



УДК 547-326;547.32;577.181.7

АНАЛОГИ АНТИБИОТИКА ХЛОРАМФЕНИКОЛА: СИНТЕЗ, ДОКИНГ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ *N*- И *O*-АЦИЛИРОВАНИЯ (1*S*,2*S*)-2-АМИНО-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)ПРОПАН-1,3-ДИОЛА (*D*-(–)-ТРЕОАМИНА)

© 2026 г. Н. З. Акопян^{*,#}, Р. А. Мадоян^{**}, А. Г. Сукиасян^{**}, А. А. Саргсян^{**},
Дж. Л. Барсегян^{**}, М. Ю. Дангян^{*}, Г. А. Паносян^{*}, А. С. Саргсян^{***},
А. А. Амбарцумян^{***}, А. А. Ованнисян^{*}, А. С. Арутюнян^{*}, А. А. Арутюнян^{*}

^{*} Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

^{**} Институт биохимии им. Г. Бунятына НАН Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, ул. П. Севака, 5/1

^{***} Научно-производственный центр “Армбиотехнология” НАН Республики Армения,
Армения, 0056 Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Поступила в редакцию 07.07.2025 г.

После доработки 11.08.2025 г.

Принята к публикации 12.08.2025 г.

Взаимодействие (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола (*D*-(–)-треоамина) – аминного компонента природного антибиотика хлорамфеникола (2,2-дихлор-*N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]ацетамида) – с хлорангидридами ароматических и гетероциклических карбоновых кислот в направлении реакции *N*- или *O*-ацилирования зависит от растворителя, применяемого в реакции. Взаимодействие указанных реагентов в среде безводного диоксана при комнатной температуре приводит к получению продуктов исключительно *N*-ацилирования, в то время как аналогичное взаимодействие в среде безводного бензола при нагревании приводит к образованию соответствующих 2-замещенных (бензоил)амино-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)-пропилбензоатов. *O*-Ацилированные соединения – 2-[(4-изопропоксибензоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диилдобензоат и 2-[(4-бутоксibenзоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диилдобензоат – получены взаимодействием *N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)-этил]ариламинов с бензоилхлоридом. Конденсацией хлорамфеникола с 3-(1*H*-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-4-метоксибензальдегидом в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты получен *N*-[2-[3(1*H*-1,2,3-бензотриазол-1-ил-метил)-4-метоксифенил]-4-(4-нитрофенил)-1,3-диоксан-5-ил]-2,2-дихлорацетамид. Проведен докинг-анализ и исследованы антибактериальные и фунгицидные свойства синтезированных соединений. Результаты докинг-анализа показали, что наиболее активное соединение – 3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)-2-[(2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пропил-2-фенилхинолин-4-карбоксилат – сильно взаимодействует с РНК-зависимой РНК-полимеразой SARS-CoV-2 с энергией связывания $\Delta G_0 = -10.435$ ккал/моль, в случае киназного домена EGFR человека демонстрирует $\Delta G_0 = -12.633$ ккал/моль, а в случае фосфорилированной MAPK14 человека $\Delta G_0 = -13.436$ ккал/моль. Ряд изученных соединений проявляют высокую антимикробную активность по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*, но существенно меньшую в отношении штамма *Escherichia coli*. Наиболее активное производное на основе бензофурана проявило сравнительно высокую активность по отношению к *S. aureus*, *B. subtilis* и *Candida albicans*, сравнимую с контрольными препаратами. Антибактериальные и противогрибковые свойства синтезированных аналогов хлорамфеникола создают предпосылки для разработки на их основе новых эффективных лекарственных средств для лечения бактериальных и грибковых инфекций, а результаты докинг-анализа указывают также на возможность создания противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: *N*-ацилирование, *O*-ацилирование, аналоги хлорамфеникола, конъюгат хлорамфеникол-1,2,3-бензотриазол, антибактериальные свойства, фунгицидные свойства, докинг

DOI: 10.7868/S1998286026010037

Сокращения: САМ – хлорамфеникол; ; МАО-В – моноаминоксидаза В; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

[#] Автор для связи: (эл. почта: nairazhakobyan65@mail.ru).

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность патогенных микроорганизмов к антибиотикам и противогрибковым препаратам, возникающая в процессе лечения различных бактериальных инфекций и грибковых поражений, становится важной проблемой современной клинической антибактериальной и противогрибковой терапии [1–3].

Появление устойчивых штаммов патогенных бактерий *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, спорообразующих бактерий *Bacillus subtilis* и грибов *Candida albicans* к антибактериальным и противогрибковым препаратам подчеркивает актуальность разработки новых, относительно малотоксичных и высокоэффективных препаратов для лечения заболеваний, вызываемых указанными микроорганизмами [4–7].

Хлорамфеникол (СМ) (рис. 1) – природный антибиотик бактериостатического действия в отношении широкого спектра бактерий и бактерицидного – в отношении возбудителей менингита, что и обуславливает его достаточно широкое применение в медицинской и ветеринарной практике [8].

В основе молекулярного механизма действия хлорамфеникола лежит взаимодействие антибиотика с ферментом пептидилтрансферазой на большой субъединице рибосомы, особенно с рибосомами митохондриальной локализации, что приводит к блокированию функции рибосомы и торможению внутримитохондриального синтеза белков.

Несмотря на важное значение хлорамфеникола в антибиотикотерапии бактериальных инфекций, использование антибиотика часто ограничено вызываемыми им побочными эффектами, такими как нейротоксичность, гематологические нарушения, включая выраженную миелодепрессию и апластическую анемию. Примечательно, что вызываемый СМ эффект нарушения биогенеза митохондрий, в свою очередь, создает предпосылки для исполь-

зования потенциала антибиотика как ингибитора биосинтеза белков, в частности для химиотерапии злокачественных новообразований.

Таким образом, учитывая, с одной стороны, эффективность и широту спектра биологического действия хлорамфеникола и, с другой – ряд побочных и токсических эффектов, связанных с его применением, проводятся исследования по синтезу новых активных и менее токсичных производных антибиотика [9].

В структуре СМ различают три фрагмента, ответственные за активность препарата: 4-нитрофенильный фрагмент (А), дихлорацетильный фрагмент (В) и фрагмент 2-амино-1,3-пропандиола (С) (рис. 1). В литературе описаны модификации СМ по всем трем фрагментам антибиотика: фрагментам А, В и С, причем структурные изменения антибиотика различным образом влияют на антибактериальную активность или токсичность новых производных.

