

**СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА
АМИНОАЛКИЛАМИДОВ (Z)-4-АРИЛИДЕН-5-ОКСО-2-ФЕНИЛ-4,5-
ДИГИДРО-1H-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

В. О. ТОПУЗЯН¹, В. М. КАЗОЯН¹, А. А. ОГАНЕСЯН¹ и Л. Х. ГАЛСТЯН²

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: vtop@web.am

² Ереванский государственный университет

Поступило 21 I 2019

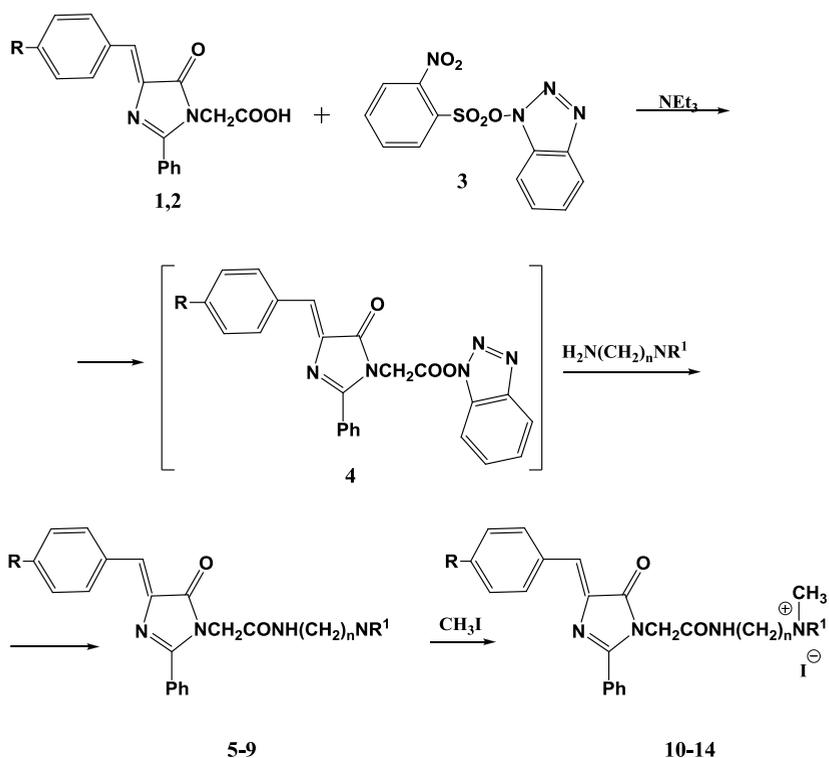
Методом активированных эфиров с применением 1-(о-нитрофенилсульфонил)-оксипензотриазола синтезированы диалкиламиноалкиламиды (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбонновых кислот. Последние получены с 33-70% выходами. Синтезированные аминокислоты реакцией с метилиодидом превращены в четвертичные аммониевые соединения. Исследованы антихолинэстеразные свойства синтезированных веществ по отношению к ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе. Определены проценты ингибирования холинэстераз в присутствии 80 мкМ исследуемых соединений. Согласно полученным данным, синтезированные аминокислоты и их йодметилаты, в основном, проявляют сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность. Установлено, что из синтезированных соединений сравнительно высокую антиацетилхолинэстеразную активность проявляет (Z)-N-(2-диэтиламино)этил-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (43%), а по отношению к БУХЭ сравнительно высокая ингибирующая способность наблюдается у (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (58%).

Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

Соединения, проявляющие антихолинэстеразную активность, находят применение при создании лекарств для лечения таких дегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера [1] и Паркинсона [2]. Ранее нами было установлено, что некоторые 2,4-дизамещенные [3] и 1,2,4-тризамещенные 5(4H)-имидазолы [4] проявляют антихолинэстеразные свойства.

Настоящая работа посвящена синтезу и изучению антихолинэстеразных свойств диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (**5-9**) и их четвертичных аммониевых аналогов (**10-14**).

Синтез амидов **5-9** осуществлен методом активированных эфиров. Оксibenзотриазоловые эфиры имидазолилкарбоновых кислот **4** получены в ацетонитриле при комнатной температуре, с применением перэтерифицирующего реагента – 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола (**3**). Эфиры **4** без выделения из реакционной среды были введены в реакцию с 2-(диалкиламино)алкиламинами. Выходы полученных таким образом аминокамидов **5-9** колеблются в пределах 67-71%. Соответствующие четвертичные аммониевые соли **10-14** синтезированы взаимодействием аминокамидов **5-9** с йодистым метилом в ацетоне.



