевых бис-имидазолонов **18-27** находятся в пределах 80-95%. На примере синтеза (4*Z*,4'*Z*)-1,1'-(этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-она) **18** исследована возможность проведения двух стадий А1 и А2 в “одной колбе” без выделения бис-амида **8** (путь В). С этой целью к смеси 2-фенил-4-бензилиден-5(4*H*)-оксазолона **1** и этилендиамина **6** в ДМФА через 30 мин добавляли ГМДС, и после завершения реакции (через 30 мин) и обработки реакционной смеси выделяли бис-амид **18** с выходом 81.7%.



1, 8, 18 - R = Ar = C₆H₅, n = 1, **9, 19** - R = Ar = C₆H₅, n = 5, **2, 10, 20** - R = C₆H₅, Ar = 4-MeOC₆H₄, n = 1, **11, 21** - R = C₆H₅, Ar = 4-MeOC₆H₄, n = 5, **3, 12, 22** - R = C₆H₅, Ar = 3,4-O₂CH₂C₆H₃, n = 1, **13, 23** - R = C₆H₅, Ar = 3,4-O₂CH₂C₆H₃, n = 5, **4, 14, 24** - R = 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅, n = 1, **15, 25** - R = 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅, n = 5, **5, 16, 26** - R = 2,4-Cl₂C₆H₃, Ar = 4-MeOC₆H₄, n = 1, **17, 27** - R = 2,4-Cl₂C₆H₃, Ar = 4-MeOC₆H₄, n = 5.

Надо отметить, что при синтезе бис-имидазолона **18** по пути А в две стадии суммарный выход составляет 69.6%.

Исследованы ингибирующие свойства синтезированных соединений **8-27** по отношению к эритроцитарной ацетилхолинэстеразе (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразе (БуХЭ) человека. Полученные данные приведены в таблице. Исходя из полученных данных можно заключить, что сравнительно высокую ингибирующую активность по отношению к АХЭ проявляют N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диил-бис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) **15** – 57% и (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-фенил-1H-имидазол-5(4H)-он) **23** – 97%. В случае БуХЭ сравнительно высокое ингибирование наблюдается у N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)бис-(2,4-дихлорбензамида) **16** – 31%, а (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]-диоксол-5-илметил)-2-фенил-1H-имидазол-5(4H)-он) **23** и (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1H-имидазол-5(4H)-он) **27** проявляют 100% активность. Из данных, приведенных в таблице, видно, что переход от бис-амидов в соответствующие бис-имидазолы в основном повышает ингибиторную активность в отношении обоих ферментов. Для бис-имидазолов **18-27** определены также концентрации, ингибирующие ферменты на 50% (IC_{50%}). Данные этих исследований также приведены в таблице, согласно которой, все соединения **18-27** по ингибирующим свойствам уступают препарату такрин. Однако (4Z,4'Z)-1,1'-(этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1H-имидазол-5(4H)-он) **18** по специфичности по отношению к БуХЭ превосходит такрин в 4.8 раза, в то время как по IC_{50%} мало уступает.

Таблица

Ингибирующие свойства бис-амидов 8-17 и бис-имидазолов 18-27 по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ) и бутирилхолинэстеразе (БуХЭ)

№	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БуХЭ, %	№	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БуХЭ, %	IC _{50%} АХЭ, nM	IC _{50%} БуХЭ, nM	И _{специф.} *
8	12	11	18	26	70	4480	35	120 БуХЭ
9	11	17	19	15	6	–	–	–
10	28	5	20	29	50	1032	550	2 БуХЭ
11	45	22	21	54	42	702	849	1.2 АХЭ
12	26	5	22	34	42	–	–	–
13	3	9	23	97	100	897	167	5 БуХЭ
14	0	18	24	50	3	346	14293	41 АХЭ
15	57	14	25	59	27	536	847	2 АХЭ
16	34	31	26	62	6	409	2518	6 АХЭ
17	37	8	27	79	100	560	61	9 БуХЭ

Такрин – IC_{50%} АХЭ 500 nM, БуХЭ 20nM, И_{специф.} 25 БуХЭ [8].

