ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2023, том 93, № 6, с. 867–875

УДК 547. 781.8

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

© 2023 г. В. О. Топузян[1], А. А. Оганесян[1], С. Р. Тосунян[1,*], А. Т. Макичян[1,2], Н. А. Оганнесян[1], А. А. Шахатуни[1]

[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-арилиденоксазол-5(4*H*)-онов с дигидрохлоридом 2-(1*H*-имидазол-4-ил)-этан-1-амина осуществлен синтез и описаны физико-химические характеристики N-ацилпроизводных гистамина, содержащих остатки α,β-дегидроаминокислот, и соответствующих 4-арилиденимидазол-5(4*H*)-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-арилиденоксазол-5(4*H*)-оны, 4-арилиденимидазол-5(4*H*)-оны, антихолинэстеразные свойства

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

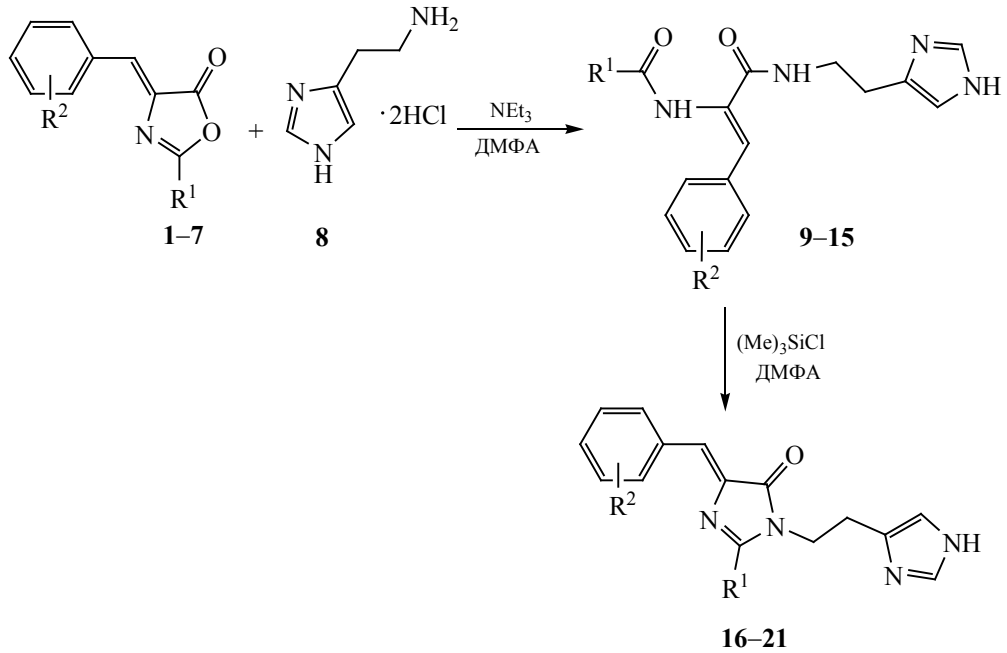
Гистамин играет важную роль в жизнедеятельности организма. В природе встречаются N-ацилпроизводные этого медиатора [1, 2]. Различными исследовательскими группами в качестве физиологически активных соединений были синтезированы производные гистамина, содержащие остатки карбоновых кислот [3], α-аминокислот, 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(4*H*)-оны.

Взаимодействием соответствующих ненасыщенных 4-арилиденоксазол-5(4*H)*-онов **1**–**7** с дигидрохлоридом 2-(1*H*-имидазол-4-ил)этан-1-амина **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 ^{1}H 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.



R^1 = Ph, R^2 = H (**1**, **9**, **16**), 4-OCH_3 (**2**, **10**, **17**); R^1 = 2-фурил, R^2 = 4-NO_2 (**3**, **11**, **18**); R^1 = 4-MeO-C_6H_4, R^2 = 4-O-*i*Pr (**4**, **12**); R^1 = Ph, R^2 = 3-NO_2 (**5**, **13**, **19**); R^1 = 2-Cl-C_6H_4, R^2 =4-Cl (**6**, **14**, **20**); R^1 = 3-Py, R^2 = 4-O-*i*Pr (**7**, **15**, **21**).

сутствие кросс-пика с амидным протоном бензоиламидной группы.

Синтез 4-арилиденимидазол-5(4*H*)-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-(1*H*-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(4*H*)-онов **16–21** составили 52–74%. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **16–21** характерный сигнал винильного протона наблюдается при 7.05–7.26 м. д., что также свидетельствует о *Z*-конфигурации связи CH=C [10].

