

СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА 4-АРИЛИДЕН-1-[ω -(ДИАЛКИЛАМИНО)АЛКИЛ]- 2-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-1(*H*)-ИМИДАЗОЛ-5-ОНОВ

© 2022 г. В. О. Топузян^a, А. А. Оганесян^a, С. Р. Тосунян^{a,*}, Р. А. Тамазян^a,
А. Г. Айвазян^a, А. Т. Макичян^{a,b}

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

^b Российско-Армянский университет, Ереван, 0051 Армения

*e-mail: syuzitos@mail.ru

Поступило в редакцию 29 апреля 2022 г.

После доработки 10 июня 2022 г.

Принято к печати 13 июня 2022 г.

Предложен метод синтеза 4-арилиден-1-[ω -(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-онов из N,N-[ω -(диалкиламино)алкил]амидов N'-бензоил- α,β -дегидроаминокислот с применением в качестве конденсирующих агентов триметилхлорсилана и гексаметилдисилазана. Полученные соединения в реакциях с алкилгалогенидами и кислотами превращаются в соответствующие аммониевые соли. Производные имидазол-5-она и их четвертичные аммониевые соли обладают антихолинэстеразной активностью по отношению как к ацетилхолинэстеразе, так и к бутирилхолинэстеразе, и специфичностью к бутирилхолинэстеразе.

Ключевые слова: имидазол-5-он, антихолинэстеразные свойства, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, амиды N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0044460X22090049, EDN: JNDNKG

Производные имидазол-5-она проявляют антибактериальные [1], противогрибковые [2], противосудорожные [3], противовоспалительные [4], противоопухолевые [5] и анальгетические свойства [6]. Некоторые из них ингибируют циклооксигеназу-2 [7], ацетилхолин- и бутирилхолинэстеразу [8], а также некоторые изоформы карбоангидраз [9]. Разработаны варианты синтеза 4-арилиденимидазол-5-онов [10]. Один из них – дегидратация амидов N-ацил- α,β -дегидроаминокислот в присутствии ZnCl₂ [11], CsCO₃ [12], POCl₃ [13], триметилхлорсилана [14], 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана [15], бис(триметилсилил)ацетамида [16]. 4-Арилиденимидазол-5-оны можно получить при кипячении амидов N-ацил- α,β -дегидроаминокислот в пиридине [17], в этаноле в присутствии

карбоната калия [18], в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия [19].

Нами синтезированы 4-арилиден-1-[ω -(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-оны и их четвертичные аммониевые соли, изучены их антихолинэстеразные свойства. Для синтеза имидазолонов применяли гетероциклизацию N-[ω -(диалкиламино)алкил]амидов N'-замещенных α,β -дегидроаминокислот. На примере N-[2-(диметиламино)этил]амида N'-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **1** исследована возможность синтеза соответствующего 4-бензилиден-1-[2-(диметиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **12** с применением в качестве конденсирующих агентов триметилхлорсилана или 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана

Таблица 1. Зависимость выхода (4*Z*)-4-бензилиден-1-[2-(диметиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **12** от условий проведения синтеза из соединения **1**

№ опыта	Дегидратирующий агент или ГМДС	Конвекционное нагревание, ч	Микроволновое облучение		Выход соединения 12 , %
			Вт	мин	
1	Me ₃ ClSi ^a	2			46
2	Me ₃ ClSi ^б	0.5			23
3	Me ₃ ClSi ^б	1			45.8
4	Me ₃ ClSi ^б	2			62.6
5	Me ₃ ClSi ^б		120	4	36.5
6	Me ₃ ClSi ^б		120	7.5	49.6
7	Me ₃ ClSi ^б		360	2.5	86.2
8	ГМДС ^в	2			31.3

^a Соотношение амид **1**–Me₃ClSi 1:3, наблюдается образование оксазолана **23**.

^б Соотношение амид **1**–Me₃ClSi 1:1.2.

^в Соотношение амид **1**–ГМДС 1:2.

(ГМДС) в условиях как микроволнового облучения, так и конвекционного нагревания (табл. 1). В результате кипячения в среде ДМФА смеси соединения **1** и Me₃ClSi при соотношении реагентов 1:3 уже через 30 мин образуется (по данным ТСХ) примесь 4-бензилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она **23**, а продукт реакции **12** получен с выходом 46% (оп. № 1, табл. 1). Образование оксазолана **23** при гетероциклизации амидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот с Me₃ClSi наблюдалось ранее [20]. По-видимому, это связано с образованием свободного хлористого водорода в реакции с Me₃ClSi. Поэтому соотношение реагентов **1** и Me₃ClSi мы изменили до 1:1.2 и ожидали, что выделившийся в результате силилирования соединения **1** хлористый водород будет связываться третичной аминогруппой аминоконида **1**. Реакция за 30 мин приводила к образованию соединения **12** с выходом 23% (оп. № 2, табл. 1), а образования оксазолана **23** не наблюдалось. С увеличением длительности кипячения выход соединения **12** возрастает (оп. № 3, 4, табл. 1).

В условиях микроволнового облучения (4 мин, 120 Вт) соединение **12** получено с выходом 36% (оп. № 5, табл. 1). С увеличением продолжительности или мощности облучения получены лучшие результаты (оп. № 6, 7, табл.1): при облучении реакционной смеси мощностью 360 Вт в течение 2.5 мин имидазолон **12** получен с выходом 86%. Применение ГМДС в качестве конденсирующего

