

СИНТЕЗ, АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,3,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 4(Н)-ИМИДАЗОЛ-4-ОНОВ, АНАЛОГОВ ХРОМОФОРА ЗЕЛЕНОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКА

© 2023 г. В. О. Топузян¹, С. Р. Тосунян¹, А. Т. Макичян^{1,2,*}, Э. А. Акопян¹,
Л. Х. Галстян³, А. А. Оганесян¹

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

³ Ереванский государственный университет, Ереван, 0025 Армения

*e-mail: ani.makichyan@rau.am

Поступило в редакцию 23 января 2023 г.

После доработки 10 февраля 2023 г.

Принято к печати 14 февраля 2023 г.

Азлактонным методом осуществлен одnoreакторный синтез N-замещенных α,β -дегидротирозилдипептидов. Целевые дипептиды были получены с хорошими выходами (53–79%). Из последних получены 2,3,5-тризамещенные 4-имидазолы с применением 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана в качестве дегидрирующего агента. Выявлено, что в случае β -аланинсодержащих пептидов наблюдается отрыв метилового эфира акриловой кислоты и образование 2,5-дизамещенного 4-имидазолона. Исследованы антирадикальные и антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений. Осуществлен докинг-анализ некоторых дипептидов и имидазол-4-онов.

Ключевые слова: α,β -дегидропептиды, 4(Н)-имидазол-4-оны, гексаметилдисилазан, антирадикальные свойства, антихолинэстеразные свойства

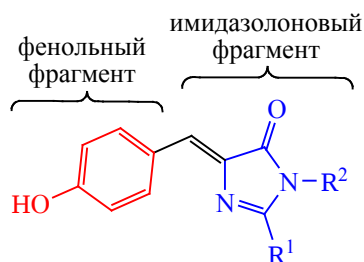
DOI: 10.31857/S0044460X23040017, **EDN:** ATEGBU

Хромофор зеленого флуоресцентного белка имеет структуру 4-имидазолона (схема 1) [1]. Структурные особенности этого хромофора позволяют предположить о конструировании на его основе веществ, проявляющих как антихолинэстеразные, так и антирадикальные свойства. Ранее было установлено, что 4-имидазолы способны ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразы [2–6]. С другой стороны имеются многочисленные свидетельства об антирадикальных свойствах соединений, содержащих фрагмент фенола [7]. Комбинация отмеченных структурных фрагмен-

тов (4-имидазолы и фенолы) может привести к соединениям, обладающим как антихолинэстеразными, так и антирадикальными свойствами. При конструировании таких молекул легко убедиться, что один из вариантов является аналогом хромофора зеленого флуоресцентного белка. В связи с этим нами предпринят синтез аналогов хромофора зеленого флуоресцентного белка и исследование их антирадикальных, а также антихолинэстеразных свойств.

Для синтеза целевых имидазолонов в качестве исходных веществ применяли метиловые эфиры

Схема 1.



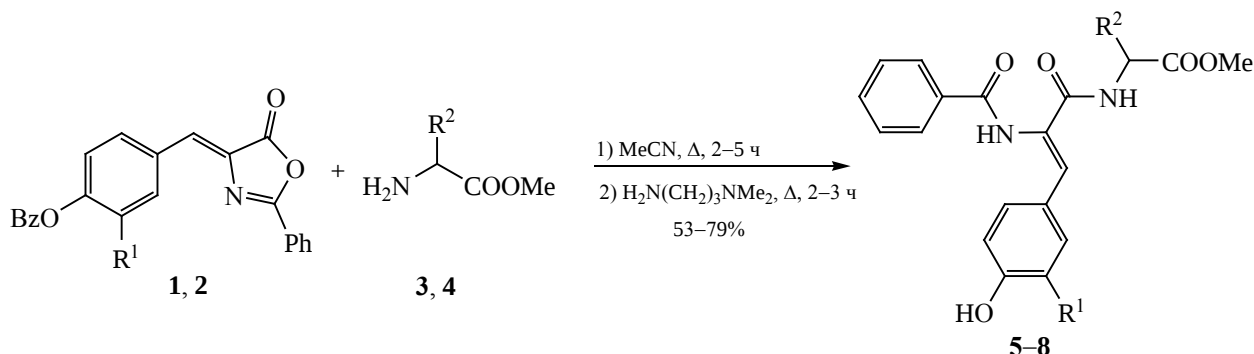
N-бензоил- α,β -дегидротирозилдипептидов. Синтез глицин- и фенилаланинсодержащих дипептидов **5–8** осуществляли одnoreакторным синтезом, включающим две стадии: (1) конденсацию мети-

ловых эфиров аминокислот **3, 4** с соответствующими ненасыщенными 5(4H)-оксазолонами **1, 2** и (2) удаление O-бензоильной группы из полученных N,O-дibenзоилдипептидов 3-(N,N-диметиламино)пропил-1-амином (схема 2).

В спектрах ЯМР пептидов **5–8** винильный протон α,β -дегидротирозина проявляется при 7.09–7.34 м. д., что говорит о Z-конфигурации этих соединений. Выходы дипептидов **5–8** колеблются в пределах 53–79%. В этом случае исключается выделение и очистка N,O-дibenзоил- α,β -дегидротирозилдипептидов, что было осуществлено в работе [8] при синтезе аналогичных дипептидов **9–14**.

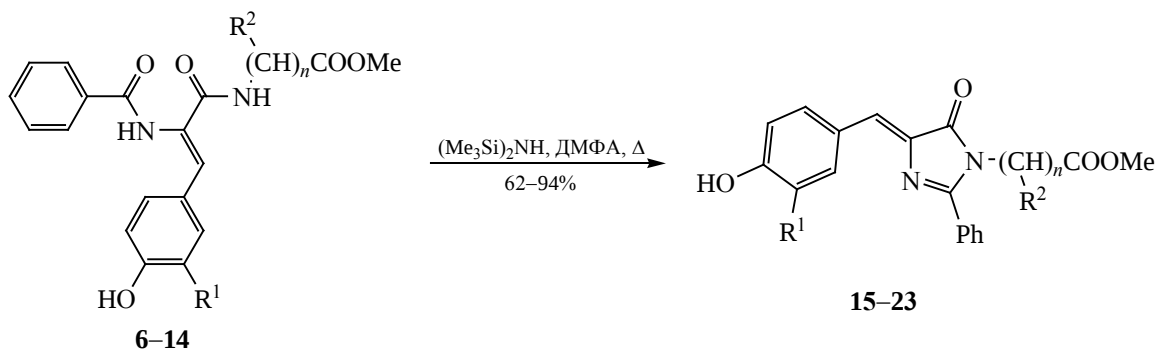
Дегидратация дипептидов **6–14** в ДМФА 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС), по

Схема 2.