1,5,10 R= H, R¹=N(CH₃)₂, n=2; **6,11** R=H, R¹=N(C₂H₅)₂, n=2; **7,12** R= H, R¹=N(CH₃)₂, n=3; **2,8,13** R= CH₃O, R¹=N(CH₃)₂, n=2; **9,14** R= CH₃O, R¹=N(C₂H₅)₂, n=2:

Исследованы антихолинэстеразные свойства аминокамидов **5-9** и их четвертичных аммониевых солей **10-14** по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и к бутирилхолинэстеразе (БуХЭ). Полученные данные приведены в таблице, согласно данным которой, из синтезированных соединений сравнительно высокую антиацетилхолинэстераз-

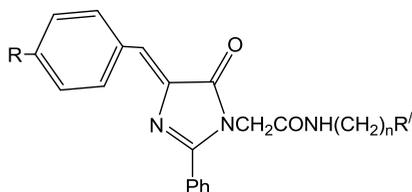
ную активность проявляет (Z)-N-(2-диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (9), а по отношению к БУХЭ сравнительно высокая ингибирующая способность наблюдается у (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (5).

Сопоставлением данных таблицы можно заключить, что синтезированные соединения, в основном, более эффективны в отношении к БУХЭ, чем к АХЭ. Кватернизация третичной аминогруппы аминоконидного остатка при АХЭ почти не влияет на активность соединений, тогда как при БУХЭ наблюдается уменьшение ингибирующей активности.

Таким образом, осуществлен синтез диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот и определены их антихолинэстеразные свойства.

Таблица

Данные антихолинэстеразных свойств диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил) карбоновых кислот в концентрации $8 \times 10^{-5} M$



Соединение	R	n	R'	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БУХЭ, %
5	H	2	N(CH ₃) ₂	16.9	58.2
6	H	2	N(C ₂ H ₅) ₂	4.3	50.0
7	H	3	N(CH ₃) ₂	9.4	44.9
8	CH ₃ O	2	N(CH ₃) ₂	16.9	28.4
9	CH ₃ O	2	N(C ₂ H ₅) ₂	43.0	46.0
10	H	2	N ⁺ (CH ₃) ₃ *I ⁻	7.5	36.7
11	H	2	N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ CH ₃ *I ⁻	6.5	30.0
12	H	3	N ⁺ (CH ₃) ₃ *I ⁻	14.8	13.9
13	CH ₃ O	2	N ⁺ (CH ₃) ₃ *I ⁻	17.0	26.9
14	CH ₃ O	2	N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ CH ₃ *I ⁻	39.5	4.8

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 DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом реакций и определение чистоты полученных соединений осуществлены методом ТСХ (на пластинках “AlugramXtraSILG/UV”) в системе растворителей пропанол–вода, 7:3. Вещества обнаружены УФ-облучением. Температуры плавления определены на микростоліке “Voetius”. Карбоновые кислоты **1** и **2** получены по [4]. 1-(*o*-Нитрофенилсульфонилокси)бензотриазол синтезирован по [5].

