

**СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ
ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ
N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОДИПЕПТИДОВ**

В. О. ТОПУЗЯН и З. Г. АЛЕБЯН

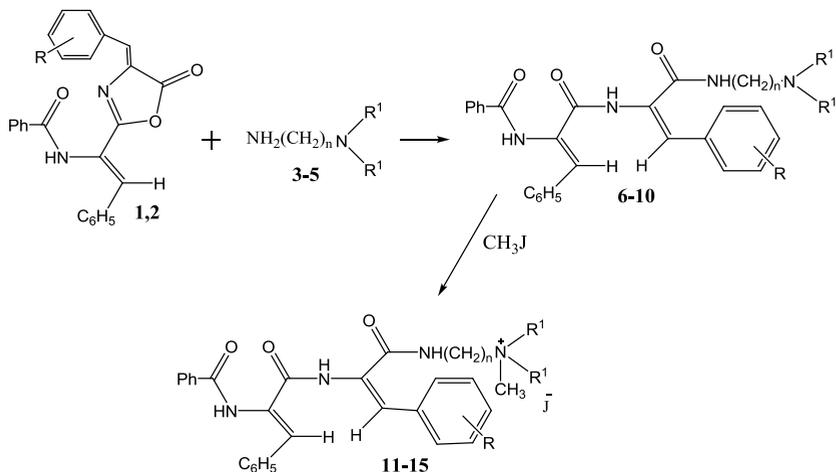
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: zarahalebyan@gmail.com

Поступило 2 II 2015

Осуществлен синтез диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидродипептидов и их четвертичных аммониевых солей, а также описаны физико-химические характеристики синтезированных веществ. Изучено их взаимодействие с эритроцитарной ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразой (БуХЭ) человека и определены значения ИК₅₀ (ингибирующая концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза 0.1 мМ ацетилтиохолина). Согласно полученным данным, все синтезированные вещества проявляют антихолинэстеразные свойства и специфичны по отношению к БуХЭ.

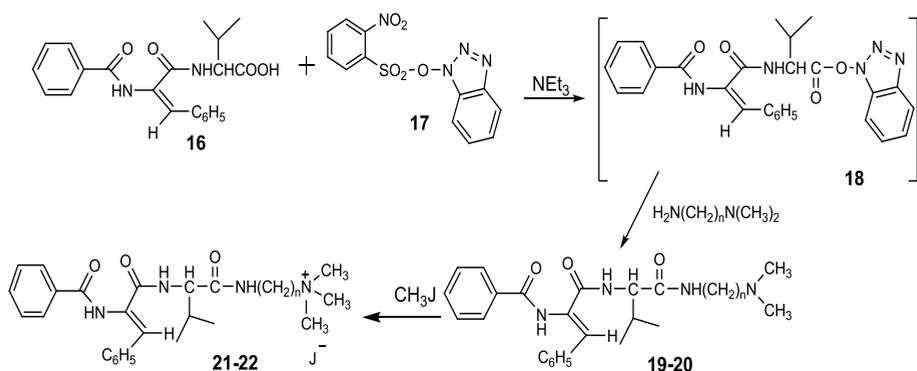
Табл. 1, библиографические ссылки 10.

В ранних работах было установлено, что холиновые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот [1,2], как и их амидные [3] и насыщенные [4] аналоги, проявляют ингибирующие свойства по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразе (БуХЭ КФ 3.1.1.8). В продолжение исследований синтезированы диалкиламиноалкиламиды N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланинов **6-10**, N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валинов **19,20** и их четвертичные аммониевые соли **11-15** и **21,22**. Изучены их антихолинэстеразные свойства. Синтез диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланинов осуществлен взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов **1,2** с диалкиламиноалкиламинами **3-5**.



$\text{R} = 3\text{-NO}_2$ (**1**); 4-Br (**2**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $n = 2$ (**3**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $n = 3$ (**4**); $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 2$ (**5**); $\text{R} = 3\text{-NO}_2$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $n = 2$ (**6**, **11**); $\text{R} = 3\text{-NO}_2$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $n = 3$ (**7**, **12**); $\text{R} = 4\text{-Br}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $n = 2$ (**8**, **13**); $\text{R} = 4\text{-Br}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $n = 3$ (**9**, **14**); $\text{R} = 4\text{-Br}$, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 2$ (**10**, **15**).