$R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**1, 3, 5**); $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**2, 6**); $R^1 = R^2 = \text{H}$ (**4, 7**); $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}$ (**8**).

Схема 3.



$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bn}, n = 1$ (**6, 15**); $R^1 = R^2 = \text{H}, n = 1$ (**7, 16**); $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}, n = 1$ (**8, 17**); $R^1 = \text{OEt}, R^2 = \text{H}, n = 1$ (**9, 18**); $R^1 = R^2 = \text{H}, n = 2$ (**10, 19**); $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}, n = 2$ (**11, 20**); $R^1 = \text{OEt}, R^2 = \text{H}, n = 2$ (**12, 21**); $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CHMe}_2, n = 1$ (**13, 22**); $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{CHMe}_2, n = 1$ (**14, 23**).

Схема 4.

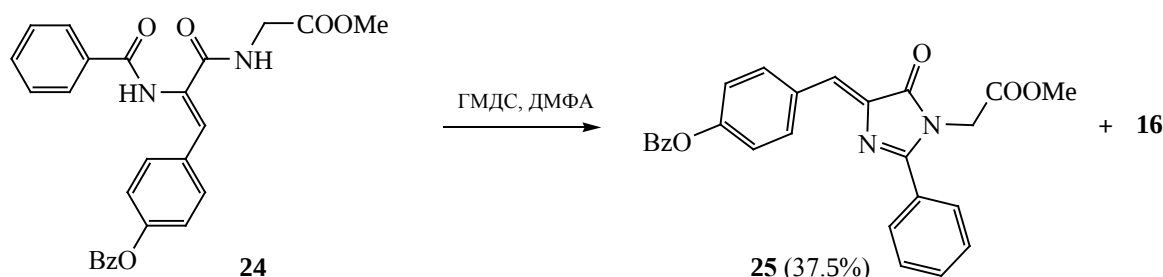
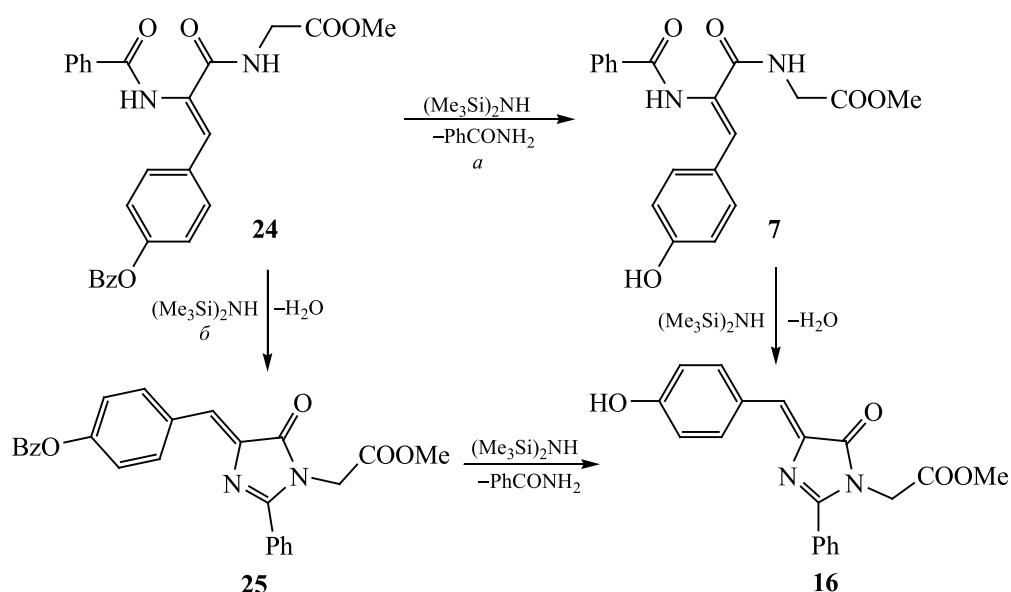


Схема 5.



разработанному ранее нами методу [3, 4], при кипячении в течение 15–25 мин привела к образованию целевых 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов **15–23** с выходами 62–94% (схема 3).

Изучение реакции метилового эфира N,O-дибензоил- α,β -дегидротирозилглицина **24** с ГМДС (соотношение реагентов 1:4) в ДМФА при 150°C показало, что в течение 15 мин образуется смесь, состоящая из двух соединений с R_f 0.57 и 0.83 (схема 4). Отметим, что исходный пептид **24** имеет R_f 0.50. На основании данных ЯМР ^1H установлено, что смесь состоит из метилового эфира (Z)-2-[4-(4-бензоилоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]уксусной кислоты **25** (R_f 0.83) и метилового эфира (Z)-2-[4-

(4-гидроксibenзилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]уксусной кислоты **16** (R_f 0.57) в соотношении 0.3:1 (схема 4, рис. S33–S41, см. Дополнительные материалы). Увеличение времени проведения реакции до 1.5 ч привело к образованию имидазона **16** с выходом 88.6%.

Образование имидазона **16** из пептида **24** под действием ГМДС может протекать по двум направлениям: через незащищенный пептид **7** (путь a) и через имидазолон **25** (путь б, схема 5). В связи с этим реакции пептидов **7** и **24** с ГМДС в соотношении 1:3 в ДМФА при 150°C изучали методом УФ спектрофотометрии. Отметим, что O-бензоилпептид **24** в УФ спектре имеет максимум поглощения при 282 нм (рис. S2, см. Дополнительные

Схема 6.