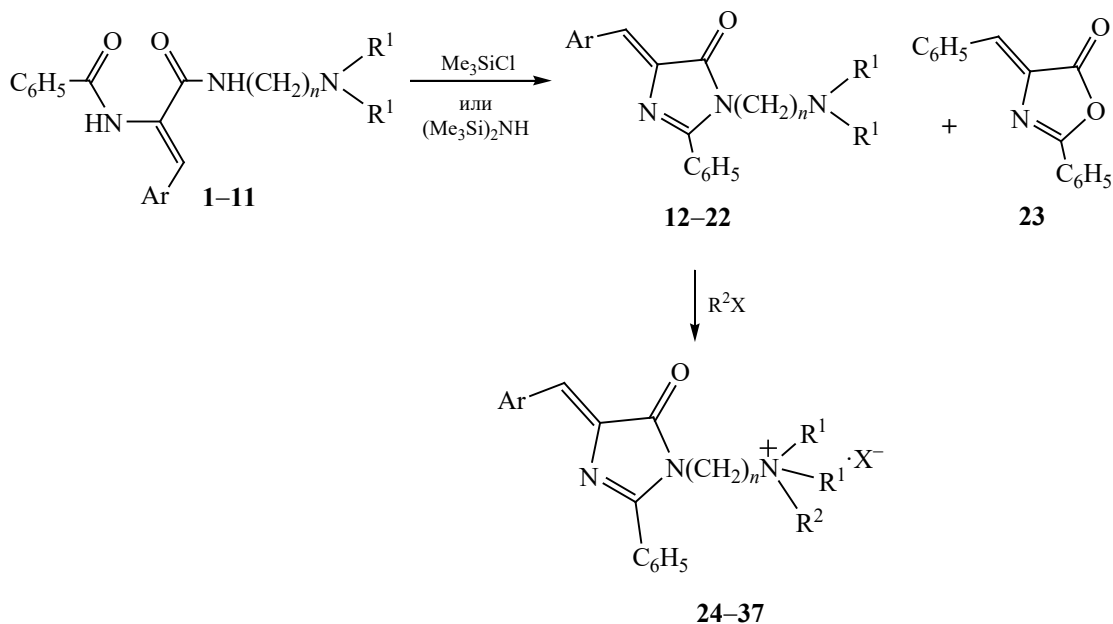
агента в условиях кипячения реакционной смеси в ДМФА (2 ч) приводит к имидазолону **12** (оп. № 8, табл. 1) со сравнительно низким выходом. Исходя из полученных данных, имидазоланы **13–22** синтезировали из аминоконидов **2–11** в ДМФА при соотношении амид–Me₃ClSi 1:1.2 в условиях кипячения или микроволнового облучения реакционной смеси (схема 1, табл. 2). Синтез имидазолонов **12–22** с применением Me₃ClSi в условиях микроволнового облучения ускоряется в среднем от 18 до 60 раз.

1-Аминоалкил-5-имидазоланы **12–22** в реакциях с алкилгалогенидами и кислотами превраща-

Таблица 2. Выходы 1-[ω-(диалкиламино)алкил]имидазол-5-онов **13–22** в зависимости от времени синтеза

№	Выход, %	
	кипячение, ч	облучение, 360 Вт (мин)
13	71.4 (1.5)	74.4 (4.5)
14	64.2 (2.5)	67.9 (4)
15	78.7 (2)	83.9 (2)
16	75.3 (2)	75.0 (2.5)
17	73.7 (1.5)	66.2 (5)
18	74.5 (2)	87.7 (4.5)
19	75.8 (3)	73.2 (5)
20	76.6 (2.5)	78.6 (6)
21	85.5 (3)	85.7 (6)
22	63.5 (2)	79.3 (7)

Схема 1.



1, 12, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Me; 2, 13, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Et; 3, 14, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = пирролидин-1-ил; 4, 15, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = морфолин-4-ил; 5, 16, Ar = C₆H₅, n = 3, R¹ = Me; 6, 17, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me; 7, 18, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Et; 8, 19, Ar = C₆H₄Br-4, n = 3, R¹ = Me; 9, 20, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = Me; 10, 21, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = Et; 11, 22, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 3, R¹ = Me; 24, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = R² = Me, X = I; 25, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Et, R² = Me, X = I; 26, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = пирролидин-1-ил, R² = Me, X = I; 27, Ar = C₆H₅, n = 2, N(R¹)₂ = морфолин-4-ил, R² = Me, X = I; 28, Ar = C₆H₅, n = 3, R¹ = R² = Me, X = I; 29, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = R² = Me, X = I; 30, Ar = C₆H₄Br-4, n = 3, R¹ = R² = Me, X = I; 31, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = R² = Me, X = I; 32, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 2, R¹ = Et, R² = Me, X = I; 33, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n = 3, R¹ = R² = Me, X = I; 34, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me, R² = CH₂COOCH₃, X = Br; 35, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me, R² = CH₂COC₆H₅, X = Br; 36, Ar = C₆H₄Br-4, n = 2, R¹ = Me, R² = CH₂COC₆H₄NO₂-4, X = Br; 37, Ar = C₆H₅, n = 2, R¹ = Et, R² = H, X = Cl.

ются в соответствующие аммониевые соли **24–37**. Строение соединений **12–36** подтверждено данными ЯМР ¹H и ИК спектроскопии.

В результате рентгеноструктурного исследования 1-[2-(диметиламино)этил]-4-(*n*-метоксифенилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **20** и гидрохлорида 4-бензилиден-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-она **37** установлено, что молекулы имеют *Z*-конфигурацию (рис. 1, 2, табл. 3). В структуре соли **37** анион хлора связан с молекулой водородной связью N⁹–H⁹…Cl¹, длина донорно-акцепторной связи составляет 3.010(2) Å. В трехмерной упаковке молекул обеих структур межмолекулярные взаимодействия в основном обусловлены ван-дер-ваальсовыми силами. По данным конформационных расчетов, в обеих структурах все циклические

фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов не превышает 0.018 Å. Анализ карт разностных Фурье-синтезов электронной плотности и среднеквадратичные смещения анизотропных атомов, полученные при расшифровке структуры **20**, показали, что атомы (диметиламино)этильной группы распределены в двух разных, но близких позициях. Дальнейшие расчеты проводили с учетом неупорядоченности с расщеплением вышеуказанной группы по двум позициям. После уточнения структуры заселенность неупорядоченных атомов составила 0.734 и 0.266.

Антихолинэстеразные свойства соединений **12–37** определяли по отношению как к ацетилхолинэстеразе (AChE), так и к бутирилхолинэстеразе (BuChE). Результаты показывают, что наиболее сильный ингибитор AChE – соединение **34**

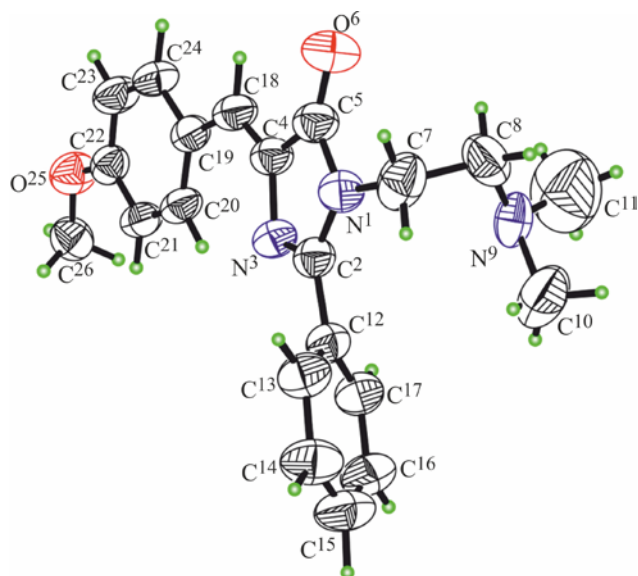


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **20** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.