Ранее нами было установлено, что некоторые производные α,β-дегидроаминокислот и 4-арилиденимидазол-5(4*H*)-онов проявляют антирадикальные, 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-(1*H*-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	$DPPH^{\bullet}$ [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_6H_4	4-O-*i*Pr	72.2	40.0	0
13	Ph	3-NO_2	44.4	42.1	0
14	2-Cl-C_6H_4	4-Cl	73.3	72.5	0
15	3-Py	4-O-*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_6H_4	4-Cl	12.9	45.1	0
21	3-Py	4-O-*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 ($XLOGP3_{o/w}$ 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 ($DPPH^{\bullet}$), 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-ациламиноакрилоилгистамины и соответствующие 4-арилиденимидазол-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-оксопроп-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 C^{13} регистрировали на спектрометре Varian

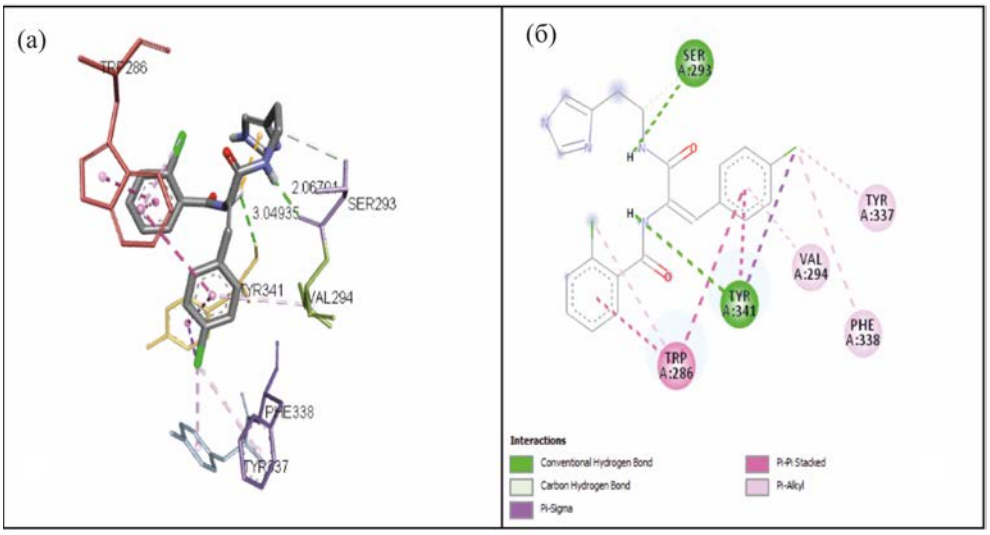


Рис. 1. 3D (а) и 2D (б) визуализация соединения **14** в активном центре ацетилхолинэстеразы.

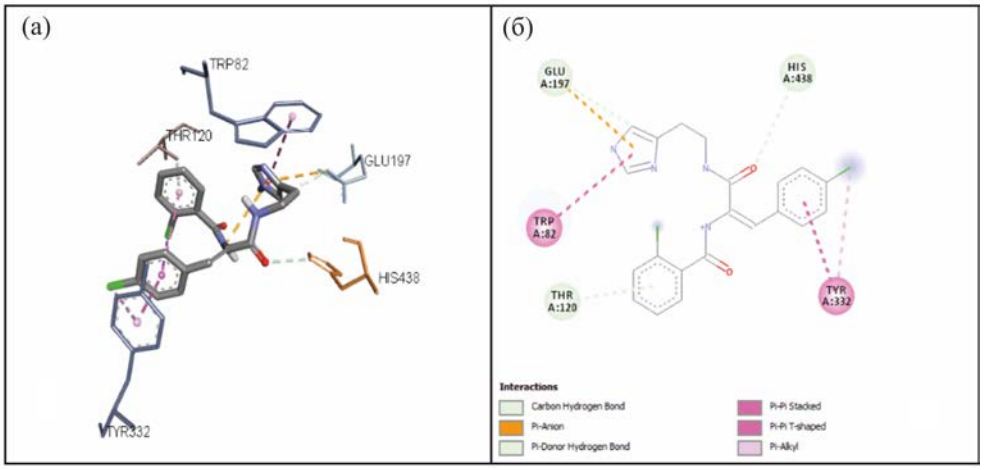


Рис. 2. 3D (а) и 2D (б) визуализация соединения **14** в активном центре бутирилхолинэстеразы.

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-арилиденоксазол-5(4*H*)-онов **1**–**7** проведен по методике [17].