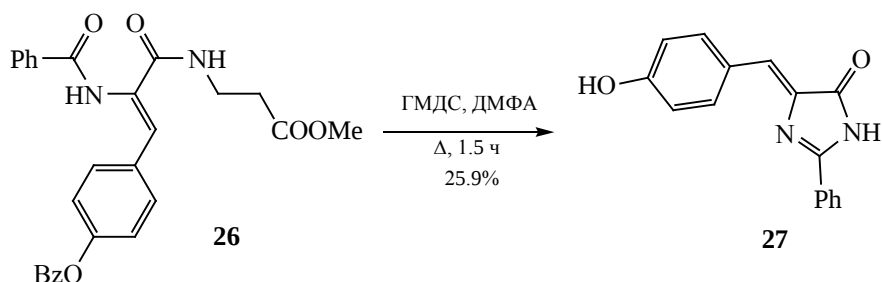
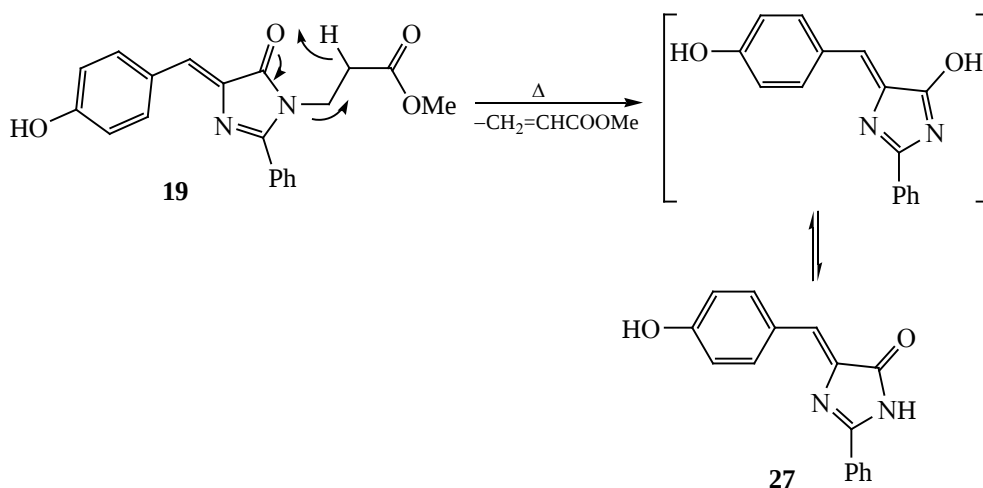


Схема 7.



материалы), в то время как пептид **7** поглощает при 309 нм (рис. S3), а имидазолон **16** – при 392 нм (рис. S4), в то время как имидазолон **25** имеет максимум поглощения при 368 и 373 нм (рис. S5).

Для установления пути образования имидазолона **16** из пептида **24** методом УФ спектроскопии изучена реакция пептида **24** и ГМДС (в соотношении 1:3) в ДМФА при нагревании при 150°C. Пробы, взятые через каждые 30 мин из реакционной смеси пептида **24** с ГМДС в ДМФА с последующим разбавлением этанолом, показывают, что уже через 30 мин пептид **24** превращается в пептид **7** (поглощение при 309 нм), одновременно наблюдается поглощение и увеличение интенсивности при 385 нм, что можно отнести к имидазолону **16** (рис. S6, см. Дополнительные материалы). Полученный результат свидетельствует о том, что об-

разование имидазолона **16** из О-бензоилзащищенного пептида **24**, в основном, протекает по пути *a* (схема 5).

Следует отметить, что в течение всего эксперимента не наблюдается какого-либо поглощения при 368 нм, характерного для имидазолона **25**. Таким образом, можно предположить, что реакция циклизации пептида **24** в имидазолон **16** является tandemной и протекает через образование пептида **7**.

В случае метилового эфира N,O-дibenзоил- α,β -дегидротирозил- β -аланина **26** реакция дегидратации с участием ГМДС в течение как 30 мин, так и 1.5 ч приводит к образованию смеси. В последнем случае удалось из реакционной смеси выделить 2-фенил-5-(4-гидроксibenзилиден)-4-имидазолон **27** с выходом 25.9% (схема 6). образо-

Таблица 1. Антирадикальная и антихолинэстеразная активность пептидов **5**, **6** и 4-имидазолонов **15–23**

№	Ингибирование, %		
	DPPH [•]	AChE	BuChE
5	88.1	0	33
6	46.6	3.3	52.1
15	5.0	11.3	42.6
16	2.9	11.0	35.5
17	43.1	46.9	35.5
18	41.4	63.6	12.2
19	12.7	62.2	79.1
20	54.5	22.4	72.7
21	36.7	19.0	44.8
22	10.8	53.5	68.7
23	41.2	41.4	76.4
25	2.6	38.0	28.4

вание последнего можно объяснить термическим разложением метилового эфира 2-фенил-5-(4-гидроксibenзилиден)-4-имидазолонпропионовой кислоты **19** по схеме 7.

Термогравиметрическое исследование синхронно с масс-спектроскопией соединения **19** показало наличие фрагмента $\text{CH}_2=\text{CHCO}$ (m/z 55), что дает основание предполагать отрыв под воздействием высоких температур (в растворе ДМФА при 150°C и в твердом состоянии при 316°C) метилового эфира акриловой кислоты (рис. S8, см. Дополнительные материалы). Отметим, что аналогичное разложение 3-(4-имидазолон)пропионовых кислот было описано и в работах [3, 4].

Исследованы антирадикальные и антихолинэстеразные действия синтезированных соединений (табл. 1). Исследование антирадикальных свойств проводили с помощью их реакции со свободным стабильным радикалом 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH[•]) в среде метанола при 25°C и соотношении реагентов 1:1. Измерения проводили спектрофотометрическим методом [9]. Для количественной оценки антирадикальной активности (АРА, %) использовали формулу (1).

$$\text{АРА} = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100, \quad (1)$$

где A_0 – оптическая плотность раствора DPPH[•] при отсутствии ингибитора; A_1 – оптическая плотность раствора через 40 мин после добавления ингибитора.

В целом, данные, приведенные в табл. 1, показывают, что имидазолонны **15–23** обладают от слабой до средней (2–54%) антирадикальной активностью. Из них сравнительно высокую антирадикальную активность проявляет метиловый эфир (Z)-3-[4-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-пропионовой кислоты **20**. Надо отметить, что введение в положение 3 бензилиденового фрагмента имидазолон метокси- (соединения **17**, **20**, **23**) или этоксигруппы (соединения **18**, **21**) приводит к возрастанию ингибиторных свойств по отношению к стабильному радикалу DPPH[•]. Аналогичное влияние метоксигруппы наблюдается также при сопоставлении данных ингибирования DPPH[•] пептидов **5** и **6**.