Синтез диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланилвалина **19** и **20** был осуществлен методом активированных эфиров. В качестве последнего применялся оксибензотриазоловый эфир (**18**), полученный взаимодействием 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензтриазола (**17**) с пептидом **16**. Реакция проводилась в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при комнатной температуре в ацетонитриле. В этих условиях активация пептида завершается в течение 24 ч. Синтезированные аминокамиды **6-10** и **19, 20** взаимодействием с йодистым метилом превращены в йодметилаты **11-15** и **21, 22**.



$n = 2$ (**19**, **21**); $n = 3$ (**20**, **22**).

Определены значения ИК₅₀ всех синтезированных амидов (**6-15** и **19-22**) для эритроцитарной АХЭ и плазменной БуХЭ человека (табл.).

Таблица

Антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидродипептидов и их четвертичных аммониевых солей

Соединение	ИК ₅₀ , мМ		А/Б	Соединение	ИК ₅₀ , мМ		А/Б
	АХЭ (А)	БуХЭ (Б)			АХЭ (А)	БуХЭ (Б)	
6	0.137	0.011	12.5	11	0.227	0.0046	49,3
7	0.099	0.0016	61.87	12	0.143	0.0037	38.6
8	0.204	0.000794	256.9	13	0.184	0.00196	94
9	0.221	0.00055	401.8	14	0.191	0.000602	317
10	0.128	0.000813	157.4	15	0.125	0.001086	115
19	9.09	0.05	181.8	21	2	0.0135	148
20	1.39	0.02	69.4	22	3.3	0.0167	197.6

Из таблицы следует, что наиболее активным ингибитором в случае АХЭ является 2-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (**7**), а в случае БуХЭ из синтезированных соединений сравнительно высокую ингибирующую активность проявляет 3-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (**9**). Из приведенных в таблице данных можно заключить, что кватернизация третичных аминогрупп исследованных амидов не всегда способствует увеличению ингибиторных свойств по отношению к обоим ферментам.

Антихолинэстеразные исследования показали, что все синтезированные вещества проявляют специфичность по отношению к БуХЭ (см. соотношения А/Б, где А и Б являются значениями ИК₅₀ данного вещества для АХЭ и БуХЭ, соответственно). Самую высокую селективность по отношению к БуХЭ проявляет 3-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (**9**; ~401 раз).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на "Varian Mercury-300" в растворе ДМСО-d₆. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F₂₅₄"; элюент – пропанол – вода, 7:3; проявитель – пары йода и УФ-лучи. Ненасыщенные 5(4H)-оксазолонны **1** и **2** получены по методу [5], дипептид **16** – по [6], а 1-(o-нитрофенилсульфонилокси)бензтриазол – по [7]

Диалкиламиноалкиламиды N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланинов **6-10**. К раствору 5 ммоль оксазолонны **1** или **2** в 20 мл абсолютного ацетона при перемешивании добавляют 5.5 ммоль диалкиламиноалкиламина и смесь оставляют при комнатной температу-

ре. Через день образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие к реакционной смеси прибавляют 100 мл воды, фильтруют, сушат на воздухе.

Диметиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (6). Выход 68.3%, т. пл. 201-203°C, R_f 0.57. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C); 1660 (CO-амидн.); 3376 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.44(6H, с, N(CH₃)₂); 2.47-2.53 (2H, м, NCH₂); 3.35-3.44 (2H, м, NHCH₂); 7.07 (1H, с, =CH); 7.27-7.68 (10H, м, H_{Ar}); 7.91 (1H, уш.т, J=5.6, NHCH₂); 7.93-7.98 (1H, м, H_{Ar}); 8.10-8.17 (3H, м, H_{Ar}); 8.55-8.57 (1H, т, J=1.9, =CH); 9.93 (1H, уш. с, NH); 10.47 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 66.38; H 5.69; N 13.51. C₂₉H₂₉N₅O₅. Вычислено, %: C 66.02; H 5.54; N 13.27.

Диметиламинопропиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (7). Выход 80.3%, т. пл. 119-120°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (C=C); 1648 (CO-амидн.); 3200, 3230 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.70-1.80 (2H, м, CH₂); 2.16 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.29-2.35 (2H, м, NCH₂); 3.28-3.36 (2H, м, NHCH₂); 7.08 (1H, с, =CH); 7.28-7.68 (10, м, H_{Ar}); 7.92-7.98 (2H, м, H_{Ar} и NHCH₂); 8.11-8.16 (3H, м, H_{Ar}); 8.54-8.56 (1H, м, H_{Ar}); 9.87 (1H, уш. с, NH); 10.47 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 66.84; H 5.48; N 13.21. C₃₀H₃₁N₅O₅. Вычислено, %: C 66.53; H 5.77; N 12.93.

Диметиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (8). Выход 91.8%, т. пл. 189-192°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610(C=C); 1646(CO-амидн.); 3318 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.24 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.49 (2H, т, J=7.4, NCH₂); 3.32-3.40 (2H, м, NHCH₂); 7.09 (1H, с, =CH); 7.30 (1H, с, =CH); 7.32-7.40 (3H, м, H_{Ar}); 7.44-7.57 (7H, м, H_{Ar}); 7.61-7.66 (2H, м, C₆H₄); 7.82 (1H, уш. т, J=5.5, NHCH₂); 8.10-8.15 (2H, м, C₆H₄); 9.68 (1H, уш. с, NH); 10.36 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 62.32; H 5.44; Br 14.51 N 9.84. C₂₉H₂₉BrN₄O₃. Вычислено, %: C 62.04; H 5.21; Br 14.23; N 9.98.

Диметиламинопропиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (9). Выход 58.7%, т. пл. 171-175°C, R_f 0.4. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1616 (C=C); 1648(CO-амидн.); 3140, 3329 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.68-1.78 (2H, м, CH₂); 2.16 (6H, с, NCH₃); 2.32 (2H, т, J=7.1, NCH₂); 3.26-3.33(2H, м, NHCH₂); 7.12 (1H, с, =CH); 7.30 (1H, с, =CH); 7.27-7.40 (3H, м, H_{Ar}); 7.45-7.59 (7H, м, H_{Ar}); 7.61-7.66 (2H, м, C₆H₄); 7.88 (1H, уш. т, J=5.7, NHCH₂); 8.10-8.15 (2H, м, C₆H₄); 9.64 (1H, уш. с, NH); 10.36 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 62.44; H 5.68; Br 14.12 N 9.85. C₃₀H₃₁BrN₄O₃. Вычислено, %: C 62.61; H 5.43; Br 13.88; N 9.74

Диэтиламиноэтиламинид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (10). Выход 97.4%, т. пл. 186-190°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C); 1650 (CO-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.04 (6H, т, J=7.1, NCH₂CH₃); 2.57 (4H, к, J=7.1,

NCH_2CH_3); 2.59-2.65 (2H, м, NCH_2); 3.28-3.37 (2H, м, NHCH_2); 7.10 (1H, с, $=\text{CH}_2$); 7.30 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.31-7.41 (3H, м, H_{Ar}); 7.45-7.59 (7H, м, H_{Ar}); 7.61-7.66 (2H, м, C_6H_4); 7.82 (1H, уш. т, $J=5.7$, NHCH_2); 8.09-8.15 (2H, м, C_6H_4); 9.65 (1H, уш. с, NH); 10.35 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.11; Н 5.33; Br 13.82, N 9.71. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.16; Н 5.64; Br 13.55; N 9.50.