На основании имеющихся данных по синтезу различных аналогов хлорамфеникола и их биологической активности [9], а также в связи с необходимостью поиска новых эффективных соединений с антибактериальными, фунгицидными свойствами среди ацильных производных СМ, целью настоящей работы был синтез новых производных СМ, в которых присутствует природный 4-нитрофенильный фрагмент (А), дихлорацетильная группа фрагмента (В) заменена на остатки ароматических и гетероциклических кислот и частично или полностью модифицирован 1,3-диольный фрагмент (С), т.е. синтез новых N- и O-ацилированных производных 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола, а также докинг-анализ и изучение антибактериальных и фунгицидных свойств полученных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре исходного 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола (II) имеются три потенциаль-

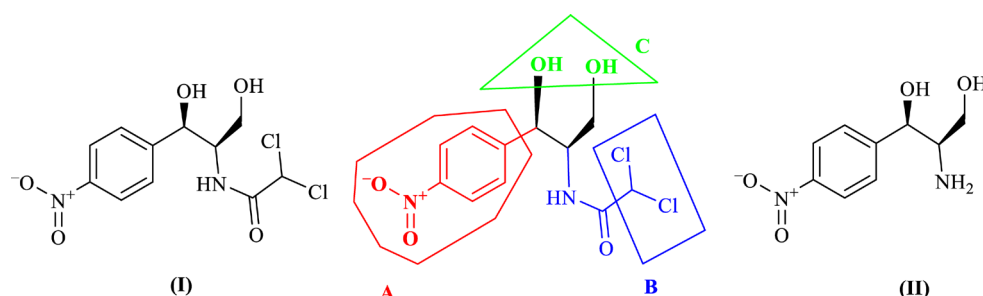


Рис. 1. Структурная формула D-трео-изомера хлорамфеникола (I) с выделением структурных фрагментов антибиотика А, В и С, ответственных за антибактериальную активность, и аминный компонент антибиотика (II).

ных реакционноспособных центра для осуществления ацилирования: амино- и 2-гидроксильные группы, что предполагает взаимодействие ацилирующих агентов по нескольким реакционным центрам с получением различных комбинаций продуктов *N*- и *O*-ацилирования. В настоящем исследовании разработаны оптимальные условия хемо- и региоселективного *N*- и (или) *O*-ацилирования аминокспирта (**II**), что позволило целенаправленно получать индивидуальные продукты.

Синтез. Взаимодействием хлорангидридов ряда ароматических и гетероциклических карбоновых кислот с D-(-)-треоамином (**II**) в среде безводного диоксана при комнатной температуре получены исключительно продукты *N*-ацилирования аминоксипирта последнего, а именно *N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)-этил]ариламины (**III–X**). Взаимодействие амина (**II**) с 2 экв. хлорангидрида карбоновых кислот в среде безводного бензола при нагревании приводит к одновременному ацилированию по аминоксипирту и по первичной гидроксильной группе вышеуказанного амина с образованием соответствующих 2-замещенных (бензоил)амино-3-

гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропилбензоатов (**XI–XV**). В случае взаимодействия 3.5 экв. хлорангидридов 2,4-дихлорбензойной и 4-бутоксibenзойной кислот с амином (**II**) в среде безводного бензола при нагревании ожидаемые 2-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол-*бис*(2,4-дихлорбензоат) и 2-[(4-бутоксibenзоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол-*бис*(4-бутоксibenзоат) не образуются, происходит лишь ацилирование по аминоксипирту и по первичной гидроксильной группе в положении 3 с образованием соединений (**XIII**) и (**XIV**). Попытка получения 2-[(2,4-дихлорбензоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол-*бис*(2,4-дихлорбензоата) взаимодействием амида (**IV**) с 3.5 экв. хлорангидрида 2,4-дихлорбензойной кислоты также была безуспешна.

O-Ацилированные соединения – 2-[(4-изопропоксибензоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диолдibenзоат (**XVI**) и 2-[(4-бутоксibenзоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диолдibenзоат (**XVII**) – получены при нагревании смеси соответствующих амидов (**V**) и (**VI**) с бензоилхлоридом в безводном бензоле по схеме 1.

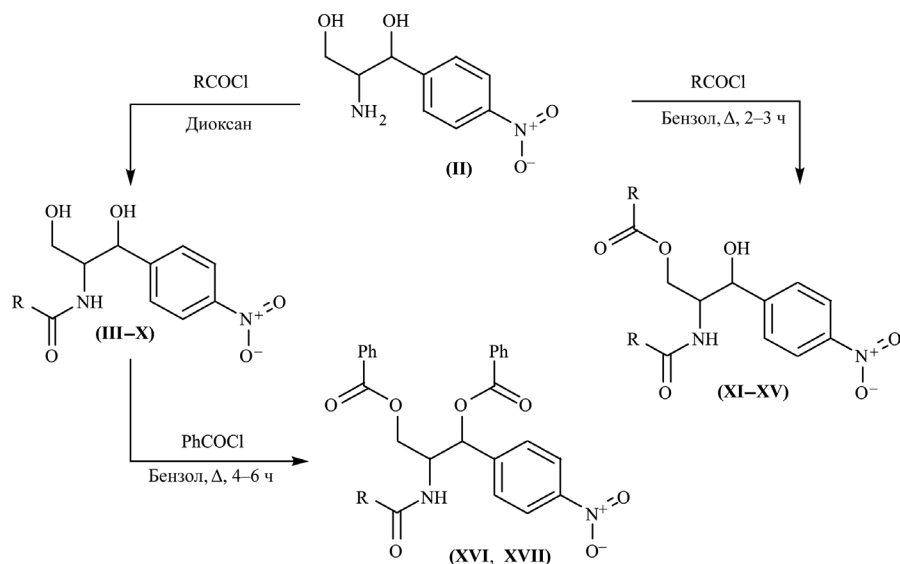


Схема 1. Получение *N*- и *O*-ацилированных производных 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола. R = C₆H₅ (**III**, **XI**), 2-ClC₆H₄ (**II**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**IV**, **XIII**), 4-*i*-C₃H₇OC₆H₄ (**V**, **XVI**), 4-C₄H₉OC₆H₄ (**VI**, **XIV**, **XVII**), 4-*i*-C₄H₉OC₆H₄ (**VII**), бензофуран-2-ил (**VIII**), 2-фенилхинолин-4-ил (**IX**, **XV**), 2-(4-толил)хинолин-4-ил (**X**).

Нами также реализована идея синтеза пролекарственной (транспортной) формы антибиотика хлорамфеникола на основе гибридного соединения хлорамфеникол-бензо[*d*][1,2,3]триазол. С этой целью хлорамфеникол (**I**) введен во взаимодействие с 3-(1*H*-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-4-метоксибензальдегидом (**XVIII**) в присутствии ка-

талитического количества *n*-толуолсульфокислоты в среде абсолютного толуола с использованием насадки Дина–Старка с получением производного 1,3-диоксана (**XIX**) по схеме 2.

Строение полученных соединений подтверждено данными ¹H-, ¹³C-ЯМР и ИК-спектроскопии.

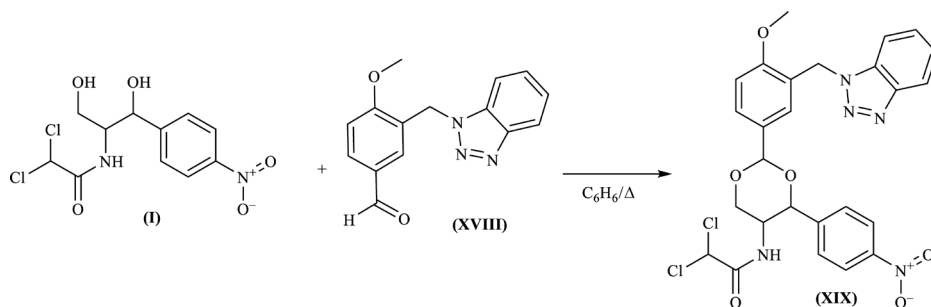


Схема 2. Получение *N*-[2-[3(1-*H*-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-4-метоксифенил]-4-(4-нитрофенил)-1,3-диоксан-5-ил]-2,2-дихлорацетамида (**XIX**).