Антихолинэстеразные свойства пептидов **5**, **6** и имидазолонов **15–23** исследовали в отношении как ацетил- (AChE), так и бутирилхолинэстеразы (BuChE). Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что имидазолонны **15–23** ингибируют как AChE, так и BuChE. Из них сравнительно высокую антихолинэстеразную активность проявляет метиловый эфир (Z)-2-[4-(3-этокси-4-гидроксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]уксусной кислоты **18**. В случае BuChE сравнительно высокая активность наблюдается у метилового эфира (Z)-3-[4-(4-гидроксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]пропионовой кислоты **19**. Введение в положение 3 бензилиденового остатка метокси- (соединения **17**, **20**, **23**) и этоксигрупп (соединения **18**, **21**) в зависимости от кислотного остатка (уксусная, пропионовая или 3-метилбутановая кислота) в положение 3 имидазолон влияет по-разному. Так, в случае имидазолонов 3-замещенной уксусной кислоты (**16–18**) с введением алкоксигруппы антихолинэстеразная активность возрастает, тогда как в случае аналогов с пропионовой (**19–21**) или 3-метилбутановой кислот (**22**, **23**) наблюдается обратная картина. Полученные данные показывают, что при введении алкоксизаместителей наблюдается уменьшение активности у имидазолонов с

пропионовой кислотой в положении 3 гетероцикла (**19–21**) и увеличение активности с остатками уксусной (**16–18**) и 3-метилбутановой кислот (**22, 23**). Надо отметить, что имидазолон **20** обладает сравнительно хорошими ингибирующими свойствами как по отношению DPPH^{*}, так и BuChE. Сопоставлением данных для имидазолонов **16** и **25** можно заключить, что бензоилирование гидроксильной группы 4-гидроксibenзилиденового фрагмента имидазолон **16** имеет ощутимое влияние только на антиацетилхолинэстеразные свойства.

На основе дескрипторов, используемых платформами SwissADME [10] и ADMETsar [11], рассчитаны значения физико-химических и фармакокинетических параметров: получены значения молекулярных масс, которые варьируются в пределах 336–474 г/моль; число доноров и акцепторов водородных связей: у соединений **5** и **6** рассчитано 3 донора, 5 и 6 акцепторов соответственно, по 1 донору и 5 акцепторов имеют соединения **16, 19, 22**, по 1 донору и 6 акцепторов для соединений **17, 18, 20, 21, 23**. Для предсказания биоактивности рассчитаны значения топологической площади полярной поверхности молекулы: TPSA-EI 113.96 и 104.73 (**5** и **6**), 79.20 (**16, 19, 22**), 88.43 (**17, 18, 20, 21, 23**) и 85.27 (**27**). Также рассчитаны значения липофильности молекул, которые варьируются в пределах $\text{LogP}_{\text{o/w}}$ 2.34–3.90.

Рассчитанные фармакокинетические значения соединений свидетельствуют о том, что показатель всасываемости через желудочно-кишечный тракт на основе метода оценки проницаемости Эгана [12] имеет высокое значение для всех исследуемых соединений, однако, исследуемые соединения показали отрицательный результат при переходе через гематоэнцефалический барьер. Был рассчитан коэффициент проницаемости через кожу (LogK_p), который варьируется в пределах $-5.72 \div -6.77$ см/с.

Установлено, что данные соединения соответствуют «правилу пяти» Липински [13], расчеты значений биодоступности составили 0.55 по шкале Abbot (ABS) [14]. С точки зрения соответствия исследуемых соединений в качестве «соединения лидера», был выявлен отрицательный результат.

Для полной оценки биоактивности была определена возможная токсичность соединений. Все соединения показали отрицательный результат по

оценке мутагенности и канцерогенности, а также не проявили раздражающего эффекта на кожу и глаза. При этом все они показывают умеренную гепатотоксичность и имеют острую оральную токсичность.

Были рассчитаны также значения экотоксичности, в результате чего показано, что все исследуемые соединения имеют высокое значение коэффициента биоразложения и не являются пестицидами. Все они могут являться токсичными для рыб, но не проявляют токсичность к ракообразным, кроме соединения **23**.

Окончательные расчеты молекулярного докинга показали, что все исследуемые соединения находятся в активных центрах обоих ферментов – ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Отмечены типы взаимодействий ферментов с исследуемыми соединениями: в основном преобладает электростатический тип взаимодействия, отмечены гидрофобные взаимодействия с аминокислотными остатками, формирующими активный центр фермента, также наблюдаются водородные связи при взаимодействии. Длина водородной связи не превышает 3.4 Å (рис. S9–20, см. Дополнительные материалы).

Нециклические пептиды **5** и **6** имеют взаимодействия с аминокислотными остатками, находящимися в активном центре ацетилхолинэстеразы. Так, пептид **6** взаимодействует с Asp74, Phe297, Phe338, Ser125, Trp286 гидрофобными связями, а с Trp86 и Tyr124 – водородными связями. Соединение **5** связывается с Trp86, Tyr72 также гидрофобными связями, а с Ser293 связь водородная.

Имидазолон также взаимодействует с аминокислотами в активном центре фермента, кроме соединения **16**, которое не показало комплексобразования. Возможно, по причине очень слабой активности взаимодействие данного соединения и фермента не зафиксировалось.

Выделено несколько основных аминокислот, с которыми все исследуемые соединения показали взаимодействие. Так, с Tyr337 водородными связями связываются практически все соединения, кроме имидазолонов **17** и **20**. С Tyr124 имеют взаимодействие имидазолон **18, 21, 23**, а соединения **19** и **22** связываются водородными связями. Также практически все соединения связываются с

Таблица 2. Рассчитанные значения биофизических параметров^a

№	AChE		BuChE	
	ΔG , ккал/моль	K_c , моль ⁻¹	ΔG , ккал/моль	K_c , моль ⁻¹
5	-7.78	5×10^5	-9.63	1×10^7
6	-7.90	6×10^5	-9.53	9×10^6
15	-8.0	7×10^5	-9.87	2×10^7
16	—	—	-8.34	1×10^6
17	-7.33	2×10^5	-8.31	1×10^6
18	-7.65	4×10^5	-8.46	1×10^6
19	-7.23	2×10^5	8.43	1×10^6
20	-7.20	2×10^5	-8.26	1×10^6
21	-7.61	4×10^5	-8.38	1×10^6
22	-7.03	1×10^5	-8.67	2×10^6
23	-6.81	9×10^4	-8.74	2×10^6
25	-8.90	3×10^6	-9.20	5×10^6

^a ΔG – энергия связывания, K_c – константа связывания.