Йодметилаты диалкиламиноалкиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- α,β -дегидрофенилаланина 11-15. К раствору 1.5 ммольа амида в 15 мл абсолютного ацетона или в 20 мл абсолютного спирта при перемешивании добавляют 2.2 ммольа йодистого метила и смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие высаждают добавлением 50 мл диэтилового эфира.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (11). Выход 55.4%, т. пл. 165-167°C, R_f 0.18. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C); 1636 (СО-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.25 (9H, с, N^+CH_3); 3.68-3.74 (2H, м, N^+CH_2); 3.79-3.86 (2H, м, NHCH_2); 7.17 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.31-7.44 (3H, м, H_{Ar}); 7.49-7.71 (7H, м, H_{Ar}); 7.99-8.04 (1H, м, H_{Ar}); 8.12-8.19 (3H, м, H_{Ar}); 8.36 (1H, уш. т, $J=5.7$, NHCH_2); 8.51-8.54 (1H, м, H_{Ar}); 10.08 (1H, уш. с, NH); 10.58 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 54.05; Н 4.92; N 8.65, J 17.96. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.82; Н 4.82; N 8.37; J 18.3.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (12). Выход 79.4%, т. пл. 172-173°C, R_f 0.16. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C); 1642 (СО-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.02-2.14 (2H, м, CH_2); 3.07 (9H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.40-3.53 (4H, м, N^+CH_2 и NCH_2); 7.16 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.30-7.45 (4H, м, H_{Ar}); 7.48-7.70 (6H, м, H_{Ar}); 7.96-8.00 (6H, м, H_{Ar}); 8.04 (1H, уш. т, $J=5.8$, NH); 8.12-8.18 (3H, м, H_{Ar}); 8.51-8.54 (1H, м, H_{Ar}); 10.18 (1H, уш. с, NH); 10.62 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 54.59; Н 5.38; N 10.54, J 18.81. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.47; Н 5.01; N 10.25; J 18.56.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (13). Выход 57.3%, т. пл. 168-170°C, R_f 0.39. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=C); 1641 (СО-амидн.); 3208 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.25 (9H, с, N^+CH_3); 3.65-3.71 (2H, м, N^+CH_2); 3.74-3.82 (2H, м, NHCH_2); 7.21 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.29-7.41 (4H, м, H_{Ar}); 7.48-7.67 (9H, м, H_{Ar}); 8.12-8.18 (2H, м, H_{Ar}); 8.38 (1H, уш. т, $J=5.3$, NHCH_2); 9.85 (1H, уш. с, NH); 10.48 (1H, уш. с, NH) Найдено, %: С 51.45; Н 4.76; Br 11.58; J 17.75; N 7.68. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.23; Н 4.58; Br 11.36; J 17.99; N 7.97.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (14). Выход 88.5%, т. пл. 165-168°C, R_f 0.39. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1628 (C=C); 1644 (СО-амидн.); 3200 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.00-2.13 (2H, м, CH_2); 3.09 (9H, с, N^+CH_3);

3.41-3.50 (4H, м, NHCH_2 и N^+CH_2); 7.19 (1H, с, =CH); 7.22 (1H, с, =CH); 7.30-7.42 (3H, м, H_{Ar}); 7.47-7.67 (9H, м, H_{Ar}); 7.99 (1H, уш. т, $J=6.0$, NHCH_2); 8.11-8.16 (2H, м, H_{Ar}); 9.97 (1H, уш. с, NH); 10.52 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 52.25; Н 4.51; Br 11.56; J 17.82; N 7.46. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{BrJN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.90; Н 4.78; Br 11.14; J 17.69; N 7.81.

Йодметилат диэтиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-4-бром- α,β -дегидрофенилаланина (15). Выход 70.6 %, т. пл. 155-158°C, R_f 0.36. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=C); 1644 (СО-амидн.); 3209 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\gamma$: 1.31 (6H, т, $J=7.1$, CH_2CH_3); 3.09 (3H, с, N^+CH_3); 3.43-3.55 (2H, м, N^+CH_2); 3.49 (4H, к, $J=7.1$, CH_2CH_3); 3.71-3.78 (2H, м, NHCH_2); 7.19 (1H, с, =CH); 7.29-7.42 (4H, м, H_{Ar}); 7.48-7.67 (9H, м, H_{Ar}); 8.11-8.17 (2H, м, H_{Ar}); 8.33 (1H, уш. т, $J=5.6$, NHCH_2); 9.86 (1H, уш. с, NH); 10.47 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 52.78; Н 5.26; Br 1.15; J 17.52; N 7.89. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{BrJN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.53; Н 4.96; Br 10.92; J 17.34; N 7.66.

Диалкиламиноалкиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина. К раствору 0.0027 моля N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланилвалина (16) и 0.38 мл (0.0027 моля) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила добавляют 0.87 г (0.0027 моля) реагента 17 и реакцию оставляют при комнатной температуре. Через 24 ч добавляют 0.003 моля диметиламиноалкиламина и реакцию оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 50 мл этилацетата. Полученный раствор дважды промывают 2% раствором карбоната калия, а также насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя прибавляют диэтиловый эфир и реакцию оставляют отфильтровывают.

Диметиламиноэтиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (19). Выход 71.7%, т. пл. 183-187°C, R_f 0.23. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C); 1638 (СО-амидн.); 3210, 3261, 3324 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\gamma$: 0.89 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 0.95 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 2.06-2.17 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.20 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.35(т, 2H, $J=6.8$, NCH_2); 3.12-3.30 (м, 2H, NHCH_2); 4.23 (дд, 1H, $J_1=8.7$, $J_2=6.2$, NHCH); 7.13 (с, 1H, =CH); 7.23-7.37 (м, 3H, C_6H_5); 7.44-7.60 (м, 6H, C_6H_5 , NH); 7.67 (уш. т, 1H, $J=5.5$, NH); 7.98-8.05 (м, 2H, C_6H_5); 9.96 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 68.91; Н 7.56; N 12.56. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.78; Н 7.39; N 12.83

Диметиламинопропиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (20). Выход 53.7%, т. пл. 164-168°C, R_f 0.2. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C); 1638 (СО-амидн.), 3186, 3309, 3357 (NH-амидн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\gamma$: 0.89 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 0.95 (д, 3H, $J=6.8$, CH_3); 1.56-1.66(м, 2H, CH_2); 2.06-2.16 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.15 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.26(т, 2H, $J=7.1$, NCH_2); 3.04-3.26 (м, 2H, NHCH_2); 4.22 (дд, 1H, $J_1=8.8$, $J_2=6.2$, NHCH); 7.14 (с, 1H, =CH); 7.24-7.37 (м, 3H, C_6H_5); 7.44-7.60 (м, 6H, C_6H_5 , NH); 7.76 (уш. т, 1H, $J=5.6$, NH); 7.99-8.05 (м, 2H, C_6H_5); 9.96 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 39.58; Н 7.87; N 12.79. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.31; Н 7.61; N 12.43.

Йодметилаты диметиламиноэтил- и -пропиламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валинов. К раствору 0.5 ммоль амидов **19**, а также **20** в 10 мл абсолютного ацетона или в 10 мл абсолютного спирта при перемешивании добавляют 0.75 ммоль йодистого метила и смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие к смеси прибавляют 50 мл диэтилового эфира.

Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (21). Выход 64.2%, т. пл. 151-156°C, R_f 0.15. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 1660 (СО-амидн.); 3193, 3335, 3408 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.95 (д, 3H, J=6.8, CH₃); 0.98 (д, 3H, J=6.8, CH₃); 2.12-2.26 (м, 1H, CH(CH₃)₂); 3.19 (с, 9H, N(CH₃)₃); 3.53-3.67 (м, 4H, NHCH₂CH₂); 4.14 (дд, 1H, J₁=8.2, J₂=7.1, NHCH); 7.11 (с, 1H, =CH); 7.25-7.39 (м, 3H, C₆H₅); 7.47-7.61 (м, 5H, C₆H₅); 7.93 (уш. д, 1H, J=8.2, NHCH); 8.02-8.08 (м, 2H, C₆H₅); 8.22 (уш. т, 1H, J=5.3, NH); 10.07 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 53.81; Н 6.24; J 22.12; N 9.71. C₂₆H₃₅N₄O₃. Вычислено, %: С 53.98; Н 6.10; J 21.94; N 9.68.

Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-D,L-валина (22). Выход 76.5%, т. пл. 139-141°C, R_f 0.14. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C), 1648 (СО-амидн.), 3237, 3410 (NH-амидн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.96 (д, 3H, J=6.6, CH₃); 0.98 (д, 3H, J=6.6, CH₃); 1.81-2.03 (м, 2H, CH₂); 2.12-2.26 (м, 1H, CH(CH₃)₂); 3.09 (с, 9H, N(CH₃)₃); 3.22-3.44 (м, 4H, NHCH₂ и NCH₂); 4.07 (дд, 1H, J₁=7.9, J₂=6.8, NHCH); 7.11 (с, 1H, =CH); 7.25-7.39 (м, 3H, C₆H₅); 7.47-7.62 (м, 5H, C₆H₅); 7.85 (уш. т, 1H, J=5.6, NH); 7.94 (уш. т, 1H, J=7.9, NH); 8.01-8.07 (м, 2H, C₆H₅); 10.09 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 54.51; Н 6.54; J 21.14; N 9.71. C₂₇H₃₄N₄O₃. Вычислено, %: С 54.77; Н 6.30; J 21.43; N 9.46.