Докинг-анализ. Для оценки аффинности синтезированных гибридных соединений (лигандов) проведено их докинг-исследование в отношении комплекса РНК-зависимой-РНК-полимеразы (RdRp) с белками NSP7 и NSP8 вируса SARS-CoV-2, киназного домена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) человека, дважды фосфорилированной митоген-активируемой протеинкиназы 14 (MAPK14) человека в комплексе с активатором фактора транскрипции (activating transcription factor, ATF2) и моноаминоксидазой В (MAO-B) человека (табл. 1).

С учетом того, что оболочечный одноцепочный (+)РНК-вирус SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, был возбудителем всемирной пандемии COVID-19, поиск ингибиторов РНК-зависимой-РНК-полимеразы (RdRp) вируса SARS-CoV-2 продолжает оставаться актуальной проблемой [10].

Известно, что митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) после активации фосфорилируют определенный спектр субстратов, которые включают ключевые регуляторные ферменты, белки

Таблица 1. Энергия связывания и константы диссоциации взаимодействия синтезированных соединений с рецепторами RdRp, EGFR, MAPK14 и MAO-B человека

Лиганд	Комплекс RdRp с NSP7 и NSP8 (PDB: 7btf)		Киназный домен EGFR человека (PDB: 3W32)		2-Фосфорилированная MAPK14 человека (PDB: 6zqs)		Моноаминоксидаза В человека (PDB: 4a7a)	
	ΔG_0 , ккал/моль	K_d , мМ	ΔG_0 , ккал/моль	K_d , мМ	ΔG_0 , ккал/моль	K_d , мМ	ΔG_0 , ккал/моль	K_d , мМ
(I)	-6.320	23.3010	-7.443	3.50110	-7.329	4.24392	-6.294	24.346
(II)	-5.801	55.9509	-6.501	17.16721	-6.199	28.58044	-6.722	11.822
(III)	-6.403	20.2551	-7.818	1.85920	-8.437	0.65402	-9.126	0.204
(IV)	-6.771	10.8840	-8.181	1.00749	-9.079	0.22131	-7.586	2.750
(V)	-6.853	9.4772	-8.406	0.68915	-8.701	0.41887	-8.395	0.702
(VI)	-6.575	15.1515	-8.418	0.67533	-8.955	0.27283	-7.531	3.018
(VII)	-6.394	20.5651	-8.675	0.43766	-9.317	0.14810	-7.699	2.273
(VIII)	-7.357	4.0480	-8.999	0.25330	-9.321	0.14710	-7.402	3.752
(IX)	-7.964	1.4531	-9.978	0.04853	-10.455	0.02170	-9.218	0.175
(X)	-8.164	1.0368	-10.426	0.02278	-10.554	0.01836	-6.987	7.559
(XI)	-7.157	5.6734	-9.771	0.06883	-9.333	0.14415	-6.960	7.911
(XII)	-6.973	7.7396	-10.138	0.03705	-9.587	0.09389	-7.302	4.442
(XIII)	-7.974	1.4288	-9.166	0.19109	-9.789	0.06677	-7.093	6.321
(XIV)	-6.338	22.6037	-8.887	0.30601	-7.709	2.23472	-5.789	57.096
(XV)	-10.435	0.0224	-12.633	0.00055	-13.436	0.00014	-7.934	1.529
(XVI)	-8.077	1.2008	-9.460	0.11634	-9.490	0.11059	-7.030	7.030
(XVII)	-6.916	8.5212	-9.357	0.13843	-9.185	0.18505	-7.057	6.717
(XIX)	-8.321	0.7955	-10.121	0.03812	-7.757	2.06081	-7.227	5.041

цитоскелета, ядерные рецепторы, регуляторы апоптоза и многие факторы транскрипции [11], а MAPK-рецептор тесно связан с воспалительными процессами.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – одна из четырех тирозинкиназ семейства рецепторов ErbB (или HER), которые также включают ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4). Сверхэкспрессия или сверхактивация рецепторов ErbB связана с несколькими различными видами рака человека, включая рак молочной железы и рак толстой кишки [12].

Наконец, принимая во внимание факт, что моноаминоксигеназы внешней митохондриальной мембраны А и В выступают I₂-рецепторами антигипертензивных препаратов, поиск их модуляторов – также достаточно актуальная фармакологическая проблема [13].

Проведение докинг-анализа с указанными рецепторами позволило наметить направления поиска биологической активности изучаемых в данной работе соединений.

Согласно полученным результатам, соединения (XV) сильно взаимодействуют с РНК-зависимой РНК-полимеразой SARS-CoV-2 с энергией связывания $\Delta G_0 = -10.435$ ккал/моль. Все изученные соединения в докинг-экспериментах взаимодействуют с рецепторами EGFR и MAPK с энергией на 1–2 порядка выше по сравнению с RdRp. В случае киназного домена EGFR человека соединения (X), (XII), (XV) и (XIX) показывают энергии взаимодействия ΔG_0 выше -10.0 ккал/моль: -10.426 , -10.138 , -12.633 и -10.121 ккал/моль соответственно. В случае фосфорилированной MAPK14 человека соединения (IX), (X) и (XV) взаимодействуют с ΔG_0 , равной -10.455 , -10.554 и -13.436 ккал/моль соответственно. В случае моноаминоксигеназы В человека все изучаемые соединения умеренно взаимодействовали с рецептором с максимальной $\Delta G_0 = -9.218$ для соединения (XV).

Для наиболее активного соединения (XV) место и характер взаимодействий с изучаемыми рецепторами представлены на рис. 2.

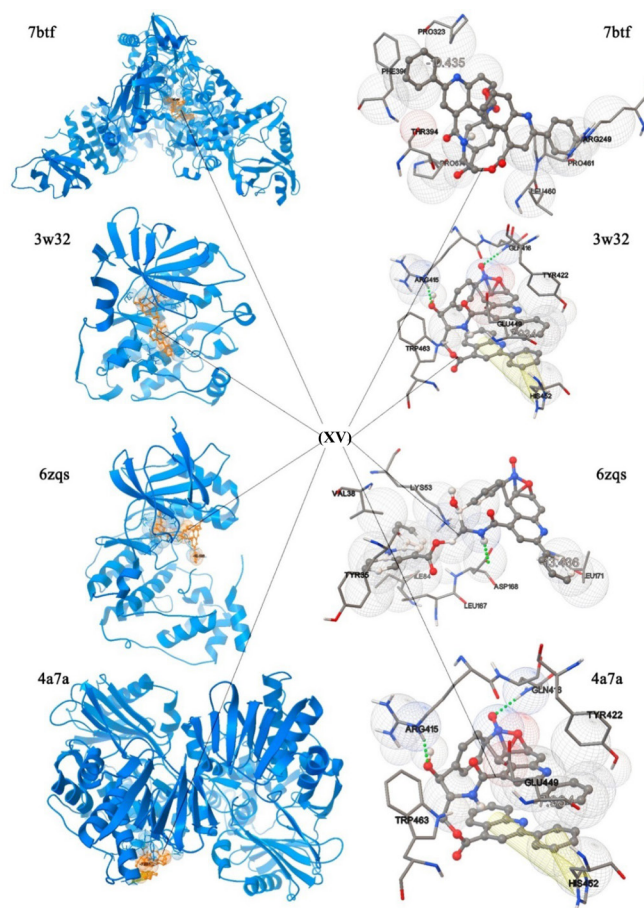


Рис. 2. Место и характер взаимодействий с изучаемыми рецепторами соединения (XV).