Трp286, кроме имидазолонa **19**.

Комплексообразование с бутирилхолинэстеразой показало прочные взаимодействия. Так, у нециклических пептидов **5** и **6** имеются гидрофобные и статические взаимодействия с Ala328, Gly116, Gly117, Leu286, Phe329, Трp231, Трp82, Туг332. Соединение **6** связывается водородной связью с Ser287. Имидазолонa также взаимодействуют с вышеперечисленными аминокислотными остатками. Надо отметить, что с Leu286 водородными связями связываются имидазолонa **16**, **19**, **20**. Рассчитанные биофизические параметры связывания представлены в табл. 2.

Таким образом, осуществлен синтез 2,3,5-тризамещенных 4*H*-имидазол-4-онов, производных хромофора зеленого флуоресцентного белка, проявляющих как антирадикальные, так и антихолинэстеразные свойства. Дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к высокоэффективным соединениям, обладающим одновременно антирадикальными и антихолинэстеразными свойствами, что может найти применение при создании лекарств для лечения болезни Альцгеймера.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе Voetius (Германия). ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре Specord M-80. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометре Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆-CCl₄ (1:3). Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroEA3000CHNS-O. Определение чистоты полученных соединений осуществлено методом ТСХ на пластинках AlugramXtraSILG/UV в системе растворителей C₆H₆–MeOH (5:2), проявление УФ светом. Термогравиметрия выполнена на синхронном термоанализаторе STA449F3 Jupiter, совмещенном с масс-спектрометром QMS 403 Quadro Aeolos. УФ спектры сняты на спектрофотометре Agilent Cary100 UV/Vis. Термогравиметрические измерения проводили в атмосфере азота. Начальная температура составляла 40°C, температуру повышали со скоростью 10 К/мин, финальная температура – 500°C. Использовали открытые тигли Al₂O₃ с объемом 85 мкл.

Ненасыщенные 5(4*H*)-оксазолонa **1**, **2** синтезированы аналогично методу, описанному в работе [15]. Гидрохлориды метиловых эфиров аминокислот **3**, **4** получены по методу [16]. Метиловые эфиры (Z)-N-бензоил- α,β -дегидротирозинсодержащих дипептидов **9–14**, **24** синтезированы по методу, описанному в работе [8].

Синтез метиловых эфиров (Z)-N-бензоил- α,β -дегидротирозинсодержащих дипептидов **5, **6**.** К раствору 1.26 ммоль соответствующего 5-(4*H*)-оксазолонa **1**, **2** в 25 мл ацетонитрила добавляли 1.64 ммоль гидрохлорида метилового эфира аминокислоты (глицина или фенилаланина) и 0.29 мл (0.165 г, 1.64 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили 2–5 ч, после чего добавляли 0.32 мл (0.25 г, 2.52 ммоль) N,N-диметилпропан-1,3-диамина и продолжали кипячение в течение 2–4 ч. К реакционной смеси добавляли 50 мл воды и водный раствор подкисляли до pH $\approx$ 3, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из 50%-ного водного этанола.

Метиловый эфир (Z)-N-бензоиламино- α,β -дегидро-3-метокситирозилфенилаланина(5**).** Выход 80.7%, т. пл. 140–146°C, R_f 0.65. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255 (NH), 3388 (OH), 1739 (CO,

эфир), 1643 (CO, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.08 д (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 3.57 с (3H, OCH_3), 3.67 с (3H, OCH_3), 4.66 к (1H, CH , J 7.0 Гц), 6.69–6.75 м (1H, C_6H_3), 6.93–7.00 м (1H, C_6H_3), 7.10–7.23 м (7H, C_6H_5 , C_6H_3 , $\text{CH}=\text{C}$), 7.42–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.75 д (1H, NH , J 7.8 Гц), 8.04–8.11 м (2H, C_6H_5), 8.88 с (1H, OH), 9.67 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.76; H 5.14; N 5.61. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 68.34; H 5.52; N 5.90.

Метилловый эфир (Z)-N-бензоиламино- α,β -дегидротирозилфенилаланина (6). Выход 79.3%, т. пл. 100–102°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3235 (OH, NH), 1738 (CO, эфир), 1646 (CO, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.0 д (2H, CH_2 , J 6.7 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 4.66 к (1H, CH , J 5.7 Гц), 6.68–6.76 м (2H, C_6H_4), 7.09–7.21 м (6H, C_6H_5 , $\text{CH}=\text{C}$), 7.36–7.44 м (2H, C_6H_4), 7.45–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.74 д (1H, NH , J 8.6 Гц), 8.00–8.07 м (2H, C_6H_5), 9.46 с (1H, NH), 9.65 с (1H, OH). Найдено, %: C 70.59; H 5.04; N 5.98. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 70.26; H 5.44; N 6.30.

Метилловый эфир (Z)-N-бензоиламино- α,β -дегидротирозилглицина (7). Выход 78.7%, т. пл. 142–144°C, R_f 0.56. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3565 (OH), 3255 (NH), 1749 (CO, эфир), 1644 (CO, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.69 с (3H, OCH_3), 3.92 д (2H, NCH_2 , J 5.9 Гц), 6.69–6.75 м (2H, C_6H_4), 7.26 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.36–7.42 м (2H, C_6H_4), 7.43–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.98–8.13 м (3H, C_6H_5 , NH), 9.45 с (1H, OH), 9.68 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 51.0, 115.1, 124.6, 125.8, 127.6, 127.8, 130.8, 130.9, 133.7, 158.1, 165.3, 165.4, 169.8. Найдено, %: C 64.69; H 4.86; N 8.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91.