Диалкиламиноалкиламиды (Z)-(4-ариліден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (5-9). К раствору 3.3 ммоль кислоты и 3.3 ммоль триэтиламина в 20 мл ацетонитрила добавляли 3.3 ммоль 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола и оставляли при комнатной температуре на 1.5 ч. После этого добавляли 3.3 ммоль диалкиламиноалкиламина и реакцию смесь оставляли при той же температуре на 24 ч. Ацетонитрил удаляли на роторном испарителе, к остатку добавляли 20 мл 3% раствора карбоната калия и смесь экстрагировали 50 мл этилацетата (3 раза). Объединенные органические вытяжки промывали водой и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамид (5). Выход 64.4%, т. пл. 151°C, R_f 0.40. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1659 (C=O амидн.), 1720 (C=O цикл.), 3305 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.19 с (6H, CH_3), 2.29 т (2H, $J=6.5$, CH_2), 3.19 тд (2H, $J=6.5$, 5.5, CH_2), 4.28 с (2H, CH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.48-7.59 м (3H, C_6H_5), 7.84- 7.88 м (2H, C_6H_5), 7.96 уш. т (1H, $J=5.5$, NH), 8.23-8.27 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 70.42; H 6.14; N 15.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.8.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диэтиламино)этил)ацетамид (6). Выход 64.1%, т. пл. 141-143°C, R_f 0.45. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1722 (C=O цикл.), 3287 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.98 т (6H, $J=7.1$, CH_3), 2.40 т (2H, $J=6.9$, CH_2), 2.49 к (4H, $J=7.71$, CH_2), 3.15 т д (2H, $J=6.9$, 5.6, CH_2), 4.26 с (2H, CH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.48-7.59 м (3H, C_6H_5), 7.83-7.88 м (2H, C_6H_5), 7.88 уш. т (1H, $J=5.6$, NH), 8.23-8.27 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 70.91; H 7.09; N 13.47. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)ацетамид (7). Выход 33.4%, т. пл. 160-163°C, R_f 0.39. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1721 (C=O цикл.), 3296 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γy : 1.53 квн (2H, J=6.9, CH₂), 2.12 с (6H, CH₃), 2.20 т (2H, J=6.9, CH₂), 3.13 т д (2H, J=6.9, 5.6, CH₂), 4.26 с (2H, CH₂), 7.12 с (1H, C=CH), 7.34-7.45 м (3H, C₆H₅), 7.49-7.60 м (3H, C₆H₅), 7.82-7.87 м (2H, C₆H₅), 8.09 уш. т (1H, J=5.6, NH), 8.23-8.27 м (2H, C₆H₅). Найдено, %: С 70.53; Н 6.99; N 14.03. C₂₃H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 70.74; Н 6.71; N 14.34.

(Z)-N-(2-Диметиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (8). Выход 49.2%, т. пл. 187-190°C, R_f 0.37. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1714 (C=O цикл.), 3300 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γy : 2.19 с (6H, CH₃), 2.28 т (2H, CH₂, J= 6.5), 3.19 т. д (2H, J= 6.5, 5.5, CH₂), 3.86 с (3H, OCH₃), 4.26 с (2H, CH₂), 6.92-6.97 м (2H, C₆H₄), 7.08 с (1H, C=CH), 7.47-7.57 м (3H, C₆H₅), 7.82-7.86 м (2H, C₆H₅), 7.95 уш. т (1H, J=5.5, NH), 8.20-8.25 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 68.07; Н 6.59; N 13.56. C₂₃H₂₆N₄O₃. Вычислено, %: С 67.96; Н 6.45; N 13.78.

(Z)-N-(2-Диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (9). Выход 70.6%, т. пл. 190-192°C, R_f 0.35. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1716 (C=O цикл.), 3297 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γy : 0.98 т (6H, J=7.1, CH₃), 2.41 т (2H, J=6.8, CH₂), 2.49 к (4H, J=7.1, CH₂CH₃), 3.15 т. д (2H, J=6.8, 5.6, CH₂), 3.86 с (3H, OCH₃), 4.25 с (2H, CH₂), 6.93-6.98 м (2H, C₆H₄), 7.08 с (1H, C=CH), 7.47-7.57 м (3H, C₆H₅), 7.82-7.87 м (2H, C₆H₅), 7.87 уш. т (1H, J=5.6, NH), 8.20-8.25 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 69.33; Н 7.12; N 12.58. C₂₅H₃₀N₄O₃. Вычислено, %: С 69.10; Н 6.96; N 12.89.