Антимикробная активность. Изучена антимикробная активность 14 синтезированных соединений (III–XIII), (XV–XVII), (XIX) в отношении патогенных больничных штаммов *E. coli*, *S. aureus*, грибов *C. albicans* и спорообразующего штамма *B. subtilis*. Для получения достоверных результатов антимикробные исследования по отношению к патогенным бактериям и грибам для каждого соединения проводили в трехкратной повторности. Результаты экспериментов приведены в табл. 2.

Исследования показали, что часть синтезированных соединений проявляет противогрибковую

активность в отношении патогенных грибов *C. albicans* (табл. 2 и рис. 3а), причем производное (VIII) с фрагментом бензофурана продемонстрировало сравнительно высокую антигрибковую активность, с зоной подавления роста микроорганизмов 20 мм, несколько уступая в этом отношении исходному треоамину (II) (22 мм). Интересно, что зоны подавления роста *C. albicans* под воздействием препарата флуконазола, взятого в качестве контрольного препарата, были обсеменены клетками гриба.

Таблица 2. Зоны ингибирования роста бактерий *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* и грибов *C. albicans*

Соединение	Зоны подавления роста, мм			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
Хлорамфеникол (I)	30 ± 1	40 ± 2	40 ± 2	0
Треоамин (II)	0	16 ± 1	12 ± 1	22 ± 2
(III)	0	20 ± 1	25 ± 2	0
(IV)	18 ± 1	32 ± 2	0	11
(V)	0	0	0	16 ± 1
(VI)	0	0	0	0
(VII)	0	0	0	0
(VIII)	0	28 ± 2	27 ± 2	20 ± 1
(IX)	0	8	0	9
(X)	0	0	17 ± 1	16
(XI)	0	0	0	0
(XII)	0	10	0	12 ± 1
(XIII)	0	22 ± 1	21 ± 1	0
(XV)	0	0	0	0
(XVI)	0	0	0	0
(XVII)	0	0	0	15 ± 1
(XIX)	20 ± 2	25 ± 2	0	14 ± 1
Фурадонин	19 ± 1	25 ± 1	–	–
Фуразолидон	16 ± 1	25 ± 1	–	–
Флуконазол	0	0	–	30 ± 2

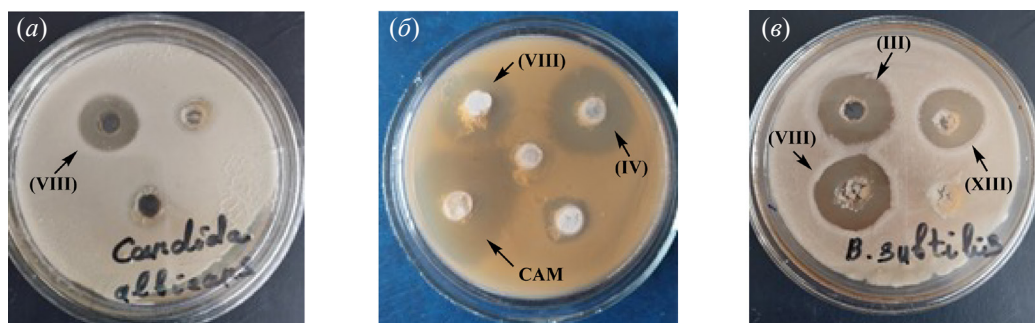


Рис. 3. (а) – Противогрибковая активность соединения (VIII) в отношении *C. albicans* на агаре Сабуро; (б) – зоны подавления роста бактерий *S. aureus* на питательном агаре соединениями (IV), (VIII) и хлорамфениколом (CAM); (в) – зоны подавления роста бактерий *B. subtilis* на питательном агаре соединениями (III), (VIII) и (XIII).

Из изученных соединений производные (III), (IV), (VIII), (XII), (XIII) и (XIX) проявляли высокую антибактериальную активность по отношению к *S. aureus* с зоной подавления роста микроорганизмов в диапазоне 20–32 мм (табл. 2 и рис. 3б), а в отношении *E. coli* антимикробная активность выявлена только у соединений (IV) и (XIX). Из исследуемых соединений только производные (III), (VIII), (XIII) проявили высокую, а соединение (X) – умеренную антимикробную активность по отношению к штамму *B. subtilis* (табл. 2, рис. 3в). Сравнительно высокую активность по отношению к использованным бактериальным штаммам, за исключением *E. coli*, проявил 1-бензофуран-*N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)-этил]-2-карбоксамид (VIII) (табл. 2, рис. 3).

Хлорамфеникол (I) в качестве контрольного препарата ожидаемо проявил высокую антимикробную активность в отношении изученных микробных штаммов, однако оказался совершенно неактивным в отношении *C. albicans*. Примечательно, что треоамин (II) проявляет лишь слабые антибактериальные свойства в отношении использованных штаммов, но, в отличие от хлорамфеникола, заметные противогрибковые свойства.

Отметим, что хотя хлорамфеникол не проявляет противогрибковых свойств, его конъюгат (XIX), связанный с 1,2,3-бензотриазолом посредством фенильного линкера, приобретает некоторую активность, обусловленную, видимо, присутствием гетероцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR (Thermo Scientific, США) в вазелиновом масле, спектры ^1H -и ^{13}C -ЯМР – на спектрометре Mercury-300 (Varian, США) (^1H : 300 МГц, ^{13}C : 75 МГц) в $\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$; внутренний стандарт – ТМС. Угол поляризации $[\alpha]_D^{20}$ определяли на поляриметре InsmarkIP-digi 1 (Shanghai Ins Mark Instrument Technology Co., Китай) при 20°C и длине волны 589.44 нм ($C = 1$, растворитель, абс. диметилформамид), температуры плавления – на приборе Boetius 72/2064 (Германия).

Техника проведения докинг-анализа и данные PDB для EGFR описаны ранее [14].

В докинг-исследованиях лигандов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) SARS-CoV-2 использована модель кристаллической структуры RdRp SARS-CoV-2 в комплексе с белками NSP7 и NSP8 того же вируса (PDB: 7BTF) с разрешением 2.95 Å при криоэлектронном микроскопировании [10].