Метилловый эфир (Z)-N-бензоиламино- α,β -дегидро-3-метокситирозилглицина (8). Выход 83.3%, т. пл. 158–160°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3349 (OH), 3310 (NH), 1717 (CO, эфир), 1670 (CO, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.54 с (3H, OCH_3), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.93 д (2H, NCH_2 , J 5.7 Гц), 6.69–6.77 м (1H, C_6H_3), 6.93–7.02 м (1H, C_6H_3), 7.17–7.23 м (1H, C_6H_3), 7.31 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.41–7.58 м (3H, C_6H_5), 8.04–8.21 м (3H, C_6H_5 , NH), 8.92 с (1H, OH), 9.74 с (1H, NH). Найдено, %: C 62.11; H 5.64; N 6.95. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.49; H 5.24; N 7.29.

Синтез имидазолонов 15–23. К раствору 1.2 ммоль соответствующего N-бензоилдипепти-

да **6–14** в 5 мл ДМФА добавляли 1 мл (0.76 г, 4.8 ммоль) ГМДС. Полученную смесь кипятили 10–25 мин. После охлаждения добавляли 50 мл разбавленного водного раствора соляной кислоты ($\text{pH} \approx 4.0$). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтрального значения pH и сушили на воздухе.

Метилловый эфир (Z)-2-[4-(4-гидроксibenзил-иден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-3-фенилпропионовой кислоты (15). Выход 93.3%, т. пл. 92–94°C, R_f 0.72. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1684 (CO, цикл), 1747 (CO, эфир), 3335 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.37 т. т (1H, CH , J_1 15.8, J_2 12.3 Гц), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.70 д. д (2H, CH_2 , J_1 4.4, J_2 4.1 Гц), 6.74–6.82 м (2H, C_6H_4), 6.86–6.95 м (2H, C_6H_5), 6.97–7.49 м (9H, C_6H_5 , $\text{CH}=\text{C}$), 7.99–8.09 м (2H, C_6H_4), 9.82 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 33.5, 52.1, 56.9, 115.5, 124.9, 126.2, 127.8, 128.0, 128.6, 128.7, 128.9, 129.9, 134.4, 134.9, 136.5, 159.7, 160.1, 168.4, 169.7. Найдено, %: C 72.73; H 5.60; N 6.27. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.23; H 5.20; N 6.57.

Метилловый эфир (Z)-2-[4-(4-гидроксibenзилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]уксусной кислоты (16). Выход 81%, т. пл. 206–208°C, R_f 0.63. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1694 (CO, цикл), 1746 (CO, эфир), 3332 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.67 с (3H, OCH_3), 4.48 с (2H, CH_2CO), 6.78–6.87 м (2H, C_6H_4), 7.09 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.47–7.60 м (3H, C_6H_5), 7.69–7.79 м (2H, C_6H_5), 8.06–8.17 м (2H, C_6H_4), 9.83 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 38.7, 38.9, 51.8, 115.5, 124.9, 127.8, 128.3, 128.9, 129.1, 130.4, 134.3, 135.0, 158.9, 160.1, 167.7, 169.6. Найдено, %: C 67.97; H 5.04; N 8.63. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.85; H 4.80; N 8.33.

Метилловый эфир (Z)-2-[4-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]уксусной кислоты (17). Выход 83.3%, т. пл. 158–160°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709 (CO, цикл), 1748 (CO, эфир), 3508 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.69 с (3H, OCH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.51 с (2H, CH_2), 6.79–6.85 м (1H, C_6H_3), 7.09 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.48–7.62 м (4H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.71–7.78 м (2H, C_6H_5), 8.07–8.11 м (1H, C_6H_3), 9.35 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 42.3, 51.8, 55.1, 115.3, 115.4, 125.5, 127.4, 127.7, 128.3, 129.1, 130.5, 135.1, 147.3, 149.9, 158.8,

167.7, 169.6. Найдено, %: С 65.71; Н 5.11; N 7.96. $C_{20}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65.

Метилловый эфир (Z)-2-[4-(3-этокси-4-гидроксibenзилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]уксусной кислоты (18). Выход 83%, т. пл. 157–160°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1698 (СО, цикл), 1741 (СО, эфир), 3296 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.45 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.69 с (3H, OCH_3), 4.12 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.51 с (2H, CH_2), 6.80–6.86 м (1H, C_6H_3), 7.08 с (1H, $CH=C$), 7.49–7.61 м (4H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.71–7.7 м (2H, C_6H_5), 8.03–8.07 м (1H, C_6H_3), 9.26 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.4, 42.3, 51.8, 63.6, 115.3, 116.7, 125.5, 127.4, 127.7, 128.3, 129.2, 130.5, 135.1, 146.4, 150.2, 158.8, 167.7, 169.6. Найдено, %: С 66.62; Н 5.70; N 6.95. $C_{21}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: С 66.31; Н 5.30; N 7.36.

Метилловый эфир (Z)-3-[4-(4-гидроксibenзилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]пропионовой кислоты (19). Выход 94%, т. пл. 80–83°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (СО, цикл), 1734 (СО, эфир), 3467 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.61 т (2H, CH_2 , J 7.6 Гц), 3.57 с (3H, OCH_3), 3.99 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 6.77–6.84 м (2H, C_6H_4), 7.03 с (1H, $CH=C$), 7.51–7.59 м (3H, C_6H_5), 7.76–7.83 м (2H, C_6H_5), 8.05–8.11 м (2H, C_6H_4), 9.79 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 32.2, 37.1, 50.9, 115.5, 125.1, 127.9, 128.2, 128.4, 129.4, 130.3, 134.2, 135.5, 159.5, 160.0, 169.8, 170.1. Найдено, %: С 68.74; Н 5.41; N 7.78. $C_{20}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 8.00.

Метилловый эфир (Z)-3-[4-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]пропионовой кислоты (20). Выход 70.2%, т. пл. 163–165°C, R_f 0.70. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1706 (СО, цикл), 1724 (СО, эфир), 3460 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.62 т (2H, CH_2 , J 7.4 Гц), 3.57 с (3H, OCH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.01 т (2H, CH_2 , J 7.4 Гц), 6.78–6.84 м (1H, C_6H_3), 7.04 с (1H, $CH=C$), 7.52–7.59 м (4H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.78–7.83 м (2H, C_6H_5), 8.03–8.06 м (1H, C_6H_3), 9.31 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 32.2, 37.1, 50.9, 55.1, 115.3, 115.4, 125.5, 127.3, 127.8, 128.3, 128.5, 129.5, 130.3, 135.5, 147.3, 149.8, 159.3, 169.8, 170.0. Найдено, %: С 66.00; Н 5.69; N 7.09. $C_{21}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: С 66.31; Н 5.30; N 7.36.