* И_{специф.} – индекс специфичности по отношению к ферменту.

Таким образом, синтезирован новый класс ингибиторов холинэстераз. Дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к высокоактивным соединениям, которые могут заинтересовать фармакологов в качестве соединений, пригодных для создания лекарств против БА.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений зарегистрированы на спектрометре “Nicolet Avatar 330” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian “Mercury 300” с рабочей частотой 300 МГц в растворе $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4=1/3$. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H приведены относительно сигнала внутреннего стандарта – ТМС. Контроль за ходом реакций и определение чистоты полученных соединений осуществлены методом ТСХ (на пластинках AlugramXtraSILG/UV) в системе растворителей бензол–метанол, 5:2. Вещества обнаружены УФ-облучением и 5% раствором перманганата калия с последующим нагреванием при 100-120°C в течение 2-3 мин. Температуры плавления определены на микростолике “Voetius”.

Ненасыщенные 5(4Н)-оксазолонны **1-5** получены согласно методу [5].

(N-Бензоил- α,β -дегидрофенилаланил)бисалкиламиды (8-17). К раствору 8 ммоль ненасыщенного 5(4Н)-оксазолонна в 15 мл этилацетата добавляли 4 ммоль диамина и кипятили с обратным холодильником в течение 10-30 мин. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из этанола.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (8). Продолжительность реакции 30 мин, выход 77.30%, т. пл. 145-148°C, R_f 0.77. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O амидный), 3064 и 3322 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.38-3.44 (4H, м, CH_2), 7.18 (2H, с, =CH), 7.23-7.33 (6H, м, Ar), 7.34-7.41 (4H, м, Ar), 7.44-7.54 (6H, м, Ar), 7.95-8.01 (4H, м, Ar), 8.06 (2H, т, J 4.9, NHCH_2), 9.76 (2H, ш, NH). Найдено, %: C 73.42; H 5.60; N 9.76. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.10; H 5.41; N 10.03.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (9). Продолжительность реакции 20 мин, выход 84.05%, т. пл. 192-195°C, R_f 0.81. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1642 (C=O амидный), 3059 и 3242 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34-1.45 (4H, м, CH_2), 1.49-1.60 (4H, м, CH_2), 3.17-3.25 (4H, м, NCH_2), 7.14 (2H, с, =CH), 7.20-7.32 (6H, м, Ar), 7.41-7.55 (10H, м, Ar), 7.86 (2H, т, J 5.8, NHCH_2), 7.97-8.03 (4H, м, Ar), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: C