В докинг-исследованиях лигандов с рецептором митоген-активируемой протеинкиназы 14 (MAPK14 или p38α) использовали модель кристаллической структуры дважды фосфорилированной MAPK14 человека в комплексе с ATF2 (PDB: 6ZQS) с разрешением 1.95 Å, полученную рентгеноструктурным анализом [15].

В докинг-исследованиях лигандов с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) использовали рентгеновскую кристаллическую структуру киназного домена EGFR человека в комплексе с нековалентным производным (XIXb) пиримидо[4,5-*b*]азепинового каркаса (PDB: 3w32) с разрешением 1.80 Å, полученную рентгеноструктурным анализом [16].

В докинг-исследованиях лигандов с моноаминоксидазой В (MAO-B) человека использовали рентгеновскую кристаллическую структуру MAO-B человека в комплексе с 2-глитазоном (PDB: 4a7a) с разрешением 1.70 Å, полученную рентгеноструктурным анализом [13].

Получение амидов (III–X) (общая методика).

К раствору 0.002 моль хлорангидрида карбоновой кислоты в 5 мл безводного диоксана при комнатной температуре и перемешивании небольшими порциями добавляли 0.64 г (0.003 моль) 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола (II) в 10 мл безводного диоксана. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем добавляли воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

***N*-[2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]бензамид (III).** Выход 0.35 г (56%), т. пл. 174–175°C, $[\alpha]_D^{20} = -146.395$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3385 (NH), 3348, 3176 (OH), 1633, 1547 (C=O), 1519, 1348 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 3.50 д.т (1H, CH_2 , J 10.7, 5.3), 3.67 д.д.д (1H, CH_2 , J 10.7, 7.3, 6.3), 4.23–4.32 м (1H, NCH), 4.66 д.д (1H, CH_2OH , J 6.3, 5.3), 5.15 д.д (1H, OCH, J 5.7, 3.2), 5.69 д (1H, CHOH , J 5.7), 7.33–7.44 м (3H, м, *p*- C_6H_5), 7.45 уш. д (1H, NH, J 8.8), 7.62–7.67 м (2H, C_6H_4), 7.69–7.74 м (2H, *o*- C_6H_5), 8.09–8.14 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C -ЯМР ($\delta_{\text{с}}$, м.д.): 56.5 (NCH), 60.4 (CH_2), 69.7 (OCH), 122.3 (2CH), 126.8 (2CH), 126.9 (2CH), 127.6 (2CH), 130.4 (CH), 134.3, 146.3, 151.3, 165.9. Найдено, %: C 60.81; H 5.05; N 8.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.75; H 5.10; N 8.86.

2,4-Дихлор-*N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]бензамид (IV). Выход 0.38 г (50%), т. пл. 164–165°C, $[\alpha]_D^{20} = -98.895$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3424 (NH), 3248, 3179 (OH), 1635, 1525 (C=O), 1501, 1347 (NO_2). Спектр

¹H-ЯМР (δ, м.д.): 3.46–3.55 м (1H, CH₂), 3.60–3.70 м (1H, CH₂), 4.20–4.28 м (1H, NCH), 4.67 уш.т (1H, OCH, *J* 5.7), 5.14 уш. (1H, CH₂OH), 5.63 уш.д (1H, CHOH, *J* 4.8), 7.28–7.29 м (2H, C₆H₃), 7.36–7.37 м (1H, C₆H₃), 7.61 уш.д (1H, NH, *J* 9.0), 7.64–7.68 м (2H, C₆H₄), 8.13–8.17 м (2H, C₆H₄). Спектр ¹³C-ЯМР (δ_c, м.д.): 56.5 (NCH), 60.2 (CH₂), 69.0 (OCH), 122.3 (2CH), 126.4 (CH), 126.9 (2CH), 128.7 (CH), 130.2 (CH), 131.1, 134.5, 134.7, 146.2, 151.1, 164.4. Найдено, %: С 49.96; Н 3.72; N 7.22. C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₅. Вычислено, %: С 49.89; Н 3.66; N 7.27.

N-[2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-4-изопропоксибензамид (V). Выход 0.36 г (48%), т. пл. 174–175°C, [α]_D²⁰ = –220.690. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 3387 (NH), 3349, 3170 (OH), 1621, 1545 (C=O), 1518, 1348 (NO₂). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1.33 д (6H, Me₂, *J* 6.0), 3.46–3.52 м (1H, CH₂), 3.62–3.69 м (1H, CH₂), 4.21–4.27 м (1H, NCH), 4.58–4.67 м (1H, CHMe₂ и CH₂OH), 5.14 д.д (1H, OCH, *J* 5.8, 3.3), 5.70 д (1H, CHOH, *J* 5.8), 6.80–6.84 м (2H, C₆H₄OPr-iso), 7.28 уш.д (1H, NH, *J* 8.7), 7.62–7.69 м (4H, Ar), 8.10–8.14 м (2H, Ar). Спектр ¹³C-ЯМР (δ_c, м.д.): 21.5 (Me₂), 56.3 (NCH), 60.4 (CH₂), 68.9 (OCH), 69.6 (OCH), 114.2 (2CH), 122.3 (2CH), 126.0, 126.8 (2CH), 128.6 (2CH), 146.2, 151.4, 159.6, 165.3. Найдено, %: С 60.89; Н 5.01; N 7.44. C₁₉H₂₂N₂O₆. Вычислено, %: С 60.95; Н 5.92; N 7.48.

4-Буксокси-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]бензамид (VI). Выход 0.51 г (66%), т. пл. 178–179°C, [α]_D²⁰ = –160.894. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 3381 (NH), 3335, 3150 (OH), 1619, 1550 (C=O), 1520, 1351 (NO₂). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0.99 т (3H, Me, *J* 7.3), 1.44–1.56 м (2H, CH₂CH₃), 1.71–1.80 м (2H, CH₂C₂H₅), 3.48 д.т (1H, CH₂OH, *J* 10.7, 6.6), 3.65 д.т (1H, CH₂OH, *J* 10.7, 6.6), 3.98 т (2H, OCH₂ Bu, *J* 6.4), 4.19–4.27 м (1H, NCH), 4.63 д.д (1H, CH₂OH, *J* 6.6, 5.3), 5.13 д.д (1H, OCH, *J* 5.8, 3.3), 5.69 д (1H, CHOH, *J* 5.8), 6.801–6.86 м (2H, C₆H₄OBu), 7.28 уш.д (1H, NH, *J* 8.7), 7.60–7.69 м (4H, Ar), 8.09–8.13 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ¹³C-ЯМР (δ_c, м.д.): 13.4 (Me), 18.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 56.4 (NCH), 60.4 (CH₂), 66.9 (OCH₂), 69.6 (OCH), 113.2 (2CH), 122.3 (2CH), 126.2, 126.8 (2CH), 128.6 (2CH), 146.2, 151.3, 160.8, 165.3. Найдено, %: С 61.79; Н 6.27; N 7.24. C₂₀H₂₄N₂O₆. Вычислено, %: С 61.84; Н 6.23; N 7.21.