Метилловый эфир (Z)-3-[4-(3-этокси-4-гидроксibenзилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-диги-

дро-1H-имидазол-1-ил]пропаноат (21). Выход 78.9%, т. пл. 120–122°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (СО, цикл), 1737 (СО, эфир), 3335 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.44 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.62 т (2H, CH_2 , J 7.6 Гц), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.00 т (2H, CH_2 , J 7.4 Гц), 4.10 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 6.78–6.85 м (1H, C_6H_3), 7.02 с (1H, $CH=C$), 7.50–7.60 м (4H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.75–7.83 м (2H, C_6H_5), 7.99–8.04 м (1H, C_6H_3), 9.20 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.4, 32.2, 37.1, 38.7, 40.3, 41.1, 50.9, 63.5, 115.3, 116.6, 125.5, 127.2, 127.8, 128.2, 128.6, 129.5, 130.3, 135.5, 146.4, 149.9, 159.3, 169.8, 169.9. Найдено, %: С 66.49; Н 5.12; N 6.60. $C_{22}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 66.99; Н 5.62; N 7.10.

Метилловый эфир (Z)-2-[4-(4-гидроксibenзилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-3-метилбутаноат (22). Выход 65.8%, т. пл. 80–83°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1708 (СО, цикл), 1751 (СО, эфир), 3332 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.75 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 0.99 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 2.61 м (1H, CH), 3.71 с (3H, OCH_3), 4.19 д (1H, CH , J 9.4 Гц), 6.77–6.84 м (2H, C_6H_4), 7.04 с (1H, $CH=C$), 7.49–7.59 м (3H, C_6H_5), 7.62–7.69 м (2H, C_6H_5), 8.05–8.10 м (2H, C_6H_4), 9.81 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 18.9, 20.7, 27.4, 51.7, 60.5, 115.5, 124.9, 128.1, 128.3, 129.2, 129.4, 130.3, 134.3, 134.6, 159.8, 160.2, 168.3, 169.4. Найдено, %: С 66.95; Н 6.48; N 7.21. $C_{22}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: С 66.83; Н 5.86; N 7.40.

Метилловый эфир (Z)-2-[4-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-3-метилбутаноат (23). Выход 40.8%, т. пл. 73–75°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1708 (СО, цикл), 1751 (СО, эфир), 3432 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.75 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.00 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 2.63 м (1H, CH), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.21 д (1H, CH , J 9.5 Гц), 6.78–6.84 м (1H, C_6H_3), 7.04 с (1H, $CH=C$), 7.51–7.60 м (4H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.63–7.70 м (2H, C_6H_5), 8.00–8.05 м (1H, C_6H_3), 9.35с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 18.9, 20.7, 27.4, 51.7, 55.2, 60.5, 115.3, 115.5, 125.4, 127.5, 128.0, 128.3, 129.4, 129.5, 130.3, 134.7, 147.3, 150.0, 159.8, 168.3, 169.4. Найдено, %: С 67.80; Н 5.69; N 6.47. $C_{23}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: С 67.63; Н 5.92; N 6.86.

(Z)-4-[1-(2-Метокси-2-оксоэтил)-5-оксо-2-фенил-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-илиден]-метилфенилбензоат (25). К раствору 1.1 ммоль

пептида **24** в 7 мл ДМФА добавляли 0.69 мл (0.53 г, 3.3 ммоль) 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана. Реакционную смесь кипятили 10 мин, затем добавляли 30 мл воды и водный раствор подкисляли до pH $\approx$ 3. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из этанола. Выход 37.5%, т. пл. 157–159°C, R_f 0.83. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1712 и 1736 (CO, эфир). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.69 с (3H, OCH_3), 4.53 с (2H, CH_2), 7.21 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.28–7.34 м (2H, C_6H_4), 7.50–7.80 м (8H, C_6H_5), 8.13–8.19 м (2H, C_6H_5), 8.35–8.39 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 42.4, 51.9, 121.5, 126.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.7, 128.8, 129.6, 130.9, 131.5, 133.2, 133.3, 137.8, 151.8, 161.3, 163.4, 167.5, 169.7. Найдено, %: C 70.40; H 4.98; N 6.66. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 70.90; H 4.58; N 6.36.

(Z)-5-(4-Гидроксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (27). К раствору 0.64 ммоль пептида **26** в 5 мл ДМФА добавляли 0.54 мл (0.41 г, 2.56 ммоль) 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана. Реакционную смесь кипятили 1.5 ч. К реакционной смеси добавляли 30 мл воды и водный раствор подкисляли до pH $\approx$ 3. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 26%, т. пл. 297–300°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1698 (CO, цикл), 3335 (NH), 3509 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.79–6.86 м (2H, C_6H_4), 6.88 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.41–7.54 м (3H, C_6H_5), 8.05–8.21 м (4H, C_6H_4 , C_6H_5), 9.71 с (1H, NH), 11.74 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 115.5, 125.5, 125.9, 126.9, 128.1, 128.5, 130.9, 133.9, 137.8, 158.2, 159.5, 171.8. Найдено, %: C 73.22; H 5.08; N 10.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.72; H 4.58; N 10.60.

Антирадикальные свойства соединений определяли по методу, описанному в работе [3].

Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли методом, описанным в работе [9]. В исследованиях применяли эритроцитарную ацетилхолинэстеразу и плазматическую бутирилхолинэстеразу 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, фосфатный буфер 0.1 М. – 1 мл (pH 7.6 $\pm$ 0.1), 5,5'-дитиоб-

ис(2-нитробензойная кислота) 0.005 М. – 0.02 мл, ацетилтиохолин 0.005 М. – 0.005 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл, и исследуемое вещество 0.01 М. (в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойная кислота), 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 (2).

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

где Конт – значение поглощения измерении контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерении тестового опыта через 20 мин.

Трехмерные молекулярные модели исследуемых соединений были собраны программой ChemOffice версии 13.0 [17]. Минимизацию и стабилизацию полученных трехмерных структур проводили силовым полем MM2 [18]. Молекулярные модели исследуемых соединений были сохранены в формате *.PDB и *.SMILES. Молекулярные модели ферментов (AChE и BuChE) взяты из базы данных RCSB [19].