Общая методика синтеза соединений 9–15. К смеси 7 ммоль соответствующего 4-арилиденоксазол-5(4*H*)-она **1**–**7** в 20 мл диметилформамида 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, см$^{-1}$: 1641 (CO, амид), 1656 (C=C), 3223 (NH, амид), 3426 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц):

2.76 т (2H, CH_2C, *J* 6.7), 3.40–3.47 м (2H, NCH_2), 4.01 уш. с (NH + H_2O), 6.72 с (1H, CH=N), 7.21–7.35 м (5H, C_6H_5, CH=C, CH=N), 7.42–7.60 м (5H, C_6H_5), 8.01–8.07 м (2H, C_6H_5), 8.24 т (1H, NH, *J* 5.5), 9.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 26.0 (CH_2), 39.5 (NCH_2), 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, %: C 69.74; H 5.41; N 15.77. $C_{21}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 69.98; H 5.59; N 15.55.

(*Z*)-N-[3-{[2-(1*H*-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 (CO, амид), 1654 (C=C), 3227 (NH, амид), 3566 (NH). Спектр ЯМР ^1H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.75 т (2H, CH_2, *J* 6.6), 3.38–3.46 м (2H, NCH_2), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.90 уш. с (NH + H_2O), 6.72 с (1H, CH=N), 6.80–6.87 м (2H, C_6H_4), 7.22 с (1H, C=CH), 7.26 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.43–7.57 м (5H, C_6H_5, C_6H_4), 8.03–8.08 м (2H, C_6H_5), 8.12 т (1H, NH, *J* 5.5), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 25.9 (CH_2), 39.4 (NCH_2), 54.6 (OCH_3), 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, %: C 67.54; H 5.41; N 13.98. $C_{22}H_{22}N_4O_3$. Вычислено, %:C 67.68; H 5.68; N 14.35.

(*Z*)-N-[3-{[2-(1*H*-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 (CO, амид), 1651 (C=C), 3210 (NH, амид), 3383 (NH), 1521 (C–NO_2). Спектр ЯМР ^1H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.76 т (2H, CH_2, *J* 6.8), 3.39–3.48 м (2H, NCH_2), 3.90 уш. с (NH + H_2O), 6.59 д. д (1H, 4-C_4H_3O, J_1 3.5, J_2 1.7), 6.74 с (1H, CH=N), 7.18 с (1H, CH=C), 7.25 д. д (1H, 5-C_4H_3O, J_1 3.5, J_2 0.8), 7.31 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.69–7.77 м (3H, C_4H_3O, CH=C), 8.11–8.19 м (2H, C_6H_4,), 8.41 т (1H, NH, *J* 5.7), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 26.1 (CH_2), 39.6 (NCH_2), 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, %: C 57.54; H 5.41; N 17.98. $C_{19}H_{17}N_5O_5$. Вычислено, %: C 57.72; H 4.33; N 17.71.

(*Z*)-N-[3-{[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-амино}-1-(4-изопропоксифенил)-3-оксо-проп-1-ен-2-ил]-4-метоксибензамид (12). Выход 71%, т. пл. 178–181°C, R_f 0.49. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1639 (CO, амид), 3236 (NH, амид). Спектр ЯМР ^1H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 д (6H, CH_3, *J* 6.0), 2.74 т (2H, CH_2, *J* 6.2), 3.20 уш. с (NH + H_2O), 3.37–3.51 м (2H, NCH_2), 3.89 с (3H, OCH_3), 4.57 септет (1H, OCH, *J* 6.0), 6.69 с (1H, CH=N), 6.74–6.83 м (2H, C_6H_4), 6.92–7.02 м (2H, C_6H_4), 7.17 с (1H, CH=C), 7.23 с (1H, CH=N), 7.42–7.51 м (2H, C_6H_4), 7.97–8.09 м (3H, C_6H_4, NH), 9.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 21.6 (2CH_3), 25.9 (CH_2), 39.45 (NCH_2), 54.8 (OCH_3), 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, %: C66.64; H 5.98; N 12.58. $C_{25}H_{28}N_4O_4$. Вычислено, %: C 66.95; H 6.29; N 12.49.

(*Z*)-N-[3-{[2-(1*H*-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 (CO, амид), 1668 (C=C), 3242 (NH, амид), 1525 (C–NO_2). Спектр ЯМР ^1H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77 т (2H, CH_2, *J* 6.5), 2.98 уш. с (NH + H_2O), 3.40–3.50 м (2H, NCH_2), 6.73 с (1H, CH=N), 7.24 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.29 с (1H, CH=C), 7.45–7.56 м (3H, C_6H_5), 7.56 д. д (1H, 5-C_6H_4, J_1 8.2, J_2 7.8), 7.91 д. т (1H, 6-C_6H_4, J_1 7.8, J_2 1.6), 7.98–8.03 м (2H, C_6H_5), 8.08 д. д. д (1H, 4-C_6H_4, J_1 8.2, J_2 2.3, J_3 1.6), 8.37 т (1H, NH, *J* 5.7), 8.44 д. д (1H, 2-C_6H_4, J_1 2.3, J_2 1.6), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 26.0 (CH_2), 39.6 (NCH_2), 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, %: C 62.54; H 5.01; N 17.58. $C_{21}H_{19}N_5O_4$. Вычислено, %: C 62.22; H 4.72; N 17.27.