79.00; Н 5.69; N 9.55. $C_{38}H_{34}N_4O_2$. Вычислено, %: С 78.87; Н 5.92; N 9.68.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедирил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (10). Продолжительность реакции 15 мин, выход 84.86%, т. пл. 230-233°C, R_f 0.22. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=O амидный), 3292 и 3371 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.36-3.42 (4H, м, CH_2), 3.79 (6H, с, OCH_3), 6.80-6.86 (4H, м, Ar), 7.18 (2H, с, =CH), 7.36-7.43 (4H, м, Ar), 7.44-7.52 (6H, м, Ar), 7.97-8.05 (6H, м, Ar и $NHCH_2$), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 70.03; Н 5.41; N 9.14. $C_{36}H_{34}N_4O_6$. Вычислено, %: С 69.89; Н 5.54; N 9.06.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедирил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (11). Продолжительность реакции 30 мин, выход 95.04%, т. пл. 192-195°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=O амидный), 3253 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.31-1.44 (4H, м, CH_2), 1.46-1.58 (4H, м, CH_2), 3.15-3.24 (4H, м, NCH_2), 3.77 (6H, с, OCH_3), 6.79-6.85 (4H, м, C_6H_4), 7.15 (2H, с, =CH), 7.42-7.54 (10H, м, Ar), 7.75 (2H, т, J 5.8, $NHCH_2$), 7.99-8.06 (4H, м, Ar), 9.62 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 71.36; Н 6.39; N 8.19. $C_{40}H_{42}N_4O_6$. Вычислено, %: С 71.20; Н 6.27; N 8.30.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедирил))бис(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (12). Продолжительность реакции 20 мин, выход 95.60%, т. пл. 234-237°C, R_f 0.61. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (C=O амидный), 3261 и 3441 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 3.34-3.41 (4H, м, CH_2), 5.97 (4H, с, OCH_2), 6.76 (2H, д, J=8.1, =CH), 7.00 (2H, д д, J=8.1, J=1.6, =CH), 7.08 (2H, д, J=1.6, =CH), 7.13 (2H, с, =CH), 7.37-7.44 (4H, м, C_6H_5), 7.45-7.52 (2H, м, C_6H_5), 7.97-8.04 (6H, м, C_6H_5 и NH), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 66.49; Н 4.77; N 8.51. $C_{36}H_{30}N_4O_8$. Вычислено, %: С 66.86; Н 4.68; N 8.66.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедирил))бис(1-бензо[d][1,3] диоксол-5-ил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (13). Продолжительность реакции 25 мин, выход 93.88%, т. пл. 208-211°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=O амидный), 3066 и 3247 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 1.31-1.42 (4H, м, CH_2); 1.46-1.58 (4H, м, CH_2); 3.14-3.24 (4H, м, NCH_2); 5.96 (4H, с, OCH_2); 6.76 (2H, д, J=8.1, =CH); 7.02 (2H, д д, J=8.1, J=1.6, =CH), 7.10 (2H, д, J=1.6, =CH), 7.11 (2H, с, =CH), 7.42-7.54 (6H, м, C_6H_4), 7.78 (2H, т, J=5.8, NH), 7.98-8.05 (4H, м, C_6H_5), 9.61 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 68.54; Н 5.26; N 8.14. $C_{40}H_{38}N_4O_4$. Вычислено, %: С 68.36; Н 5.45; N 7.97.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедирил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) (14). Продолжительность реакции 10 мин., выход 92.63%, т. пл. 250-253°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (C=O амидный), 3216 и 3401 (NH). Спектр ЯМР 1H ,

δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 3.37-3.44 (4H, м, CH_2), 7.16 (2H, с, $=\text{CH}$), 7.22-7.34 (6H, м, Ar), 7.45-7.54 (8H, м, Ar), 7.87-7.94 (4H, м, Ar), 8.08 (2H, т, $J=4.9$, NHCH_2), 9.84 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 57.18; Н 4.06; Br 22.49; N 7.61. $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.00; Н 3.94; Br 22.31; N 7.82.

$\text{N,N}'$ -(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедирил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) (15). Продолжительность реакции 15 мин, выход 91.43%, т. пл. 231-234°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1641 (C=O амидный), 3056 и 3239 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34-1.44 (4H, м, CH_2), 1.47-1.60 (4H, м, CH_2), 3.16-3.26 (4H, м, NCH_2), 7.13 (2H, с, $=\text{CH}$), 7.20-7.32 (6H, м, Ar), 7.48-7.53 (4H, м, Ar), 7.56-7.63 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.88-7.98 (6H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ и NHCH_2), 9.76 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 59.26; Н 4.85; Br 20.43; N 7.36. $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.08; Н 4.70; Br 20.69; N 7.25.