Молекулярный докинг проводили по методике «слепой способ», использовали программные пакеты AutoDockVina и AutoDockTools [20]. Статистическую достоверность результатов докинга обеспечивали 5-кратной повторяемостью 20-и начальных конформаций для каждого соединения с объемом пространственного поиска, не превышающим 27000 Å³. Значение континуума исчислений равно 500.

Конформационный анализ осуществляли с использованием программы DiscoveryStudioVisualizer v19.1.0.18287 [21]. Физико-химические и фармакокинетические параметры исследуемых соединений определяли с помощью онлайн-платформы SwissADME [10]. Статистический анализ результатов исследования проводили на основе комплексного применения стандартных статистических методов, включаю-

щих вычисления стандартных отклонений, средних значений, стандартных средних ошибок.

Токсичность соединений определяли с помощью онлайн-платформы admetSAR [22].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топузян Виген Оникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Тосунян Сюзанна Рудиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-4420>

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

Акопян Эдвард Акопович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2409-1894>

Оганесян Армен Арамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-6800>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23040017 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shimomura O. // FEBS Lett. 1979. Vol. 104. P. 220. doi 10.1016/0014-5793(79)80818-2
2. Топузян В.О., Казоян В.М. // Докл. НАН Армении. 2018. Т. 118. С. 268.
3. Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. С. 1355; Topuzyan V.O., Kazooyan V.M., Tamazyanyan R.A., Aivazyanyan A.G., Galstyan L.Kh. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 1369. doi 10.1134/S1070428018090178
4. Топузян В.О., Оганесян А.А., Казоян В.М., Алексанян Е.Р. // Докл. НАН Армении. 2019. Т. 119. С. 162.
5. Оганесян А.А., Оганесян Н.А., Тосунян С.Р., Топузян В.О. // Докл. НАН Армении. 2021. Т. 121. С. 61.
6. Топузян В.О., Оганесян А.А., Тосунян С.Р., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Макичян А.Т. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 1356. doi 10.31857/S0044460X22090049; Topuzyan V.O., Hovhannisyanyan A.A., Tosunyan S.R., Tamazyanyan R.A., Aivazyanyan A.G., Makichyan A.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1610. doi 10.1134/S1070363222090043
7. Меншикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалицева Х.В. Фенольные антоксианты в биологии и медицине. Строение, свойства, механизмы действия. LAP Lambert Academic Publishing, 2012. С. 488.
8. Топузян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 755. doi 10.31857/S0044460X22050110; Topuzyan V.O., Hovhannisyanyan A.A., Makichyan A.T., Hunanyan L.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 819. doi 10.1134/S1070363222050115
9. Zhu Q.Y., Hackman R.M., Ensuna J.L. // J. Agric. Food Chem. 2002. Vol. 50. P. 6929. doi 10.1021/jf0206163
10. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
11. Cheng F., Liu C., Jiang J., Lu W., Li W., Liu G., Zhou W., Huang J., Tang Y. // PLoS Comput. Biol. 2012. doi 10.1371/journal.pcbi.1002503
12. Egan W.J., Merz K.M., Jr., Baldwin J.J. // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 21. P. 3867. doi 10.1021/jm000292e
13. Lipinski C. // Drug Discovery Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
14. Martin Y.C. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
15. Abdel-Galil E., Moawad E.B., El-Mekabaty A., Said G.E. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. P. 1092. doi 10.1002/jhet.3139
16. Оганесян А.А., Макичян А.Т., Топузян В.О., Оганесян Н.А. // Хим. ж. Армении. 2020. Т. 73. № 4. С. 381.
17. Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M., Odhav B. // Int. J. Theor. Appl. Sci. 2013. Vol. 5. № 2. P. 43.
18. Evans M.J., Moore J.S. // J. Chem. Educ. 2011. Vol. 88. P. 764. doi 10.1021/ed100517g
19. Burley S.K., Bhikadiya C., Bi C., Chen L., Di Costanzo L., Christie C., Dalenberg K., Duarte J.M., Dutta S., Feng Z., Ghosh S., Goodsell D.S., Green R.K., Guranovic V., Guzenko D., Hudson B.P., Liang Y., Lowe R., Namkoong H., Peisach E., Periskova I., Prlic A., Randle C., Rose A., Rose P., Sala R., Sekharan M., Shao C., Tan L., Tao Y.P., Valasatava Y., Voigt M., Westbrook J., Woo J., Yang H., Young J., Zhuravleva M., Zardecki C. // Nucl. Acids Res. 2021. Vol. 49. P. 437. doi 10.1093/nar/gkaa1038
20. Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
21. BIOVIA Discovery Studio (2017) R2: A comprehensive predictive science application for the Life Sciences, San Diego, USA. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-downlo>
22. Yang H., Lou C., Sun L., Li J., Cai Y., Wang Z., Li W., Liu G., Tang Y. // Bioinformatics. 2018. Vol. 35. N 6. P. 1067. doi 10.1093/bioinformatics/bty707

Synthesis, Anticholinesterase and Anti-Radical Activity of 2,3,5-Trisubstituted 4*H*-Imidazol-4-ones, Green Fluorescent Protein Chromophore Analogues

V. O. Topuzyan^a, S. R. Tosunyan^a, A. T. Makichyan^{a,b,*}, E. H. Hakobyan^a,
L. Kh. Galstyan^c, and A. A. Hovhannisyan^a

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

^b *Russian-Armenian University, Yerevan, 0051 Armenia*

^c *Yerevan State University, Yerevan, 0025 Armenia*

*e-mail: ani.makichyan@rau.am

Received January 23, 2023; revised February 10, 2023; accepted February 14, 2023

The one-pot synthesis of *N*-substituted α,β -dehydrotyrosyl dipeptides was carried out by the azlactone method. The target dipeptides were obtained in good yields (53–79%). From the latter, 2,3,5-trisubstituted 4-imidazolones were obtained using 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane as a dehydrating agent. It was found that in the case of β -alanine-containing peptides, abstraction of the methyl ester of acrylic acid and the formation of 2,5-disubstituted 4-imidazoline were observed. Antiradical and anticholinesterase properties of the synthesized compounds were studied. Docking analysis was carried out for both some dipeptides and imidazole-4-ones.

Keywords: α,β -dehydropeptides, 4*H*-imidazol-4-ones, hexamethyldisilazane, antiradical properties, anticholinesterase properties