N-[2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-4-изобуксоксибензамид (VII). Выход 0.47 г (60%), т. пл. 205–207°C, [α]_D²⁰ = –187.098. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 3370 (NH), 3345, 3180 (OH), 1629, 1553 (C=O), 1522, 1349 (NO₂). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1.03 д (6H, Me₂, *J* 6.6), 1.98–2.16

м (1H, CHMe₂), 3.44–3.52 м (1H, CH₂), 3.61–3.69 м (1H, CH₂), 3.75 д (6H, CH₂CHMe₂, *J* 6.6), 4.19–4.22 м (1H, NCH), 4.64 д.д (1H, CH₂OH, *J* 6.4, 5.3), 5.13 д.д (1H, CHOH, *J* 5.8, 3.3), 5.69 д (1H, CHOH, *J* 5.8), 6.81–6.86 м (2H, C₆H₄OBu-iso), 7.30 уш.д (1H, NH, *J* 8.7), 7.60–7.69 м (4H, Ar), 8.08–8.13 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ¹³C-ЯМР (δ_c, м.д.): 18.8 (Me₂), 27.6 (CHMe₂), 56.4 (NCH), 60.4 (OCH₂), 69.7 (OCH₂), 73.6 (OCH), 113.3 (2CH), 122.3 (2CH), 126.2, 126.8 (2CH), 128.6 (2CH), 146.2, 151.4, 160.8, 165.3. Найдено, %: С 61.89; Н 6.28; N 7.16. C₂₀H₂₄N₂O₆. Вычислено, %: С 61.84; Н 6.23; N 7.21.

1-Бензофуран-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2-карбоксамид (VIII). Выход 0.37 г (52%), т. пл. 171–172°C, [α]_D²⁰ = –309.174. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 3361 (NH), 3302, 3195 (OH), 1629 (C=O), 1518, 1349 (NO₂). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1.03 д (6H, Me₂, *J* 6.6), 1.98–2.16 м (1H, CHMe₂), 3.44–3.52 м (1H, CH₂), 3.61–3.69 м (1H, CH₂), 3.75 д (6H, CH₂CHMe₂, *J* 6.6), 4.19–4.22 м (1H, NCH), 4.64 д.д (1H, CH₂OH, *J* 6.4, 5.3), 5.13 д.д (1H, CHOH, *J* 5.8, 3.3), 5.69 д (1H, CHOH, *J* 5.8), 6.81–6.86 м (2H, C₆H₄OBu-iso), 7.30 уш.д (1H, NH, *J* 8.7), 7.60–7.69 м (4H, Ar), 8.08–8.13 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ¹³C-ЯМР (δ_c, м.д.) (зарегистрирован на приборе Avance Neo 400 (Bruker, Германия; 100.63 МГц)): 55.9 (NCH), 60.4 (CH₂), 68.9 (OCH), 109.4, 111.4, 122.1, 122.5 (2CH), 123.0, 126.0, 126.7 (2CH), 127.1, 146.3, 148.5, 151.1, 154.1, 157.3. Найдено, %: С 60.71; Н 4.50; N 7.81. C₁₈H₁₆N₂O₆. Вычислено, %: С 60.67; Н 4.53; N 7.86.

N-[2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамид (IX). Выход 0.66 г (74%), т. пл. 131–132°C, [α]_D²⁰ = –87.597. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 3495 (NH), 3333, 3225 (OH), 1633 (C=O), 1520, 1352 (NO₂). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 3.64 д.д (1H, CH₂OH, *J* 10.8, 5.9), 3.80 д.д (1H, CH₂OH, *J* 10.8, 7.2), 4.14 ш.с (1H, OH), 4.44–4.53 м (1H, NCH), 5.20 д (1H, CHOH, *J* 3.1), 5.54 ш.с (1H, OH), 7.34–7.40 м (1H, Ar), 7.44–7.62 м (4H, Ar), 7.66–7.74 м (3H, Ar), 7.91 с (1H, =CH), 8.15–8.28 м (5H, Ar), 8.05 уш.д (1H, NH, *J* 8.5). Спектр ¹³C-ЯМР (δ_c, м.д.): 56.5 (NCH), 60.7 (CH₂), 69.9 (OCH), 116.4, 122.4 (2CH), 123.1, 125.2, 125.8, 127.04 (2CH), 127.06 (2CH), 128.1 (2CH), 128.99, 129.0, 138.3, 142.6, 146.3, 147.7, 151.3, 155.3, 166.2. Найдено, %: С 67.68; Н 4.72; N 9.52. C₂₅H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: С 67.71; Н 4.77; N 9.48.

N-[2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2-(4-метилфенил)хинолин-4-карбоксамид (X). Выход 0.42 г (46%), т. пл. 156–158°C, [α]_D²⁰ = –91.893. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 3421 (NH), 3336, 3254 (OH), 1634 (C=O), 1515,

1348 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 3.46 с (3H, Me), 3.66 д.д (1H, CH_2OH , J 10.9, 6.0), 3.81 д.д (1H, CH_2OH , J 10.9, 7.1), 4.45–4.53 м (1H, NCH), 5.21 д (1H, CHOH , J 3.2), 5.16 ш.с (1H, OH), 7.35–7.39 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.41–7.46 м (1H, C_6H_4), 7.55–7.59 м (3H, C_6H_4), 7.69–7.74 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.76–7.82 м (1H, C_6H_4), 8.00 с (1H, =CH), 8.15–8.22 м (4H, Ar), 8.36 уш.д (1H, C_6H_4 , J 8.5), 8.54 уш.д (1H, NH, J 9.3). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 21.0 (CH_3), 56.7 (NCH), 60.7 (CH_2), 69.9 (OCH), 117.5, 122.4 (2CH), 123.3, 125.6, 126.1, 126.7, 127.1 (2CH), 128.0 (2CH), 129.1 (2CH), 130.7, 132.5, 140.5, 144.3, 145.2, 146.3, 151.3, 154.8, 165.3. Найдено, %: C 68.32; H 5.02; N 9.22. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.26; H 5.07; N 9.19.

Получение 2-(замещенных бензоил)амино-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропилбензоатов (XI–XIV) (общая методика). К раствору 0.64 г (0.003 моль) 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола (II), 0.3 г (0.0032 моль) триэтиламина в 10 мл абс. бензола добавляли 0.006 моль хлорангидрида карбоновой кислоты в 5 мл безводного бензола. Смесь кипятили 2–3 ч и оставляли на ночь. Затем отгоняли бензол, остаток промывали водой, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола или из смеси этанол–диметилформамид (3 : 1).