$\text{N,N}'$ -(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедирил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-проп-1-ен-3,2-диил)бис(2,4-дихлорбензамид) (16). Продолжительность реакции 20 мин, выход 97.35%, т. пл. 261-264°C, R_f 0.58. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1648 (C=O амидный), 3229, 3356 и 3427 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 3.43-3.48 (4H, м, CH_2), 3.81 (6H, с, OCH_3), 6.81-6.87 (4H, м, C_6H_4), 7.12 (2H, с, $=\text{CH}$); 7.31 (2H, д д, $J=8.3$, $J=1.8$, $=\text{CH}$), 7.42 (2H, с, $J=1.8$, $=\text{CH}$); 7.48-7.53 (4H, м, C_6H_4), 7.72 (2H, д, $J=8.3$, $=\text{CH}$), 7.86 (2H, уш. с, NHCH_2), 9.76 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: С 57.33; Н 4.26; Cl 18.90; N 7.24. $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 57.16; Н 4.00; Cl 18.75; N 7.41.

$\text{N,N}'$ -(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан—1,6-диилбис(азанедирил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)бис(2,4-дихлорбензамид) (17). Продолжительность реакции 25 мин., выход 90.28%, т. пл. 239-242°C, R_f 0.49. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=O амидный), 3231 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 1.35-1.48 (4H, м, CH_2), 1.49-1.62 (4H, м, CH_2), 3.21-3.29 (4H, м, NCH_2), 3.81 (6H, с, OCH_3), 6.84-6.90 (4H, м, C_6H_4), 7.11 (2H, с, $=\text{CH}$), 7.40 (2H, д д, $J=8.3$, $J=1.9$, $=\text{CH}$), 7.48 (2H, д, $J=1.9$, $=\text{CH}$), 7.51-7.57 (4H, м, C_6H_4), 7.66 (2H, д, $J=8.3$, $=\text{CH}$), 7.66 (2H, уш. с, NH), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 59.31; Н 4.65; Cl 17.59; N 6.61. $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 59.12; Н 4.71; Cl 17.45; N 6.90.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Алкил-1,2-диил)бис(4-арилиден-2-арил-1H-имидазол-5(4H)-оны (18-27). К раствору 18 ммоль бис-амида в 10 мл ДМФА добавляли 1.9 мл (90 ммоль) ГМДС и кипятили с обратным холодильником 10-45 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляли 90 мл водного раствора хлористого водорода, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из бензола.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1H-имидазол-5(4H)-он) (18). Метод А. Продолжительность реакции 45 мин, выход 90.43%. Метод В. К раствору 1.0 г (4.0 ммоль) 2-фенил-4-бензи-

лиден-5(4Н)-оксазолон в 10 мл ДМФА добавляли 0.12 г (0.14 мл, 2 ммоль) этилендиамина. Смесь кипятили 30 мин, добавляли 0.97 г (1.27 мл, 6 ммоль) ГМДС и продолжали кипячение еще 30 мин. Обработку осуществляли по методу А. Выход 0.85 г (81.7%).