Йодметилаты диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (10-14). К раствору 1 ммоль диалкиламиноалкиламида в 10 мл абсолютного ацетона добавляли 0.2 г (0.09 мл, 1.5 ммоль) метилйодида и оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Затем добавляли 20 мл диэтилового эфира и оставляли при комнатной температуре на 3 ч. Образовавшийся остаток отфильтровывали и сушили на воздухе.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (10). Выход 98.2%, т. пл. 154-157°C, R_f 0.82. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1688 (C=O амидн.), 1706 (C=O цикл.), 3233 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Γy : 3.19 с (9H, NMe₃), 3.47-3.52 м (2H, CH₂), 3.55-3.62 м (2H, CH₂), 4.40 уш. с (2H, CH₂), 7.13 с (1H, C=CH), 7.35-7.45 м (3H, Ar), 7.53-7.62 м (3H, Ar), 7.82-7.87 м (2H, Ar), 8.23-8.28 м (2H, Ar), 8.64 уш. т (1H, J=5.4, NH). Найдено, %: I 24.71. C₂₃H₂₇N₄O₂I. Вычислено, %: I 24.48.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диэтиламино)этил)ацетамида (11). Выход 90.9%, т. пл. 130-133°C, R_f 0.76. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1667 (C=O амидн.), 1716 (C=O цикл.), 3350 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 1.28 т (6H, $J=7.1$, CH_3), 3.02 с (3H, CH_3), 3.30 т (2H, $J=6.8$, CH_2), 3.40 к (2H, $J=7.7$, CH_2), 3.52 т д (2H, $J=6.9$, 5.6, CH_2), 4.20 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, $CH=C$), 7.38-7.44 м (3H, C_6H_5), 7.50-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.80-7.88 м (2H, C_6H_5), 8.22-8.30 м (2H, C_6H_5), 8.62 уш. т (1H, $J=5.6$, NH). Найдено, %: I 23.59. $C_{25}H_{31}N_4O_2I$. Вычислено, %: I 23.22.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)ацетамида (12). Выход 47.0%, т. пл. 240-243°C, R_f 0.80. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1683 (C=O амидн.), 1712 (C=O цикл.), 3204 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 1.90 квн (2H, $J=6.9$, CH_2), 3.12 с (9H, NMe_3), 3.20 т (2H, $J=6.9$, CH_2), 3.40 тд (2H, $J=6.9$, 5.6, CH_2), 4.38 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, $CH=C$), 7.36-7.4 м (3H, C_6H_5), 7.52-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.84-7.86 м (2H, C_6H_5), 8.14-8.30 м (2H, C_6H_5), 8.40 уш. т (1H, $J=5.6$, NH). Найдено, %: I 24.18. $C_{23}H_{26}N_4O_2I$. Вычислено, %: I 23.83.

Йодметилат (Z)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамида (13). Выход 91.2%, т. пл. 135-138°C, R_f 0.82. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O амидн.), 1703 (C=O цикл.), 3400 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 3.20 с (9H, NMe_3), 3.50 т (2H, $J=6.5$, 5.5, CH_2), 3.85 с (3H, OMe), 4.35 с (2H, CH_2), 6.92-7.00 д (2H, C_6H_4), 7.10 с (1H, $CH=C$), 7.47-7.57 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.86 м (2H, C_6H_5), 8.20-8.25 д (2H, C_6H_4), 8.63 т (1H, NH). Найдено, %: I 23.61. $C_{24}H_{29}N_4O_3I$. Вычислено, %: I 23.14.

Йодметилат (Z)-N-(2-(диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамида (14). Выход 79.9%, т. пл. 140-143°C, R_f 0.25. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1673 (C=O амидн.), 1707 (C=O цикл.), 3282 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 1.30 т (6H, $J=7.1$, CH_3), 3.03 с (3H, NCH_3), 3.28 т (2H, $J=6.6$, CH_2), 3.43 к (4H, $J=7.1$, CH_2), 3.53 тд (2H, $J=6.6$, 5.5, CH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.38 с (2H, CH_2), 6.93-6.98 м (2H, C_6H_4), 7.10 с (1H, $C=CH$), 7.52-7.61 м (3H, C_6H_5), 7.80-7.85 м (2H, C_6H_5), 8.21-8.26 м (2H, C_6H_4), 8.58 уш. т (1H, $J=5.5$, NH). Найдено, %: I 22.39. $C_{26}H_{33}N_4O_3I$. Вычислено, %: I 22.01.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений (5-14).

Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли по методу, описанному в работе [6]. В исследованиях применяли эритроцитарную АХЭ и плазменную БуХЭ человека. Измерения проводились в термостатируемой ячейке спектрофотометра "Specord UV-Vis" при 412 нм. В опытах реакционная среда в 2.5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих концентрациях: дистиллирован-

ная вода – 1.25 мл, фосфатный буфер 0.1M – 1мл, рН 7.6±0.1; 5,5'-дителио-бис-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) 0.005M – 0.02 мл, ацетилтиохо-лин (АТХ) 0.005M – 0.005 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл и исследуемое вещество 0.01M (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 в течение 20 мин при 25°C. Тестовые опыты проводили аналогично изначально в при-сутствии исследуемого соединения. Ингибирующая активность соеди-нений определялась следующей формулой:

$$\text{ингибирование, \%} = \frac{\text{КОНТ} - \text{ТЕСТ}}{\text{КОНТ}} \times 100,$$

