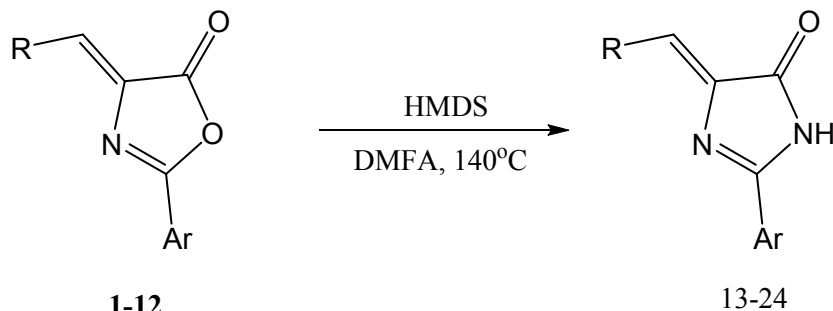


эстеразы (0-41%), однако по отношению к БуХЭ проявляют сравнительно высокие ингибирующие свойства (2-87%). (табл.2).



1,13 Ar = C₆H₅, R = C₆H₄Cl-4; **2,14** Ar = C₆H₅, R = C₆H₄F-4; **3,15** Ar = C₆H₅, R = C₆H₄NO₂-3;
4,16 Ar = C₆H₅, R = C₆H₄(OSO₂C₆H₄CH₃-4)-4; **5,17** Ar = C₆H₅, R = C₆H₄CH=CH;
6,18 Ar = 2-CH₃C₆H₄, R = C₆H₄Cl-4; **7,19** Ar=4-CH₃C₆H₄, R = C₆H₄COCH₃-4;
8,20 4-BrC₆H₄, R = C₆H₄C(OSO₂C₆H₄CH₃-4)-4; **9,21** Ar=2-ClC₆H₄, R = C₆H₄Cl-4;
10,22 Ar=3-O₂NC₆H₄, R = C₆H₅; **11,23** Ar=2,4-Cl₂C₆H₃, R = C₆H₄OCH₃-4;
12,24 Ar=2,4-Cl₂C₆H₃, R = C₆H₄Br-4;

Рис. 1

Таблица 1
Данные продолжительности реакции, выходы и физикохимические константы 2-арил-4-арилиден-5(4Н)-имидазолонов 13-24

№	Продолжительность реакции, Мин	Выход, %	Т.пл., °С	R _f *	Найдено, N%	Брутто-Формула	Вычислено, N%
13	35	80	285-288	0.60	10.24	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ ClO	9.91
14	40	76	326-328	0.64	10.12	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ FO	10.52
15	60	69	251-254	0.75	14.56	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃	14.33
16	60	71	279-281	0.65	6.43	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	6.69
17	60	82	268-271	0.74	10.39	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O	10.25
18	45	74	290-293	0.70	9.70	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ ClO	9.44
19	60	87	278-281	0.65	9.41	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	9.58
20	60	92	265-268	0.80	5.74	C ₂₃ H ₁₇ N ₂ BrO ₄ S	5.63
21	35	86	252-255	0.83	8.61	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ ClO	8.83
22	20	85	255-258	0.47	14.50	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃	14.33
23	60	84	220-223	0.74	8.27	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ Cl ₂ O	8.07
24	60	87	230-233	0.73	6.90	C ₁₆ H ₉ N ₂ BrCl ₂ O	7.07

*Подвижная фаза бензол-метанол 5:2

Как видно из табл. 2, сравнительно высоким антибутирилхолинэстеразным свойством (87%) обладает 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5(4Н)-имидазолон (**16**). Нами по методу [12] определены значения концентраций соединения **16**, ингибирующие холинэстеразы на 50%

(IC₅₀%). Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение **16** по данным IC₅₀% уступает всем приведенным в табл. 3 известным антихолинэстеразным средствам, а по отношению к БуХЭ уступает только гептилстигмину. Одновременно соединение **16** по селективности к БуХЭ превосходит все приведенные в табл. 3 антихолинэстеразные препараты.

Таблица 2

Данные ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) 8 μМ 2,4-дизамещенными 5(4Н)-имидазолонами (13-24)

№	Ингибирование АСhE, %	Ингибирование ВuChE, %
13	19	2
14	13	20
15	5	16
16	29	87
17	39	79
18	12	11
19	19	28
20	7	27
21	14	5
22	32	44
23	41	51
24	26	61

Таблица 3

Значения IC₅₀% и селективности 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилокси)-бензилиден-5(4Н)-имидазидона (**16**) и некоторых известных антихолинэстеразных препаратов

Соединение	IC ₅₀ , нМ, АСhE (А)	IC ₅₀ , нМ ВuChE (Б)	Селективность А/Б или Б/А
16	4201±49	6±0.3	700-БуХЭ
Такрин (Cognex)*	190±40	47±1.0	4-БуХЭ
Донепезил (Aricept)*	22±8	4150±1700	188-БуХЭ
Ривастигмин (Exelon)*	4150±160	37±5	122-БуХЭ
Галантамин (Reminyl)*	800±60	7300±830	9-АХЭ
Фенсерин*	22±1.4	1560±45	70-АХЭ
Гептилстигмин (Eptastigmine)*	22±2	5±0.1	4-БуХЭ

*Данные взяты из [13].