(*Z*)-N-[3-{[2-(1*H*-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 (CO, амид), 1645 (C=C), 3262 (NH, амид), 3590 (NH). Спектр ЯМР ^1H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.79 т (2H, CH_2, *J* 6.6), 3.45–3.55 м (2H, NCH_2), 4.09 уш. с (NH + H_2O), 6.77 с (1H, CH=N), 7.15 с (1H, CH=C), 7.30–7.34 м (2H,

p-C_6H_4), 7.37–7.46 м (3H, *o*-C_6H_4), 7.42 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.56–7.63 м (2H, *p*-C_6H_4), 7.64–7.69 м (1H, *o*-C_6H_4), 7.96 т (1H, NH, *J* 5.6), 9.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 26.1 (CH_2), 39.4 (NCH_2), 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, %: C 58.54; H 4.01; Cl 16.35; N 13.38. $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 58.75; H 4.23; Cl 16.52; N 13.05.

(*Z*)-N-[3-{[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-амино}-1-(4-изопропоксифенил)-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, CH_3, *J* 6.0), 2.74 т (2H, CH_2, *J* 6.7), 3.08 уш. с (NH + H_2O), 3.38–3.47 м (2H, NCH_2), 4.57 септет (1H, OCH, *J* 6.0), 6.71 с (1H, CH=N), 6.76–6.83 м (2H, *p*-C_6H_4), 7.20 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.25 с (1H, CH=C), 7.42–7.51 м (3H, *p*-C_6H_4, 5-C_5H_4N), 8.20 т (1H, NH, *J* 5.4), 8.35 д. д. д (1H, 6-C_5H_4N, J_1 8.0, J_2 1.6, J_3 0.8), 8.69 д. т (1H, 4-C_5H_4N, J_1 4.8, J_2 1.6), 9.22 д. д (1H, 2-C_5H_4N, J_1 1.6, J_2 0.8), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 21.6 ($2CH_3$), 26.1 (CH_2), 39.5 (NCH_2), 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, %: C 66.15; H 5.88; N 16.58. $C_{23}H_{25}N_5O_3$. Вычислено, %: C 65.86; H 6.01; N 16.70.

4-Арилиденимидазол-5(4*H*)-оны (16–21). К раствору 14 ммоль соответствующего N-ациламиноакрилоилгистамина **9–11**, **13–15** добавляли 7 мл ДМФА и 17 ммоль Me_3SiCl. Смесь кипятили от 15 мин до 3 ч, затем разбавляли водным раствором K_2CO_3 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-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-5-бензилиден-2-фенил-имидазол-5(4*H*)-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, CH_2), 3.95–4.01 м (2H, NCH_2), 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, C_6H_5), 7.48–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.71–7.79 м (2H, C_6H_5), 8.18–8.26 м (2H, C_6H_5), 11.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 26.3 (CH_2), 41.5 (NCH_2), 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, %: C 73.53; H 5.41; N 16.59. $C_{21}H_{18}N_4O$. Вычислено, %: C 73.67; H 5.30; N 16.36.

(*Z*)-3-[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-метоксибензилиден)-2-фенилимидазол-5(4*H*)-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, CH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.93–4.00 м (2H, NCH_2), 6.61 с (1H, CH=N), 6.90–6.95 м (2H, C_6H_4), 7.05 с (1H, CH=C), 7.32 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.49–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.69–7.78 м (2H, C_6H_5), 8.17–8.23 м (2H, C_6H_4), 11.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 26.3 (CH_2), 41.3 (NCH_2), 54.7 (OCH_3), 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, %: C 71.27; H 5.22; N 15.16. $C_{22}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 70.95; H 5.41; N 15.04.