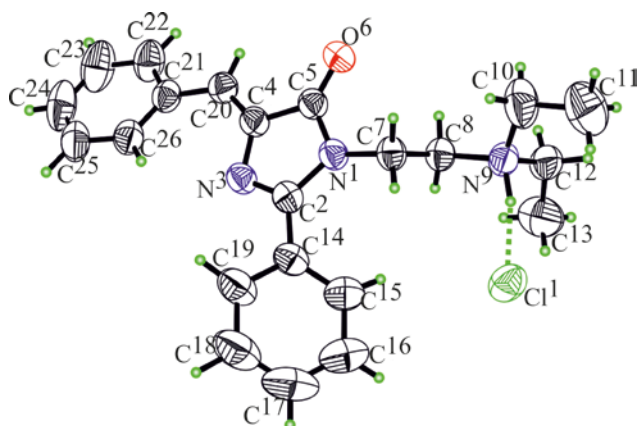


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **37** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью. Водородная связь показана пунктиром.

Таблица 3. Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные для соединений **20** и **37**

Параметр	20	37
Формула	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	[C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O] ⁺ Cl ⁻
<i>M</i>	349.42	383.91
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> , Å	16.083(3),	13.698(3),
<i>b</i> , Å	5.9772(12),	9.6996(19),
<i>c</i> , Å	21.117(4)	15.670(3)
β, град	111.14(3)	95.52(3)
<i>V</i> , Å ³	1893.4(7)	2072.3(7)
<i>Z</i>	4	4
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.226	1.230
μ(МоК _α), мм ⁻¹	0.080	0.200
<i>F</i> (000)	744	816
Размер кристалла, мм	0.16×0.20×0.34	0.20×0.28×0.34
Температура, К	293	293
Излучение, Å	0.71073	0.71073
θ _{мин} , θ _{макс} , град	1.4, 30.0	1.9, 30.0
Область сканирования	0 ≤ <i>h</i> ≤ 22; 0 ≤ <i>k</i> ≤ 8; -29 ≤ <i>l</i> ≤ 27	0 ≤ <i>h</i> ≤ 19; 0 ≤ <i>k</i> ≤ 13; -22 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Число измеренных отражений	5683	6261
Число наблюдаемых отражений с [<i>I</i> > 2.0σ(<i>I</i>)]	2292	3324
<i>R</i> , w <i>R</i> ₂ , <i>S</i>	0.0666, 0.1592, 1.00	0.0690, 0.2211, 1.02

Таблица 4. Антихолинэстеразные свойства 1-[ω -(диалкиламино)алкил]имидазол-5-онов **12–14, 16, 17, 19–21** и их четвертичных аммониевых солей **24–26, 28, 29, 30–32, 34, 37**

Соединение	IC ₅₀ , ммоль/л		А/Б
	AChE (А)	BuChE (Б)	
12	0.15	0.00011	1364
13	0.10	0.0000077	12987
14	0.093	0.000013	7154
16	0.204	0.00048	425
17	0.056	0.01	5.6
19	0.053	0.0091	5.8
20	0.09	0.031	2.9
21	0.04	0.02	2.0
24	0.21	0.000073	2877
25	0.097	0.000054	1796
26	0.11	0.000022	5000
28	0.26	0.00088	295
29	0.045	0.01	4.5
30	0.09	0.02	4.5
31	0.03	0.017	1.8
32	0.033	0.021	1.6
34	0.021	0.0011	19
37	0.11	0.0000128	8594

(табл. 4). Сравнительно высокое антихолинэстеразное свойство и самую высокую селективность (12987:1) в отношении BuChE проявляет 4-бензил-иден-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-он **13**, все остальные исследованные соединения проявляют специфичность по отношению к BuChE.

Расчитанные фармакокинетические характеристики на онлайн платформе SwissAdme [21] показывают, что соединение **13** пассивно проходит через гематоэнцефалический барьер и имеет высокий показатель всасываемости в желудочно-кишечном тракте. Соединение **13** соответствует критериям Липинского [22], по шкале Abbot (ABS) [23] показатель биодоступности равен 0.55. Его липофильность – $\lg P_{o/w}$ 3.94.

Оценку токсичности определяли на основе четырех категорий: мутагенность, онкогенность, раздражающий и репродуктивный эффект. Соединение **13** оказывает умеренный раздражающий эффект, остальные показатели отрицательные.

Результаты молекулярного докинга с использованием программных пакетов AutoDockVina и

AutoDockTools свидетельствуют о том, что соединение **13** взаимодействует с активными центрами AChE и BuChE. По пространственно-энергетическим характеристикам, его специфичность к BuChE измеряется константой связывания 2×10^6 моль⁻¹, а специфичность к AChE на порядок меньше (3×10^5 моль⁻¹). По данным конформационного анализа, соединение **13** взаимодействует с аминокислотными остатками, формирующими участки активных центров AChE (рис. 3) и BuChE (рис. 4), преимущественно по гидрофобному типу. Результаты докинга в ацетилхолинэстеразу показали взаимодействие соединения **13** с TRP286, TYR72, TYR341, LEU76 и LEU289, а в бутирилхолинэстеразу – взаимодействия с TRP82, TYR332, HIS438, ALA328, TRP430, LEU268, PHE329, TRP231, GLY115, GLY116.