Таким образом, найден новый класс соединений – 2,4-дизамещенные 5(4H)-имидазолонны, проявляющие антихолинэстеразные свойства и как ингибиторы, в основном, специфичные по отношению к БуХЭ.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Институт тонкой органической химии

Член-корреспондент НАН РА В. О. Топузян, В. М. Казоян

2,4-Дизамещенные 5(4H)-имидазолонны: новый класс ингибиторов холинэстераз

Взаимодействием 5(4H)-оксазолонов с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном были синтезированы 2,4-дизамещенные 5(4H)-оксазолоны. Установлено, что эти соединения проявляют ингибирующие свойства по отношению к ацетил- и бутирилхолинэстеразам. В ряду синтезированных соединений сравнительно высокая антибутирилхолинэстеразная активность обнаружена у 2-фенил-4-(п-толуолсульфонилоксибензилиден)-5(4H)-имидазолонна.

ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Վ. Օ. Թոփուզյան, Վ. Մ. Ղազոյան

**Խոլինէսթերազաների արգելակիչների նոր դաս՝
2,4-երկտեղակալված 5(4H)-իմիդազոլոններ**

Ելնելով չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների և 1,1,1,3,3,3-հեքսամեթիլդիսիլազանի փոխազդեցությունից իրականացվել է 2,4-երկտեղակալված 5(4H)-իմիդազոլոնների սինթեզ: Ցույց է տրված, որ այդ միացություններն ընդունակ են արգելակելու ացետիլխոլին- և բուրիրիլխոլինէսթերազաները: Սինթեզված միացությունների շարքում որպես բուրիրիլխոլինէսթերազի արգելակիչ աչքի է ընկնում 2-ֆենիլ-4-(պ-տոլուոլսուլֆոնիլօքսիբենզիլիդեն)-5(4H)-իմիդազոլոնը:

**Corresponding member of NAS RA V. O. Topuzyan,
V. M. Ghazoyan**

**2,4-Disubstituted 5(4H)-Imidazolones: New Class
of Cholinesterase Inhibitors**

According to the interaction of unsaturated 5(4H)-oxazolones with 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane, have been synthesised 2,4-disubstituted 5(4H)-imidazolones. There where shown, that this compounds can inhibit acetylcholine- and butyrylcholinesterases. From synthesised compounds there was evident the 2-phenil-4-(p-toluol-sulfoniloxybenzilidene)-5(4H)-imidazolone as active butyrylcholinesterase inhibitor.

Литература

1. Баранов М. С., Лукьянов Р. А., Ямпольский И. В. – Биоорган. химия. 2013. Т. 39. С. 255-276.
2. Appleton D. R., Page M. J., Lambert G. J. – Org. Chem. 2002. V. 67. P. 5402.
3. Sato H., Tsuda M., Watanabe K., Kobayashi J. – Tetrahedron. 1998. V. 54. № 30. P. 8687.
4. Loaec N., Attanasio E., Villiers B., Durieu E. et al. – Mar Drugs. 2017. V.15. P. 316-331.
5. Lokhandwala S., Parekh N. M. – Der Pharma Chemica. 2014. V. 16, № 6. S. 139-142.
6. Sah P., Saraswat N., Seth M. E. – Journal of Chemistry. 2011. V. 8. № 1. P.427-434.
7. Ганиев М. М., Недорезков В. Д. Химические средства защиты растений. М. Колос. 2006. 248 с.
8. Sarala Devi T., Rajitha G., Bharath K. – Asian J. Chem. 2010. V. 22. № 7. P.5271-5276.
9. Ermoli A., Bargiotti A., Brasca M.G. – J. Med. Chem. 2009. V. 52. P.4380-4390.
10. Топузьян В. О., Арутюнян Л. Д., Оганесян А. А. – ЖорХ. 2007. Т. 43. Вып. 6 С. 870-873.
11. Rehman A.-ru., Afroz S., Abbasi M.A., Tanveer W., Khan K.M., Ashraf M., Ahmad I., Afzal I., Ambreen N. –J. Pharm.Sci. 2012. V. 25. P. 809.
12. Ellman G. L., Courtney K. D., Andres V. Jr, Feather-Stone R. M. – Biochem. Pharm. 1961. V. 7. P. 88.
13. Luo W., Yu Q.-sh., Kulkarni S.S., et al. – J. Med. Chem. 2006. V. 49. № 7. P.2174-2185.