Т. пл. 267-270°C, R_f 0.85. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1716 (СО-цикл). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.99 (4Н, с, NCH_2), 6.92 (2Н, с, =CH), 7.35-7.52 (12Н, м, C_6H_5), 7.66-7.72 (4Н, м, C_6H_5), 8.15-8.21 (4Н, м, C_6H_5). Найдено, %: С 78.37; Н 5.21; N 10.60. $C_{34}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 78.14; Н 5.02; N 10.72.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (19). Продолжительность реакции 45 мин, выход 92.46%, т. пл. 198-201°C, R_f 0.88. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1715 (СО-цикл). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.15-1.22 (4Н, м, CH_2), 1.41-1.52 (4Н, м, CH_2), 3.66-3.73 (4Н, м, NCH_2), 7.09 (2Н, с, =CH), 7.32-7.43 (6Н, м, C_6H_5), 7.50-7.60 (6Н, м, C_6H_5), 7.76-7.81 (4Н, м, C_6H_5), 8.19-8.24 (4Н, м, C_6H_5). Найдено, %: С 79.03; Н 5.80; N 9.79. $C_{38}H_{34}N_4O_2$. Вычислено, %: С 78.87; Н 5.92; N 9.68.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (20). Продолжительность реакции 30 мин, выход 88.24%, т. пл. 321-324°C, R_f 0.81. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1706 (СО-цикл). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.87 (6Н, с, OCH_3), 3.97 (4Н, с, CH_2), 6.90 (2Н, с, =CH), 6.92-6.97 (4Н, м, Ar), 7.35-7.42 (4Н, м, Ar), 7.44-7.50 (2Н, м, Ar), 7.64-7.68 (4Н, м, Ar), 8.14-8.19 (4Н, м, Ar). Найдено, %: С 74.44; Н 5.03; N 9.85. $C_{36}H_{30}N_4O_4$. Вычислено, %: С 74.21; Н 5.19; N 9.62.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (21). Продолжительность реакции 40 мин, выход 80.85%, т. пл. 188-190°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1708 (СО-цикл). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.12-1.23 (4Н, м, CH_2), 1.39-1.51 (4Н, м, CH_2), 3.64-3.71 (4Н, м, NCH_2), 3.85 (6Н, с, OCH_3), 6.90-6.96 (4Н, м, C_6H_4), 7.05 (2Н, уш. с, =CH), 7.50-7.57 (6Н, уш. с, =CH, Ar), 7.74-7.79 (4Н, м, Ar), 8.17-8.22 (4Н, м, C_6H_4). Найдено, %: С 75.59; Н 6.31; N 8.56. $C_{40}H_{38}N_4O_4$. Вычислено, %: С 75.21; Н 6.00; N 8.77.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилен)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (22). Продолжительность реакции 20 мин, выход 92.39%, т. пл. 341-344°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1703 (СО-цикл). Вещество недостаточно растворимо, поэтому спектры ЯМР не сняты. Найдено, %: С 80.09; Н 4.06; N 9.37. $C_{36}H_{26}N_4O_6$. Вычислено, %: С 70.80; Н 4.29; N 9.17.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилен)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (23). Продолжительность реакции 10 мин, выход 95.70%, т. пл. 269-272°C, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (СО-цикл). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.12-1.21 (4Н, м,

CH₂); 1.39-1.50 (4H, м, CH₂); 3.64-3.71 (4H, м, NCH₂); 6.05 (4H, с, OCH₂); 6.85 (2H, д, J=8.1, =CH); 7.02 (2H, уш. с, =CH); 7.50-7.57 (8H, м, Ar); 7.74-7.79 (4H, м, C₆H₅); 8.07 (2H, д, J=1.6, =CH). Найдено, %: С 72.51; Н 5.03; N 8.64. C₄₀H₃₄N₄O₂. Вычислено, %: С 72.05; Н 5.14; N 8.40:

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-(4-бромофенил)-1H-имидазол-5(4H)-он) (24). Продолжительность реакции 20 мин, выход 90.00%, т. пл. 338-341°C, R_f 0.86. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1707 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.94 (4H, с, NCH₂), 6.98 (2H, с, =CH), 7.44-7.50 (6H, м, C₆H₅), 7.51-7.57 (4H, м, C₆H₄), 7.61-7.65 (4H, м, C₆H₄), 8.18-8.23 (4H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 60.29; Н 3.34; Br 23.63; N 8.40. C₃₄H₂₄Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 60.02; Н 3.56; Br 23.49; N 8.24.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-бензилиден-2-(4-бромофенил)-1H-имидазол-5(4H)-он) (25). Продолжительность реакции 20 мин, выход 86.21%, т. пл. 267-270°C, R_f 0.85. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1714 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.17-1.28 (4H, м, CH₂), 1.41-1.54 (4H, м, CH₂), 3.67-3.74 (4H, м, NCH₂), 7.11 (2H, с, =CH), 7.34-7.43 (6H, м, C₆H₅), 7.69-7.79 (8H, м, C₆H₄), 8.17-8.23 (4H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 62.15; Н 4.16; Br 21.88; N 7.83. C₃₈H₃₂Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 61.97; Н 4.38; Br 21.70; N 7.61.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1H-имидазол-5(4H)-он) (26). Продолжительность реакции 15 мин, выход 89.33%, т. пл. 211-213°C, R_f 0.85. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1713 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 3.58 (4H, с, CH₂), 3.86 (6H, с, OCH₃), 6.90-6.96 (4H, м, Ar), 7.29 (2H, д д, J=8.3, J=1.9, =CH), 7.49 (2H, д, J=8.3, =CH) 7.58 (2H, д, J=1.9, =CH), 8.11-8.17 (4H, м, Ar). Найдено, %: С 60.37; Н 3.49; Cl 19.93; N 7.87. C₃₆H₂₄Cl₄N₄O₄. Вычислено, %: С 60.19; Н 3.37; Cl 19.74; N 7.80.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1H-имидазол-5(4H)-он) (27). Продолжительность реакции 20 мин, выход 94.80%, т. пл. 109-112°C, R_f 0.76. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1707 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.00-1.09 (4H, м, CH₂), 1.26-1.38 (4H, м, CH₂), 3.38 (4H, т, J=7.0, NCH₂), 3.85 (6H, с, OCH₃), 6.88-6.94 (4H, м, C₆H₄), 7.13 (2H, с, =CH), 7.53 (2H, д д, J=8.3, J=1.9, =CH), 7.61 (2H, д, J=1.9, =CH), 7.62 (2H, д, J=8.3, =CH), 8.11-8.17 (4H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 62.07; Н 4.23; Cl 18.51; N 7.42. C₄₀H₃₄Cl₄N₄O₄. Вычислено, %: С 61.86; Н 4.41; Cl 18.26; N 7.21.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений (8-27). Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [6]. В исследованиях применяли эритроцитарную АХЭ и плазменную БУХЭ человека. Измерения проводились в термостатируемой ячейке спектрофотометра "SpecordUV-Vis" при 412 нм. В опытах реакционная среда в 2.5 мл ко-

нечного объема содержала реагенты в следующих концентрациях: дистиллированная вода – 1.25 мл, фосфатный буфер 0.1 М – 1 мл, рН 7.6±0.1, 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) 0.005 М-0.02 мл, ацетилтиохолин (АТХ) 0.005 М – 0.005 мл, соответствующий фермент 0.01 мл и исследуемое вещество 0.01 М (в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и ДТНБ, инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли АТХ и повторно измеряли поглощение раствора после инкубирования 20 мин при 25°C. Тестовые опыты проводили аналогично изначально в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующая активность соединения определялась следующей формулой:

$$\text{ингибирование \%} = \frac{\text{конт} - \text{тест}}{\text{конт}} \times 100,$$

где контроль – разница поглощений двух измерений контрольного опыта; тест – разница поглощений двух измерений тестового опыта.

Значения концентраций соединений **18, 20, 21, 23-27**, ингибирующие холинэстеразы на 50% (IC_{50%}), определены по методу [7].

**ԲԻՍ-(4-ԱՐԻԼԻԴԵՆ-2-ԱՐԻԼ-1H-ԻՄԻԴԱԶՈՒ-5(4H)ՈՆԵՐԻ) ՄԻՆՈՒՅՁԸ
ԵՎ ՆԱԿԱԽՈՒԻՆԷՍՈՒՆԵՐԱԶՁԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Վ. Մ. ՂԱԶՈՅԱՆ