Таким образом, показана пригодность триметилхлорсилана для синтеза 4-арил-иден-1-[ω -(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(*H*)-имидазол-5-онов из N-[ω -(диалкиламино)алкил]-амидов N'-замещенных α, β -дегидроаминокислот. Полученные соединения проявляют антихолинэс-

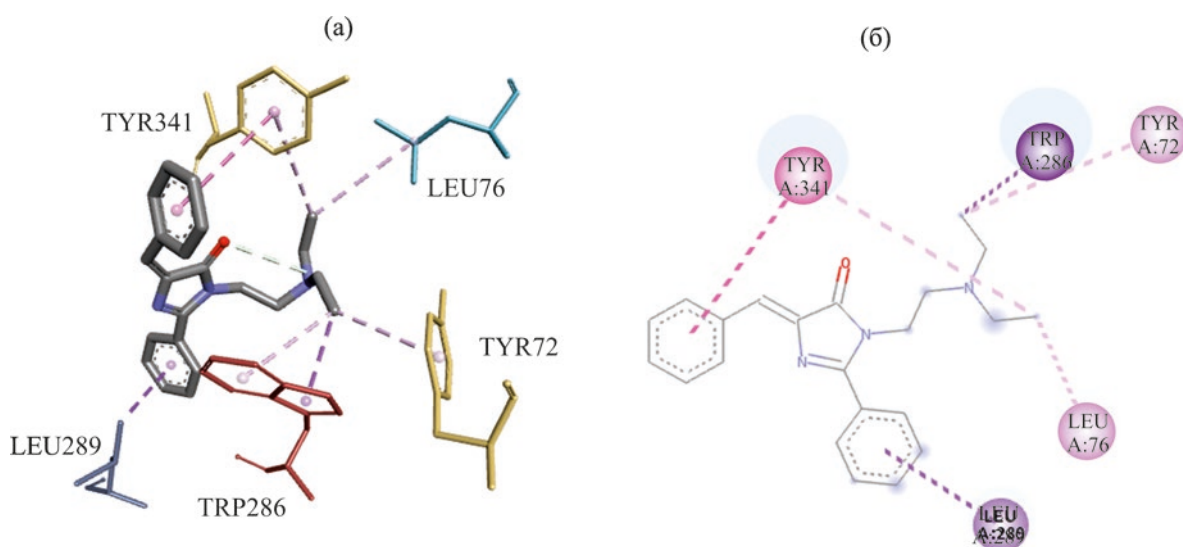


Рис. 3. Комплексообразование в активном центре AChE (а) и 2D карта комплексообразования (б).

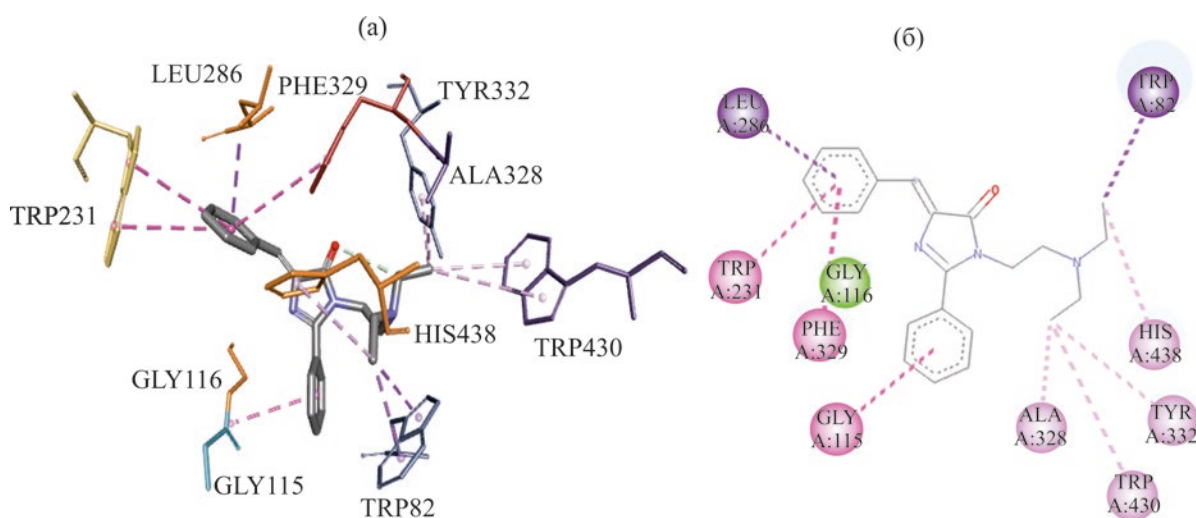


Рис. 4. Комплексообразование в активном центре BuChE (а) и 2D карта комплексообразования (б).

терзные свойства по отношению как к ацетил-, так и к бутирилхолинэстеразе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные аминокислоты N-замещенных- α,β -дегидроаминокислот **1–11** получали по методу [24]. Реакции в условиях микроволнового облучения проводили в бытовой микроволновой печи в герметичном контейнере из тефлона.

ИК спектры снимали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H –

на спектрометре Mercury-300 Varian (300 МГц) в ДМСО- d_6 . Для ТСХ использовали пластины силифол UV-254, элюент – бензол–метанол, 5:1 (А), и пропан-1-ол–вода (Б), проявитель – УФ облучение и пары иода.

Дифракционные измерения проводили при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, MoK_α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). При обработке экспериментальных данных из-за относительно высокого коэффициента поглощения (табл. 3) соединения **37** поправка на поглоще-

ние рентгеновских лучей произведена по методу пси-скана [25]. Структуры расшифрованы прямым методом. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье и уточнены независимо. В структурах соединений **20**, **37** координаты атомов водорода для метильных и этильных групп определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели *наездника* [длина связей C–H 0.96–0.97 Å, $U_{iso}(H) = 1.2–1.5U_{eq}(C)$]. Структуры уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для не водородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты проводили с использованием комплекса программ SHELXTL [26]. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номера депозитов для соединения **20** – CCDC 1914388, для соединения **37** – CCDC 1914380.

Общая методика синтеза соединений 12–22.

К раствору 0.8 ммоль соответствующего N-[ω-(диалкиламино)алкил]амида N'-бензоил-α,β-дегидроаминокислоты **1–11** добавляли 1.5 мл ДМФА (микроволновое облучение) или 7 мл ДМФА (конвекционное нагревание) и 0.96 ммоль Me₃ClSi. Полученную смесь кипятили 1–3 ч или облучали в микроволновой печи 2–7 мин, затем разбавляли водным раствором K₂CO₃ до pH ~8. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из этанола. Полученные светло- и темно-желтые вещества растворяются в ацетоне, этаноле, этилацетате, не растворяются в воде.