Для определения значений ИК₅₀ в работе применялись эритроцитарная АХЭ [8] и плазменная БуХЭ человека [9].

Активность АХЭ измеряли по модифицированному методу [10]. Антихолинэстеразные свойства синтезированных веществ изучены аналогично [1].

На основании проведенных исследований установлено, что диалкиламиноалкиламида N-бензоил- α,β -дегидродипептидов и их четвертичные аммониевые соли являются ингибиторами обоих ферментов (АХЭ, БуХЭ) и специфичны по отношению к БуХЭ.

N-ԲԵՆԶՈՒԼ- α,β -ԴԵՆԻԴՐՈԴԻՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈ-ԱԿԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶՆ ՈՒ ՆԱԿԱԽՈՒԼՆԵՍՑԵՐԱԶՋՅՈՒՄ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Զ. Ղ. ՆԱԼԵԲՅԱՆ

Իրականացվել է N-բենզոլիլ- α,β -դեհիդրոդիպեպտիդների դիակիլամինոակիլամիդների, նրանց չորրորդային ամոնիումային աղերի սինթեզը: Բերված են միացությունների փոխազդեցության արդյունքները մարդու էրիթրոցիտային ացետիլխոլինէսթերազի (ԱՆԷ) և պլազմային բուտիրիլխոլինէսթերազի (ԲՈՒՆԷ) հետ: Բոլոր միացությունների

Համար որոշված են այն կոնցենտրացիաները, որոնց դեպքում դիտվում է 0.1 մՄ ացետիլ-թիոխոլինի ֆերմենտային չիդրոլիզի 50% արգելակում: Ստացված տվյալների համաձայն սինթեզված միացությունները ցուցաբերում են հակախոլինէսթերազային հատկություններ և ընտրողական են Բու՛՛նէ հանդեպ:

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY OF DIALKYLAMINOALKYL AMIDES OF N-BENZOYL- α,β - DEHYDRODIPEPTIDES

V. O. TOPUZYAN and Z. G. HALEBYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: zarahalebyan@gmail.com

Dialkylaminoalkyl amides of N-benzoyl- α,β -dehydrodipeptides and their quaternary ammonium salts have been synthesized. The interaction of synthesized compounds with human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) has been studied. For all synthesized compounds IC₅₀ values (concentration of the test compound at which 50% inhibition of the rate of cholinesterase hydrolysis of 0.1 mM acetylthiocholine is observed) were determined. According to the data obtained, all synthesized compounds have anticholinesterase properties and are specific towards BuChE.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Григорян А. А., Амбарцумян А. А., Мкртчян М. В., Топузян В. О., Алебян Г. П., Асатрян Р. С. // Хим.-фарм.ж., 2006, т. 40, №3, с. 18.
- [2] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrтчyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // Chem.-Biol. Interaction, 2008, v. 171, issue 1, p. 108.
- [3] Топузян В.О., Тосунян С.Р., Карапетян И.Р., Амирбебян К.Ю., Маркарян Ш.А. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 487.
- [4] Топузян В.О., Карапетян И.Р., Алебян Г.П. // Хим.-фарм.ж., 2014, т. 48, №3, с. 23
- [5] Алебян З.Г. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №4, с. 418.
- [6] Naga Sudha B., Sridhar C., Reddy Y.S.R., Swathi K., Joythi S., Venkata Siva Prasad E., Naresh P., Chakraborty R., Sen S. // J Chem. Pharm. Res., 2010, v. 2, issue 4, p. 410.
- [7] Топузян В.О., Мартirosян М.С. // ЖОрХ, 1991, т.27, вып.11, с. 2418.
- [8] Fairbanks G., Stec T.L., Wallach D.F. // Biochemistry, 1971, v. 10, issue 13, p. 2606.
- [9] La Du B.N., Bartels C.F., Noguera C.P., Hajra A., Lightstone H., Vanderspek A., Lockridge O. // Clin. Biochem., 1990, v. 23, p. 423.
- [10] Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.Jr., Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharmacol., 1961, v. 7, p. 88.