(*Z*)-3-[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-2-(фуран-2-ил)-5-(4-нитробензилиден)имидазол-5(4*H*)-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–NO_2). Спектр ЯМР ^1H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.82–2.90 м (2H, CH_2), 4.15–4.22 м (2H, NCH_2), 6.75 с (1H, CH=N), 6.80 д. д (1H, 4-C_4H_3O, 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-C_4H_3O, *J* 3.5), 8.03 д. д (1H, 3-C_4H_3O, J_1 1.7, J_2 0.8), 8.20–8.28 м (2H, C_6H_4), 8.44–8.53 м (2H, C_6H_4), 11.67 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C, м. д.: 18.2 (CH_2), 41.3 (NCH_2), 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, %: C 60.27; H 4.22; N 18.26. $C_{19}H_{15}N_5O_4$. Вычислено, %: C 60.48; H 4.01; N 18.56.

(*Z*)-3-[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-нитробензилиден)-2-фенилимидазол-5(4*H*)-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–NO_2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.79–2.86 м (2H, CH_2), 3.98-4.05 м (2H, NCH_2), 3.41 уш. с (NH и H_2O), 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, C_6H_5), 7.66 т (1H, *J*=8.0, 5-C_6H_4), 7.76–7.81 м (2H, C_6H_5), 8.18 ддд (1H, J_1=8.0, J_2=2.2, J_3=0.8, 6-C_6H_4), 8.61 ддд (1H, J_1=8.0, J_2=1.4, J_3=0.8, 4-C_6H_4), 9.15 дд (1H, J_1=2.2, J_2=1.4, 2-C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C{^{1}H}, δ_C, м.д.: 26.1 (CH_2), 41.6 (NCH_2), 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; H4.22; N 18.26. $C_{21}H_{17}N_5O_3$. Вычислено, %: C 65.11; H 4.42; N 18.08.

(*Z*)-3-[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-хлорбензилиден)-2-(2-хлорфенил)имидазол-5(4*H*)-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 ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.66 т (2H, *J*=6.9, CH_2), 3.69 т (2H, *J* = 6.9, NCH_2), 6.50 с (1H, CH=N), 7.13 с (1H, CH=C), 7.20–7.26 м (1H, *o*-C_6H_4), 7.25 д (1H, *J* = 1.0, CH=N), 7.32–7.39 м (2H, *p*-C_6H_4), 7.40–7.46 м (1H, *o*-C_6H_4), 7.52–7.57 м (2H, *o*-C_6H_4), 8.13-8.22 м (2H, *p*-C_6H_4), 11.47 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C{^{1}H}, δ_C, м. д.: 25.8 (CH_2), 41.2 (NCH_2), 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. $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O$. Вычислено, %: C 61.33; H 3.92; Cl 17.24; N 13.62.

(*Z*)-3-[2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-изопропоксибензилиден)-2-(пиридин-2-ил)имидазол-5(4*H*)-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 ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.36 д (6H, CH_3, *J* 6.0), 2.80 т (2H, CH_2, *J* 7.1), 3.98 т (2H, NCH_2, *J* 7.1), 4.66 септет (1H, OCH, *J* 6.0), 6.60 с (1H, CH=N), 6.86–6.92 м (2H, C_6H_4), 7.08 с (1H, CH=C), 7.26 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.47 д. д. д (1H, 5-C_5H_4N, J_1 8.0, J_2 4.9, J_3 0.8), 8.00 д. д. д (1H, 6-C_5H_4N, J_1 8.0, J_2 2.2, J_3 1.6), 8.13–8.21 м (2H, C_6H_4), 8.69 д. д (1H, 4-C_5H_4N, J_1 4.9, J_2 1.6), 8.85 д. д (1H, 2-C_5H_4N, J_1 2.2, J_2 0.8), 11.55 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C{^{1}H}, δ_C, м. д.: 21.5 (2CH_3), 26.3 (CH_2), 39.5 (NCH_2), 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. $C_{23}H_{23}N_5O_2$. 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′-дитиобис(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′-дитиобис(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).

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

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 Å^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 опеределяли 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$^{\bullet}$ при 25°С исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре SpecordUV-VIS (Германия) по изменению оптической плотности DPPH$^{\bullet}$ во времени при 520 нм. Исходные концентрации: DPPH$^{\bullet}$ – 0.025×10^{-5} моль/л, соединений **9–21** –1.25×10^{-5} моль/л. К 2.0 мл раствора DPPH$^{\bullet}$ в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность

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

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

Топузян 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. *Supurant 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. *Топузян В.О, Оганесян А.А., Тосунян С.Р., Тамазян 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. *Топузян В.О., Оганнесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С., Галстян Л.Х.* // ЖОрХ. 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. *Топузян 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. *Топузян 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. *Топузян 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. *Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р.* // Хим. ж. Арм. 2017. Т. 70. № 3. С. 357.

Sinthesis 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-arylidenoxazol-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-arylidenimidazol-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-arylidenoxazol-5(4*H*)-ones, 4-arylidenimidazol-5(4*H*)-ones