Побочный продукт реакции **23** выделяли при добавлении к реакционной смеси водного раствора HCl, отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 10%.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(диметиламино)-этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (12). Т. пл. 108–110°C, R_f 0.70. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1644 (C=C), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.05 с (6H, NMe₂), 2.33 т (2H, NCH₂, J 6.5), 3.82 т (2H, NCH₂, J 6.5), 7.08 с (1H, =CH), 7.34–7.43 м (3H, C₆H₅), 7.52–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.81–7.86 м (2H, C₆H₅), 8.19–8.24 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 44.8, 56.6, 126.8, 127.9, 127.9, 128.1, 129.3, 129.7, 130.4, 131.9, 134.0, 138.6, 162.2, 170.2. Найдено, %: C 75.03; H 6.41; N 13.39. C₂₀H₂₁N₃O. Вычислено, %: C 75.21; H 6.63; N 13.16.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (13). Т. пл. 72–74°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1639 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.82 т (6H, NCH₂CH₃, J 7.1), 2.35 к (4H, NCH₂CH₃, J 7.1), 2.46 т (2H, NCH₂, J 6.5), 3.80 т (2H, NCH₂, J 6.5), 7.08 с (1H, =CH), 7.32–7.43 м (3H, C₆H₅), 7.50–7.60 м (3H, C₆H₅), 7.85–7.89 м (2H, C₆H₅), 8.19–8.24 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 11.4, 46.5, 50.3, 126.6, 127.9, 128.0, 128.1, 129.3, 129.7, 130.4, 131.9, 134.0, 138.6, 162.4, 170.3. Найдено, %: C 75.69; H 7.42; N 12.50. C₂₂H₂₅N₃O. Вычислено, %: C 76.05; H 7.25; N 12.09.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(пирролидин-1-ил)-этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (14). Т. пл. 87–89°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1640 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.61–1.66 м (4H, NCH₂CH₂), 2.29–2.35 м [4H, N(CH₂)₂], 2.53 т (2H, NCH₂, J 6.5), 3.85 т (2H, NCH₂, J 6.5), 7.08 с (1H, =CH), 7.32–7.43 м (3H_{Ar}), 7.51–7.58 м (3H_{Ar}), 7.82–7.87 м (2H_{Ar}), 8.20–8.24 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 22.9; 53.3; 53.4; 126.8; 126.8; 127.9; 128; 128; 128; 129; 129.7; 130.4; 132; 134; 138.6; 162.3; 170.2. Найдено, %: C 76.13; H 6.54; N 12.60. C₂₂H₂₃N₃O. Вычислено, %: C 76.49; H 6.71; N 12.16.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[2-(морфолин-4-ил)-этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (15). Т. пл. 115–117°C, R_f 0.81. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=C), 1716 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.22–2.27 м [4H, N(CH₂)₂], 2.38 т (2H, NCH₂, J 6.3), 3.39–3.44 м [4H, O(CH₂)₂], 3.88 т (2H, NCH₂, J 6.3), 7.09 с (1H, =CH), 7.32–7.44 м (3H, C₆H₅), 7.52–7.60 м (3H, C₆H₅), 7.84–7.89 м (2H, C₆H₅), 8.20–8.25 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 53.0; 56.0; 65.7; 126.8; 127.8; 127.9; 127.9; 128.1; 129.3; 129.7; 130.5; 131.9; 133.9; 138.5; 162.2; 170.3. Найдено, %: C 73.41; H 6.59; N 11.48. C₂₂H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: C 73.11; H 6.41; N 11.63.

(4Z)-4-Бензилиден-1-[3-(диметиламино)пропил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (16). Т. пл. 75–78°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1644 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.69 м (2H, NCH₂CH₂), 2.05 с (6H, NMe₂), 2.18 т (2H, NCH₂, J 6.6), 3.76–3.83 м (2H, NCH₂), 7.08 с (1H, =CH), 7.33–7.43 м (3H, C₆H₅), 7.52–7.59 м (3H, C₆H₅), 7.81–7.86 м (2H, C₆H₅), 8.19–8.23 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.:

26.2, 44.7, 55.9, 126.8, 126.85, 127.9, 128.2, 129.4, 129.5, 130.6, 131.9, 134.1, 138.6, 162.1, 170.3. Найдено, %: С 75.91; Н 7.17; N 12.43. $C_{21}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 75.65; Н 6.95; N 12.60.

(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-1-[2-(диметиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (17). Т. пл. 99–101°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=C), 1715 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.05 с (6H, NMe_2), 2.32 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 3.83 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 7.06 с (1H, =CH), 7.51–7.59 м (5H_{Ar}), 7.81–7.85 м (2H, C_6H_5), 8.13–8.18 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 44.8, 56.6, 123.5, 125.3, 127.9, 128.1, 129.5, 130.5, 131.1, 133.1, 133.4, 139.0, 162.7, 170.1. Найден, %: С 60.05; Н 5.44; N 10.73. $C_{20}H_{20}BrN_3O$. Вычислено, %: С 60.31; Н 5.06; N 10.55.

(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-1-[2-(диэтиламино)этил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (18). Т. пл. 134–136°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.81 т (6H, NCH_2CH_3 , J 7.1), 2.34 к (4H, NCH_2CH_3 , J 7.1), 2.46 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 3.80 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 7.04 с (1H, =CH), 7.51–7.59 м (5H_{Ar}), 7.84–7.88 м (2H, C_6H_5), 8.13–8.18 м (2H, C_6H_4Br). Найдено, %: С 61.23; Н 5.51; N 9.60. $C_{22}H_{24}BrN_3O$. Вычислено, %: С 61.98; Н 5.67; N 9.86.

(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-1-[3-(диметиламино)пропил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (19). Т. пл. 103–106°C, R_f 0.40. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1711 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.68 м (2H, NCH_2CH_2), 2.05 с (6H, NMe_2), 2.18 т (2H, NCH_2 , J 6.5), 3.77–3.83 м (2H, NCH_2), 7.05 с (1H, =CH), 7.51–7.60 м (5H_{Ar}), 7.81–7.85 м (2H_{Ar}), 8.13–8.17 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 26.1; 44.6; 55.8; 123.5; 125.2; 127.9; 128.1; 129.3; 130.7; 131.1; 133.1; 133.3; 139.0; 162.5; 170.1. Найдено, %: С 61.41; Н 5.56; N 9.87. $C_{21}H_{22}BrN_3O$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.38; N 10.19.

(4Z)-1-[2-(Диметиламино)этил]-4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (20). Т. пл. 108–111°C, R_f 0.71. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.06 с (6H, NMe_2), 2.32 т (2H, NCH_2 , J 6.6), 3.81 т (2H, NCH_2 , J 6.6), 3.85 с (3H, OMe), 6.90–6.95 м (2H) и 8.17–8.22 м (2H,

C_6H_4O), 7.05 с (1H, =CH), 7.51–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.79–7.85 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 44.8, 54.6, 54.6, 56.7, 113.6, 126.9, 127.1, 127.1, 127.8, 128.0, 129.9, 130.2, 133.8, 136.7, 160.6, 170.1. Найдено, %: С 71.37; Н 6.42; N 12.16. $C_{21}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 72.18; Н 6.63; N 12.03.