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

**(Z)-4-ԱՐԻԼԻԳԵՆ-5-ՕՔՍՈ-2-ՖԵՆԻԼ-4,5-ԴԻՏԻՂԻՐՈ-1H-ԻՄԻՂԱԳՈՒ-1-ԻԼ
ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՆՈԱՄԻՂՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶՆ
ՈՒ ՆԱԿԱՆՈՒՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Վ. Մ. ՂԱԶՈՅԱՆ, Ա. Ա. ՆՈՎՆԱՆՆԻՍՅԱՆ և Լ. Խ. ԳԱՍՍՅԱՆ

Ակտիվ էսթերների մեթոդով 1-(օ-նիտրոֆենիլսուլֆոնիլ)օքսիբենզոտրիպոլի կիրառմամբ սինթեզվել են (Z)-(4-արիլիդեն-5-օքսո-2-ֆենիլ-4,5-դիտիղրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)կարբոնաթթուների դիալկիլամինոալկիլամիդները: Վերջիններս ստացված են 33-70% ելքերով: Սինթեզված ամինոամիդները, մեթիլյոդիդի հետ փոխազդելով, վերածվել են համապատասխան չորրորդային ամոնիումային աղերի: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակախոլինէսթերազային հատկությունները ինչպես ացետիլ-, այնպես էլ բուտիրիլխոլինէսթերազի նկատմամբ: Հաշվված են հետազոտվող միացության 80 μM կոնցենտրացիայի առկայությամբ խոլինէսթերազների ճնշման տոկոսները: Ստացված արդյունքների համաձայն, սինթեզված ամինոամիդները և դրանց յոդմեթիլատները, հիմնականում, ցուցաբերում են համեմատաբար բարձր հակաբուտիրիլխոլինէսթերազային ակտիվություն: Ցույց է տրված, որ ացետիլխոլինէսթերազի հանդեպ համեմատաբար բարձր ակտիվություն է ցուցաբերում (Z)-N-(2-դիմեթիլամինո)էթիլ-2-(4-մեթօքսիբենզիլիդեն)-5-օքսո-2-ֆենիլ-4,5-դիտիղրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)ացետամիդը (43%), իսկ բուտիրիլխոլինէսթերազի հանդեպ համեմատաբար բարձր արգելակիչ հատկություններով օժտված է (Z)-2-(4-բենզիլիդեն-5-օքսո-2-ֆենիլ-4,5-դիտիղրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)-N-(2-դիմեթիլամինո)էթիլ)ացետամիդը (58%):

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE PROPERTIES OF AMINOALKYLAMIDES OF (Z)-4-ARYLIDENE-5-OXO-2-PHENYL-4,5- DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-1-YL CARBOXYLIC ACIDS

V. O. TOPUZYAN¹, V. M. GHAZOYAN¹,
A. A. HOVHANNISYAN¹ and L. Kh. GALSTYAN²

¹The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: vtop@web.am

²Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

By the method of activated esters with the use of 1-(*o*-nitrophenylsulfonyl)oxybenzotriazole there were synthesized dialkylaminoalkylamides of (Z)-(4-aryliden-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)carboxylic acids. The latter were obtained with the yields of 33-70%. The synthesized compounds by the reaction with methyl iodide were converted into quaternary ammonium compounds. The anticholinesterase properties of the synthesized substances were investigated in relation to acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. Percentages of cholinesterase inhibition were determined in the presence of 80 μ M of the studied compounds. According to the results, the synthesized aminoamides and their iodomethylates, basically, show relatively high antibutyrylcholinesterase activity. It was established that from the synthesized compounds, (Z)-N-(2-diethylamino)ethyl)-2-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)acetamide showed relatively high antiacetylcholinesterase activity (43%), and with respect to BuChE, relatively high inhibitory capacity was observed with (Z)-2-(4-benzylidene-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)acetamide (58%).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Samadi A., De los Rios C., Bolea I., Chioua M., Iriepa I., Moraleda I., Bartolini M., Andrisano V., Galves E., Valderas C., Unzeta M., Marco-Contelles J. // *Europ. J. Med. Chem.*, 2012, v. 52, p. 251.
- [2] Martorelli M., Monteiro L., Melo A. // *Adv. Parkinson`s Disease*, 2015, v. 4, p. 90.
- [3] Топузян В.О., Казоян В.М. // Доклады НАН РА, 2018, т. 118, с. 268.
- [4] Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // *ЖОрХ*, 2018, т. 54, с. 1355.
- [5] Топузян В.О., Мартиросян М.С. // *ЖОрХ*, 1991, т. 27, с. 2418.
- [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.