2-(Бензоиламино)-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропилбензоат (XI). Выход 0.9 г (72%), т. пл. 163–164°C, $[\alpha]_D^{20} = -19.199$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3410 (NH), 3306 (OH), 1726 (COO), 1639, 1540 (C=O), 1521, 1349 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 4.34–4.42 м (1H, CH_2), 4.52–4.59 м (1H, CH_2), 4.72–4.82 м (1H, NCH), 5.15 д.д (1H, OCH, J 5.8, 4.8), 5.91 уш.д (1H, OH, J 5.8), 7.32–7.48 м (5H, Ar), 7.51–7.59 м (1H, Ar), 7.65–7.78 м (4H, Ar), 7.90 уш.д (1H, NH, J 8.9), 7.92–8.02 м (2H, Ar), 8.09–8.14 м (2H, Ar). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 53.3 (NCH), 63.6 (CH_2), 70.5 (OCH), 122.4 (2CH), 126.97 (2CH), 127.0 (2CH), 127.5 (2CH), 127.8 (2CH), 129.0 (2CH), 129.7, 130.4 (CH), 132.3 (CH), 134.1, 146.4, 150.0, 165.1, 166.1. Найдено, %: C 65.78; H 4.75; N 6.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 65.71; H 4.79; N 6.66.

2-[(2-Хлорбензоил)амино]-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропил-2-хлорбензоат (XII). Выход 0.76 г (52%), т. пл. 199–200°C, $[\alpha]_D^{20} = +9.500$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3282 (NH), 3250 (OH), 1706 (COO), 1641, 1537 (C=O), 1519, 1352 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 4.40 д.д (1H, CH_2 , J 10.9, 7.7), 4.58 д.д (1H, CH_2 , J 10.9, 5.7), 4.70–4.79 м (1H, NCH), 5.15 д.д (1H, OCH, J 5.8, 3.0), 5.87 д (1H, OH, J 5.8), 7.19–7.40 м (5H, Ar), 7.46–7.53 м (2H, Ar), 7.69–7.74 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7.88–7.92 м (1H, Ar), 8.00

уш.д (1H, NH, J 9.0), 8.15–8.20 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 53.1 (NCH), 64.0 (CH_2), 70.2 (OCH), 122.4 (2CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 127.1 (2CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.4, 129.9 (CH), 130.0, 130.3 (CH), 131.4 (CH), 132.2 (CH), 132.7, 136.0, 146.5, 149.8, 163.9, 165.6. Найдено, %: C 56.50; H 3.76; N 5.69. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 56.46; H 3.71; N 5.73.

2-[(2,4-Дихлорбензоил)амино]-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропил-2,4-дихлорбензоат (XIII). Выход 1.1 г (66%), т. пл. 216–217°C, $[\alpha]_D^{20} = +9.800$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3282 (NH), 3250 (OH), 1706 (COO), 1641, 1537 (C=O), 1519, 1352 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 4.39 д.д (1H, CH_2 , J 11.0, 8.0), 4.56 д.д (1H, CH_2 , J 11.0, 5.5), 4.67–4.76 м (1H, NCH), 5.13 д.д (1H, OCH, J 5.6, 3.2), 5.90 д (1H, OH, J 5.6), 7.20 д (1H, H-6 C_6H_3 , J 9.0), 7.28 д.д (1H, H-5 C_6H_3 , J 8.2, 2.0), 7.36 д (1H, H-2 C_6H_3 , J 2.0), 7.40 д.д (1H, H-5 C_6H_3 , J 8.4, 2.1), 7.51 д (1H, H-2 C_6H_3 , J 2.1), 7.67–7.72 м (2H, C_6H_4), 7.92 д (1H, H-6 C_6H_3 , J 8.4), 8.13 уш.д (1H, NH, J 9.0), 8.15–8.20 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 53.1 (NCH), 64.4 (CH_2), 70.1 (OCH), 122.4 (2CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (2CH), 127.8, 128.7 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 131.1, 132.8 (CH), 134.0, 134.5, 134.6, 137.3, 146.5, 149.7, 163.0, 164.8. Найдено, %: C 49.42; H 2.93; N 5.06. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 49.49; H 2.89; N 5.02.

2-[(4-Бутоксibenzoил)амино]-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропил-4-бутоксibenzoат (XIV). Выход 1.0 г (63%), т. пл. 145–146°C, $[\alpha]_D^{20} = +8.900$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3384 (NH), 1709 (COO), 1638, 1578 (C=O), 1514, 1344 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0.98 т (3H, Me, J 7.4), 0.99 т (3H, Me, J 7.4), 1.44–1.54 м (2H, CH_2), 1.45–1.55 м (2H, CH_2), 1.70–1.78 м (2H, CH_2), 1.72–1.80 м (2H, CH_2), 3.97 т (2H, CH_2 , J 6.4), 4.00 т (2H, CH_2 , J 6.4), 4.31 д.д (1H, OCH₂CH, J 10.9, 7.6), 4.49 д.д (1H, OCH₂CH, J 10.9, 6.0), 4.71 д.д.д.д (1H, CH, J 8.9, 7.6, 6.0, 3.3), 5.12 уш.д (1H, CH, J 3.3), 5.91 уш.с (1H, OH), 6.81–6.85 м (2H, Ar), 6.86–6.90 м (2H, Ar), 7.63–7.68 м (2H, Ar), 7.67–7.71 м (2H, Ar), 7.72 д (1H, NH, J 8.9), 7.85–7.90 м (2H, Ar). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 13.4 (Me_2), 18.59 (CH_2), 18.60 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 53.2 (NCH), 63.3 (OCH₂), 66.9 (OCH₂), 67.1 (CH_2), 70.51 (OCH), 113.2, 113.5, 121.7, 122.3, 126.0, 127.0, 128.7, 131.0, 146.4, 150.2, 160.8, 162.3, 164.8, 165.5. Найдено, %: C 65.88; H 6.49; N 4.91. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 65.94; H 6.43; N 4.96.

3-Гидрокси-3-(4-нитрофенил)-2-[(2-фенилхинолин-4-ил)карбонил]амино}пропил-2-фенилхинолин-4-карбоксилат (XV). Выход 1.4 г (70%), т. пл. 217–218°C, $[\alpha]_D^{20} = -12.199$. ИК-спектр,

ν , см^{-1} : 3384 (NH), 3272 (OH), 1724 (COO), 1643, 1549 (C=O), 1520, 1352 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 4.74 д.д. (1H, CH_2 , J 10.9, 8.8), 4.86 д.д. (1H, CH_2 , J 10.9, 4.8), 5.09–5.18 м (1H, NCH), 5.31 д.д. (1H, OCH, J 5.7, 3.5), 5.99 д (1H, OH, J 5.8), 7.09–7.15 м (1H, Ar), 7.35–7.44 м (6H, Ar), 7.49–7.63 м (2H, Ar), 7.73–7.79 м (1H, Ar), 7.76 с (1H, Ar), 7.81–7.86 м (2H, Ar), 7.97–8.01 м (1H, Ar), 8.04–8.07 м (2H, Ar), 8.13–8.18 м (1H, Ar), 8.22–8.27 м (4H, Ar), 8.62 с (1H, Ar), 8.77–8.81 м (1H, Ar), 8.73 уш.д (1H, NH, J 9.3). Спектр ^{13}C -ЯМР ($\delta_{\text{с}}$, м.д.): 53.3 (NCH), 65.1 (CH_2), 70.7 (OCH), 116.1, 119.6, 122.5 (2CH), 123.0, 123.4, 124.9, 125.0, 125.7, 126.7 (2CH), 126.8 (2CH), 127.1, 127.2 (2CH), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.9, 129.0, 129.06, 129.10, 129.2, 129.7, 135.0, 137.6, 138.1, 142.1, 146.6, 147.7, 148.5, 150.0, 155.1, 155.5, 165.2, 166.6. Найдено, %: C 72.94; H 4.52; N 8.26. $\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 72.99; H 4.48; N 8.30.