(4Z)-1-[2-(Диэтиламино)этил]-4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (21). Т. пл. 138–140°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.82 т (6H, CH_3 , J 6.90), 2.35 к (4H, CH_2 , J 7.32), 2.47 т (2H, NCH_2 , J 6.79), 3.78 т (2H, NCH_2 , J 6.7), 3.85 с (3H, CH_3O), 6.90–6.95 м (2H, C_6H_4) 7.04 с (1H, C=CH), 7.47–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.80–7.87 м (2H, C_6H_5), 8.16–8.22 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 11.4, 46.6, 50.4, 54.6, 113.6, 126.9, 126.9, 128, 130, 130.2, 133.8, 136.8, 160.6, 160.9, 170.2. Найдено, %: С 73.49; Н 7.52; N 11.41. $C_{23}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 73.18; Н 7.21; N 11.13.

(4Z)-1-[3-(Диметиламино)пропил]-4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-он (22). Т. пл. 112–114°C, R_f 0.45. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.68 м (2H, NCH_2CH_2), 2.05 с (6H, NMe_2), 2.17 т (2H, NCH_2 , J 6.6), 3.75–3.82 м (2H, NCH_2), 3.85 с (3H, OMe), 6.90–6.96 м (2H) и 8.17–8.22 м (2H, C_6H_4O), 7.05 с (1H, =CH), 7.51–7.58 м (3H) и 7.79–7.84 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 26.3; 44.6; 54.6; 55.9; 113.6; 126.9; 127.0; 127.05; 127.8; 128.1; 129.7; 130.3; 133.8; 136.7; 160.5; 160.7; 170.1. Найдено, %: С 72.96; Н 6.61; N 11.73. $C_{22}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: С 72.70; Н 6.93; N 11.56.

Кватернизация имидазолонов 12–22. К раствору 0.86 ммоль имидазолона 12–22 в 10 мл ацетона добавляли 1.3 ммоль иодистого метила, метилбромацетата, фенилбромацетата или (*n*-нитрофенил)бромацетата. Полученную смесь оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из этанола. Соединения 24–37 растворяются в воде, нерастворимы в ацетоне.

2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилэтанаминий иодид (24). Выход 89%, т. пл.

275–277°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=C), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.29 с (9H, NMe_3), 3.73–3.80 м (2H, NCH_2), 4.15–4.22 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.46 м (3H_{Ar}), 7.63–7.68 м (3H_{Ar}), 7.91–7.97 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 54.35; H 5.44; I 27.69; N 8.89. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 54.67; H 5.24; I 27.51; N 9.11.

2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N-метил-N,N-диэтилэтанаминийиодид (25). Выход 71.4%, т. пл. 157–160°C, R_f 0.76. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1637 (C=C), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1), 3.13 с (3H, NMe), 3.47–3.60 м (6H, NCH_2), 4.12–4.19 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.46 м (3H_{Ar}), 7.63–7.69 м (3H_{Ar}), 7.91–7.97 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 56.15; H 5.35; I 26.18; N 8.36. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 56.45; H 5.77; I 25.93; N 8.59.

1-{2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-1-метилпирролидинийиодид (26). Выход 71.5%, т. пл. 195–198°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.13–2.26 м (4H, NCH_2CH_2), 3.22 с (3H, NMe), 3.63–3.85 м (6H, NCH_2), 4.17–4.24 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.46 м (3H_{Ar}), 7.63–7.69 м (3H_{Ar}), 7.91–7.98 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: Найдено, %: C 56.29; H 5.54; I 25.78; N 8.42. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 56.68; H 5.38; I 26.04; N 8.62.

4-{2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-4-метилморфолинийиодид (27). Выход 59.6%, т. пл. 250–253°C, R_f 0.80. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.37 с (3H, NMe), 3.61–3.73 м (4H, CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$), 3.85–4.04 м (6H, NCH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$), 4.19–4.26 м (2H, NCH_2), 7.17 с (1H, =CH), 7.36–7.47 м (3H_{Ar}), 7.64–7.69 м (3H_{Ar}), 7.92–7.98 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 55.13; H 5.44; I 25.53; N, 8.61. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.88; H 5.21; I 25.21; N 8.35.

3-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодид (28). Выход 78.6%, т. пл. 141–143°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц):

2.06–2.17 м (2H, NCH_2CH_2), 3.16 с (9H, NMe_3), 3.49–3.57 м (2H, NCH_2), 3.83 т (2H, NCH_2 , J 6.8), 7.14 с (1H, =CH), 7.35–7.46 м (3H_{Ar}), 7.61–7.66 м (3H_{Ar}), 7.87–7.93 м (2H_{Ar}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 55.75; H 5.32; I 26.44; N 8.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 55.59; H 5.51; I 26.70; N 8.84.

2-[(4Z)-4-Бромбензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилэтанаминийиодид (29). Выход 92.5%, т. пл. 267–270°C, R_f 0.79. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1642 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.28 с (9H, NMe_3), 3.72–3.79 м (2H, NCH_2), 4.13–4.22 м (2H, NCH_2), 7.14 с (1H, =CH), 7.55–7.59 м (2H) и 8.16–8.21 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.63–7.68 м (3H) и 7.90–7.95 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 47.11; H 4.35; Br 14.45; I 23.69; N 7.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrIN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 46.69; H 4.29; Br 14.79; I 23.49; N 7.78.

3-[(4Z)-4-Бромбензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодид (30). Выход 95%, т. пл. 192–195°C, R_f 0.76. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.05–2.16 м (2H, CH_2), 3.15 м (9H, NMe_3), 3.49–3.56 м (2H, NCH_2), 3.83 т (2H, J 6.8, NCH_2), 7.11 с (1H, =CH), 7.54–7.59 м (2H) и 8.16–8.21 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.62–7.66 м (3H_{Ar}), 7.86–7.91 м (2H_{Ar}). Найдено, %: C 48.05; H 4.29; Br 14.11; I 23.15; N 7.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrIN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 47.67; H 4.55; Br 14.42; I 22.90; N 7.58.