Ազրախտոնային եղանակով իրականացվել է N-տեղակալված α,β-դեհիդրոամինաթթուների մնացորդներ պարունակող բիս-ամիդների սինթեզը: Վերջիններս ենթարկվել են դեհիդրատացման հեքսամեթիլդիսիլազանի կիրառմամբ: Արդյունքում ստացվել են բիս(4-արիլդեն-2-արիլ-1H-իմիդազոլ-5(4H)-եր 80-95% ելքերով: Բիս(4-բենզիլդեն-2-ֆենիլ-1H-իմիդազոլոնի) օրինակի վրա ցույց է տրված, որ բիս-ամիդի ստացումն ու նրա դեհիդրատացումը կարող է իրականացվել «մեկ կոլբայում» վերջնանյութի ավելի քան 80% ելքով: Ուսումնասիրված են սինթեզված բիս-ամիդների և բիս-իմիդազոլոնների արգելակիչ հատկությունները ինչպես ացեթիլխոլինէսթերազի, այնպես էլ բուտիրիլ-խոլինէսթերազի նկատմամբ: Պարզվել է, որ բիս-ամիդներից անցումը նրանց ցիկլիկ արգասիքների բիս-իմիդազոլոնների հիմնականում հանգեցնում է արգելակիչ հատկությունների աճին երկու ֆերմենտի նկատմամբ էլ:

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY OF BIS-(4-ARILIDENE-2-ARIL-1H-IMIDAZOLE-5(4H)-ONES

V. M. GHAZOYAN

The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ghazoyanvarduhi@gmail.com

The synthesis of bis-amides containing residues of N-substituted α,β -dehydro-aminoacids was carried out using the azlactone method by the interaction of functionally substituted oxazolones with diamines by two methods. According to the first of methods, the reaction was carried out in ethyl acetate while boiling the reaction mixture for 10-30 minutes. As a result, bis-amides were obtained in good yields (77-97%). The dehydration of the latter was carried out using 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane in dimethylformamide, while boiling the reaction mixture for 10-45 minutes. The yields of the thus obtained target bis-imidazolones are in the range of 80-95%. Using the example of the synthesis of (4Z,4'Z)-1,1'-(ethane-1,2-diyl)bis(4-benzylidene-2-phenyl-1H-imidazol-5-(4H)-one), the possibility of carrying out two stages "one pot" without isolating bis-amide. To this end, 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane was added to dimethylformamide after 30 min to a mixture of 2-phenyl-4-benzylidene-5-(4H)-oxazolone and ethylene diamine, after the completion of the reaction (after 30 min) and treatment of the reaction mixture, the bis-amide was isolated yield more than 80%. It should be noted that in the synthesis of bis-imidazolone along this path in two stages, the total yield is approximately 69%. The inhibiting properties of synthesized bis-amides and bis-imidazolones with respect to both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase have been studied. It has been established that the transition from bis-amides to their cyclic products, bis-imidazolones, leads to an increase in inhibitory properties with respect to both enzymes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Anand P., Singh B. // Arch. Pharm. Res., 2013, v. 24, №4, p. 375.
- [2] Rees T., Hammond P.I., Soreq H., Younkin S., Brimijoin S. // Neurobiol. of Aging, 2003. v. 24, p. 777.
- [3] Geula C., Darvesh S. // Drugs Today, 2004, v. 40, p. 711.
- [4] Топузян В.О., Казоян В.М. // ДНАН Армении, 2018, т. 18, №3, с. 268.
- [5] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, с. 369.
- [6] Rehman A.-Ru., Afroz S., Abbasi M.A., Tanveer W., Khan K. M., Ashraf M., Ahmad I., Afzal I., Ambreen N. // Pak. J. Pharm. Sci., 2012, v. 25, p. 809.
- [7] Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.Jr., Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharm., 1961, v. 7, p. 88.
- [8] Luo W., Yu Q.-Sh., Kulkarni S.S., Parrish D.A., Holloway H.W., Tweedie D., Shafferman A., Lahiri D.K., Brossi A., Greig N.H. // J.Med.Chem., 2006, v. 49, №7, p. 2174.