2-[(4Z)-4-Метоксибензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилэтанаминийиодид (31). Выход 95%, т. пл. 268–271°C, R_f 0.76. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.28 с (9H, NMe_3), 3.71–3.78 м (2H, NCH_2), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.13–4.21 м (2H, NCH_2), 6.94–6.99 м (2H) и 8.20–8.25 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.14 с (1H, =CH), 7.61–7.66 м (3H, C_6H_5), 7.89–7.94 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 54.15; H 5.33; I 25.57; N 8.55. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53.78; H 5.13; I 25.83; N 8.29.

2-[(4Z)-4-Метоксибензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N-метил-N,N-диэтилэтанаминийиодид (32). Выход 70.7%, т. пл. 200–203°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C); 1690 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 т (6H, CH_2CH_3 , J 7.1), 3.11 с (3H, NMe),

3.46–3.55 м (6H, NCH₂), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.10–4.17 м (2H, NCH₂), 6.94–6.99 м и 8.20–8.25 м (4H, C₆H₄), 7.14 с (1H, =CH), 7.62–7.66 м и 7.88–7.93 м (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: Найдено, %: С 55.91; Н 6.25; I 24.02; N 7.65. C₂₄H₃₀IN₃O₂. Вычислено, %: С 56.29; Н 6.05; I 23.79; N 7.88.

3-[(4Z)-4-Метоксибензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N,N-триметилпропан-1-аминийодид (33). Выход 90.5%, т. пл. 147–150°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.05–2.17 м (2H, NCH₂CH₂), 3.16 с (9H, NMe₃), 3.49–3.57 м (2H, NCH₂), 3.82 т (2H, NCH₂, J 6.7), 3.86 с (3H, OCH₃), 6.92–6.98 м (2H) и 8.19–8.25 м (2H, C₆H₄), 7.10 с (1H, =CH), 7.59–7.66 м (3H) и 7.85–7.90 м (2H, C₆H₅). Найдено, %: С 54.43; Н 5.37; I 24.87; N 8.15. C₂₃H₂₈IN₃O₂. Вычислено, %: С 54.66; Н 5.58; I 25.11; N 8.31.

N-{2-[(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дегидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-N,N-диметил-2-метокси-2-оксоэтанаминийбромид (34). Выход 80%, т. пл. 197–200°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1715 (C=O цикл), 1755 (C=O, сл. эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.47 с (6H, NMe₂), 3.81 с (3H, OCH₃), 3.96–4.03 м (2H, NCH₂), 4.20–4.27 м (2H, NCH₂), 4.86 с (2H, NCH₂), 7.14 с (1H, =CH), 7.54–7.59 м (2H) и 8.16–8.21 м (2H, C₆H₄), 7.62–7.67 м (3H) и 7.91–7.97 м (2H, C₆H₅). Найдено, %: С 50.31; Н 4.75; Br 29.17; N 7.53. C₂₃H₂₅Br₂N₃O₃. Вычислено, %: С 50.11; Н 4.57; Br 28.99; N 7.62.

N-{2-[(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дегидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-N,N-диметил-2-оксо-2-фенилэтанаминийбромид (35). Выход 90.3%, т. пл. 230–232°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1685 (PhC=O), 1707 (C=O цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.52 с (6H, NMe₃), 4.03–4.09 м (2H, NCH₂), 4.25–4.32 м (2H, NCH₂), 5.73 с (2H, NCH₂), 7.08 с (1H, =CH), 7.52–7.60 м (7H_{Ar}), 7.64–7.70 м (1H_{Ar}), 7.89–7.94 м (2H_{Ar}), 8.00–8.05 м (2H_{Ar}), 8.13–8.17 м (2H_{Ar}). Найдено, %: С 56.55; Н 4.24; Br 27.01; N 7.37. C₂₈H₂₇Br₂N₃O₃. Вычислено, %: С 56.30; Н 4.56; Br 26.75; N 7.03.

N-{2-[(4Z)-4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дегидро-1H-имидазол-1-ил]этил}-N,N-диметил-2-оксо-2-(4-нитрофенил)этанаминийбромид (36). Выход 87.5%, т. пл. 199–201°C,

R_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1632 (C=C), 1690 (CH₂C=O), 1707 (C=O цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.54 с (6H, NMe₃), 4.03–4.10 м (2H, NCH₂), 4.28–4.35 м (2H, NCH₂), 5.95 с (2H, NCH₂), 7.08 с (1H, =CH), 7.53–7.61 м (5H_{Ar}), 7.90–7.95 м (2H, C₆H₅), 8.12–8.17 м (2H, C₆H₄), 8.28–8.33 м (2H, C₆H₄Br), 8.35–8.39 м (2H, C₆H₄Br). Найдено, %: С 52.17; Н 4.44; Br 24.56; N 8.45. C₂₈H₂₆Br₂N₄O₄. Вычислено, %: С 52.36; Н 4.08; Br 24.88; N 8.72.

2-[(4Z)-4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-N,N-диэтилэтанаминий хлорид (37). К раствору 0.86 ммоль имидазолонна **13** в 10 мл ацетона добавляли 0.86 ммоль эфирного раствора хлористого водорода и оставляли на сутки при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакуум-эксикаторе. Выход 60%, т. пл. 249–253°C, R_f 0.74.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений 12–14, 16, 17, 19–21, 24–26, 28, 29, 30–32, 34, 37. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [27]. В исследованиях применяли эритроцитарную AChE и плазменную BuChE человека. Измерения проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра Specord UV-Vis при 412 нм. В 2.5 мл реакционной среды находились реагенты: дистиллированная вода – 1.25 мл, 0.1 М. фосфатный буфер – 1 мл (рН 7.6±0.1), 5,5'-дитиобис(2-нитробензойная кислота) (DTNB) – 0.02 мл (0.005 моль), ацетилтиохолин – 0.005 мл (0.005 моль), соответствующий фермент – 0.01 мл и исследуемое вещество – 0.02 мл (0.01 моль в ДМСО). Для контрольных опытов раствор с ферментом и DTNB 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 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 – поглощение в контроле, Тест – поглощение в опыте через 20 мин.

Трехмерная молекулярная модель была построена по программе ChemOffice, версия 13.0 [28]. Минимизацию и стабилизацию полученной 3D структуры проводили с использованием силовых полей MM2 [29]. Молекулярная модель исследуемого соединения сохранена в форматах *.PDB и *.SMILES. Молекулярные модели AChE и BuChE взяты из базы данных RCSB [30].

Докинг проводили с использованием программных пакетов AutoDockVina и AutoDockTools [31] и методики «слепой способ». Статистическая достоверность результатов докинга обеспечена 5-кратной повторяемостью 20 начальных конформаций с объемом пространственного поиска, не превышающего 27000 Å³. Значение континуума исчислений равно 500.

Конформационный анализ проводили с использованием программы Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 [32]. Физико-химические и фармакокинетические параметры исследуемых соединений определяли с использованием онлайн платформы SwissADME [21].

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>

Айвазян Армен Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-0549>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shah R.A., Patel P.S., Trivedi D.K., Vyas P.J. // *Der Pharma Chemica*. 2010. Vol. 2. P. 117.
- Solankee A., Patel R. // *Arch. Appl. Res.* 2013. Vol. 5. P. 287.
- Mohamed M.S., Mahmoud R.K., Sayed A.I., El-Araby M.E. // *Open J. Med. Chem.* 2012. Vol. 2. P. 24. doi 10.4236/ojmc.2012.22004
- El-Araby M., Omar A., Hassanein H.H., El-Helby A-Gh.H., Abdel-Rahman A.A. // *Molecules*. 2012. Vol. 17. P. 12262. doi 10.3390/molecules171012262
- Ajeesh Kumar A.K., Bodke Y.D., Gowda A.N., Sambasivam G., Bhat K.G. // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 54. P. 1904. doi 10.1002/jhet.2786C
- Abdellatif Kh.R.A., Fadaly W.A.A. // *Bioorg. Chem.* 2017. Vol. 72. P. 123. doi 10.1016/j.bioorg.2017.04.002
- Lamie Ph.F., Philoppes J.N., Rarova L. // *Arch. Pharm.* 2018. Vol. 351. P. 1.
- Топузьян В.О., Казоян В.М. // Докл. НАН Армении. 2018. Т. 118. С. 268.
- Awadallah F.M., Bua S., Mahmoud W.R., Nada H.H., Nocentini A., Supuran C.T. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2018. Vol. 33. N 1. P. 629. doi 10.1080/14756366.2018.1446432
- Балеева Н.С., Баранов М.С. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 444; Baleeva N.S., Baranov M.S. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. P. 444. doi 10.1007/s10593-016-1909-4
- Ivashkin P.E., Lukyanov K.A., Lukyanov S., Yampolsky L.V. // *J. Org. Chem.* 2011. Vol. 76. P. 2782. doi 10.1021/jo200150b
- Frizler M., Yampolsky L.V., Baranov M.S., Stirnberg M., Gütschow M. // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11. N 35. P. 5913. doi 10.1039/C3OB41341A
- Kartar S.N., Jnanendra N.R. // *J. Chem. Soc.* 1931. P. 976. doi 10.1039/JR9310000976
- Топузьян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2004. Т. 40. № 11. С. 1692; Топузьян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // *Russ. J. Org. Chem.* 2004. Vol. 40. N 11. P. 1644. doi 10.1007/s11178-005-0072-7
- Топузьян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 6. С. 870; Топузьян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43. P. 868. doi 10.1134/S1070428007060127
- Muselli M., Colombeau L., Hédouin J., Hoarau, C., Bischoff L. // *Synlett*. 2016. P. 2819. doi 10.1055/s-0035-1562524
- Lee C.-Yu, Chen Y.-C., Lin H.-C., Jhong Y., Chang C.-W., Tsai C.-H., Kao C.-L., Chien T.-C. // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. N 29. P. 5898. doi 10.1016/j.tet.2012.04.102
- Ivashkin P.E., Lukyanov K.A., Lukyanov S., Yampolsky L.V. // *J. Org. Chem.* 2011. Vol. 76. P. 2782. doi 10.1021/jo200150b
- Eid M.M., Badawy M.A., Mansour A.K. // *J. Heterocycl. Chem.* 1988. Vol. 25. N 6. P.1813. doi 10.1002/jhet.5570250640
- Тосунян С.Р. // *Хим. ж. Армении*. 2013. Т. 66. № 2. С. 316.
- Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717

22. *Lipinski C.* // *Drug Discovery Today: Technol.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
23. *Martin Y.C.* // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
24. *Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Чшмаритян С.Г., Пароникян Р.В.* // *Хим.-фарм. ж.* 2017. Т. 51. № 10. С. 26. doi 10.30906/0023-1134-2017-51-10-26-29; *Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Чшмаритян С.Г., Пароникян Р.В.* // *Pharm. Chem. J.* 2018. Vol. 51. P. 877. doi 10.1007/s11094-018-1708-6
25. *North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S.* // *Acta Crystallogr. (A).* 1968. Vol. 24. P. 351. doi 10.1107/S0567739468000707
26. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
27. *Ellman G.L., Coutney K.D., Andres V., Jr., Featherstone R.M.* // *Biochem. Pharmacol.* 1961. Vol. 7. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
28. *Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M., Odhav B.* // *Int. J. Theor. Appl. Sci.* 2013. Vol. 5. N 2. P. 43.
29. *Evans M.J., Moore J.S.* // *J. Chem. Ed.* 2011. Vol. 88. P. 764. doi 10.1021/ed100517g
30. *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. P. 52. doi 10.1093/nar/gkaa1038
31. *Trott O., Olson A.J.* // *J. Comput. Chem.* 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
32. *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>

Synthesis and Anticholinesterase Activity of 4-Arylidene-1-[ω -(dialkylamino)alkyl]-2-phenyl-4,5-dihydro-1(*H*)-imidazole-5-ones

V. O. Topuzyan^a, A. A. Hovhannisyan^a, S. R. Tosunyan^{a,*}, R. A. Tamazyan^a,
A. G. Ayvazyan^a, and A. T. Makichyan^{a,b}

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of 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 April 29, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 13, 2022

A method for the synthesis of 1-dialkylaminoalkyl-2-phenyl-4-arylidene-5-imidazolones from *N*-benzoyl- α,β -dehydroamino acid dialkylaminoalkylamides using trimethylchlorosilane and hexamethyldisilazane as dehydrating agents was proposed. The synthesized imidazolones were converted into the corresponding ammonium salts by reacting with various alkyl halides and acids. The anticholinesterase properties of 1-dialkylaminoalkyl-2-phenyl-4-arylidene-5-imidazolones and their quaternary ammonium salts were studied. It was found that the studied substances have anticholinesterase activity and are mainly specific for BuChE.

Keywords: 5-imidazolone derivatives, anticholinesterase properties, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, *N*-benzoyl- α,β -dehydroamino acids amides, heterocyclization