Получение 2-[(4-алкоксибензоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диилдibenzoатов (XVI, XVII) (общая методика). К раствору 0.002 моль соединения (V), (VI) в 15 мл безводного бензола прибавляли 0.6 г (0.005 моль) бензоила хлористого в 15 мл безводного бензола. Смесь кипятили 5–6 ч, охлаждали, добавляли слабый раствор Na_2CO_3 . Отделяли бензольный слой, из водного слоя продукты реакции экстрагировали бензолом (3×20 мл). Экстракты сушили безводным сернокислым натрием и отгоняли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из этанола.

2-[(4-Изопропоксибензоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диил-дibenzoат (XVI). Выход 0.6 г (52%), т. пл. 158–160°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.499$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3339 (NH), 1715 (COO), 1633, 1525 (C=O), 1500, 1354 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.32 д (6H, Me_2 , J 6.0), 4.35 д.д. (1H, CH_2 , J 11.2, 6.7), 4.49 д.д. (1H, CH_2 , J 11.2, 5.7), 4.62 сеп. (1H, CHMe_2 , J 6.0), 5.07–5.16 м (1H, NCH), 6.35 д (1H, OCH, J 6.3), 6.80–6.85 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OPr-iso}$), 7.40–7.50 м (4H, Ar), 7.53–7.62 м (2H, Ar), 7.70–7.78 м (4H, Ar), 7.91–7.96 м (2H, Ar), 8.12–8.18 м (2H, Ar), 8.43 уш. д (1H, NH, J 9.0). Спектр ^{13}C -ЯМР ($\delta_{\text{с}}$, м.д.): 21.5 (Me_2), 51.4 (NCH), 63.1 (CH_2), 68.9 (CHMe_2), 74.2 (OCH), 114.1 (2CH), 122.9 (2CH), 125.9, 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 128.9 (2CH), 129.0, 129.1 (2CH), 129.3, 129.5 (2CH), 132.5, 132.8, 145.0, 147.0, 159.7, 164.4, 164.8 166.0. Найдено, %: C 68.09; H 5.24; N 4.77. $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 68.03; H 5.19; N 4.81.

2-[(4-Бutoксибензоил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диил-дibenzoат (XVII). Выход 0.8 г (68%), т. пл. 149–150°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.199$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3365 (NH), 1716 (COO), 1638,

1519 (C=O), 1501, 1352 (NO_2). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0.98 т (3H, Me, J 7.4), 1.43–1.55 м (2H, CH_2CH_3), 1.70–1.79 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3.98 т (2H, OCH_2Bu , J 6.4), 4.35 д.д. (1H, OCH_2 , J 11.3, 6.7), 4.49 д.д. (1H, OCH_2 , J 11.3, 5.7), 5.07–5.17 м (1H, NCH), 6.35 д (1H, OCH, J 6.4), 6.82–6.87 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OBu}$), 7.39–7.49 м (4H, Ar), 7.53–7.62 м (2H, Ar), 7.72–7.78 м (4H, Ar), 7.91–7.95 м (2H, Ar), 8.12–8.18 м (4H, Ar), 8.43 уш.д (1H, NH, J 9.0). Спектр ^{13}C -ЯМР ($\delta_{\text{с}}$, м.д.): 13.4 (Me), 18.6 (CH_2), 30.6 (CH_2), 51.4 (NCH), 63.0 (OCH_2), 66.9 (OCH_2Bu), 74.2 (OCH), 113.2 (2CH), 122.9 (2CH), 126.1, 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 128.9 (2CH), 129.0, 129.1 (2CH), 129.3, 129.5 (2CH), 132.5, 132.8, 145.0, 147.0, 160.8, 164.4, 164.8, 166.0. Найдено, %: C 68.51; H 5.38; N 4.74. $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 68.45; H 5.41; N 4.70.

Методика получения N-[2-[3(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил-метил)-4-метоксифенил]-4-(4-нитрофенил)-1,3-диоксан-5-ил]-2,2-дихлор-ацетамида (XIX). Смесь эквимольных количеств 1 г (0.003 моль) 2,2-дихлор-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]ацетамида (I) и 0.83 г 3-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил-метил)-4-метоксибензальдегида (XVIII) [17], каталитического количества толуолсульфокислоты в 50 мл бензола кипятили 4 ч с насадкой Дина-Старка до полного выделения воды, примерно 3 ч, охлаждали, добавляли слабый раствор Na_2CO_3 . Отделяли бензольный слой, из водного слоя продукты реакции экстрагировали бензолом (3×20 мл). Экстракты сушили безводным сернокислым натрием и отгоняли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из диоксана. Выход 0.86 г (50%), т. пл. 204–205°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3317 (NH), 1708, 1520 (C=O). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 3.89 с (3H, CH_3), 4.09 уш.д (1H, OCH_2 , J 11.7), 4.36 уш.д (1H, NCH, J 8.9), 4.39 уш.д (1H, OCH_2 , J 11.7), 5.42 уш. (1H, CH-Ar), 5.79 уш. (1H, OCHO), 5.88 уш. (2H, NCH_2), 6.32 с (1H, CHCl_2), 7.03 д (1H, H-5 C_6H_3 , J 8.6), 7.33–7.39 м (1H, C_6H_4), 7.43 д (1H, H-2 C_6H_3 , J 1.9), 7.45–7.51 м (1H, C_6H_4), 7.52–7.56 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.50 д.д. (1H, H-6 C_6H_3 , J 8.6, 1.9), 7.69–7.73 м (1H, C_6H_4), 7.97–8.01 м (2H, C_6H_4), 8.10–8.15 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.58 уш.д (1H, NH, J 9.4). Спектр ^{13}C -ЯМР ($\delta_{\text{с}}$, м.д.): 46.0 (CH_2N), 46.6 (CH), 55.2 (CH_3), 65.5 (CH), 70.1 (OCH_2), 78.0 (OCH), 100.0 (OCHO), 109.9, 110.0 (CH), 118.9 (CH), 122.3 (2CH), 122.7 (CH), 123.0 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (2CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 130.1, 132.7, 144.9, 145.0, 146.6, 156.9, 163.0. Найдено, %: C 54.51; H 4.09; N 12.19. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: C 54.56; H 4.05; N 12.24.

Антибактериальная и противогрибковая активность. Больничные штаммы патогенных микроорганизмов были получены из коллекции кафедры эпидемиологии Ереванского медицинского университета им. Гераци: *E. coli* (RCIMB-11419, ATCCTM 8739), *S. aureus* (RCIMB-6646, FDA 209P) и грибов *C. albicans* (RCIMY-3108, ATCCTM 10231), *B. subtilis* (ВКПМ В-2918 ИПМ-215) – из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов – штамм ВКПМ: В-1737.

Антибактериальную и противогрибковую активность определяли по методу диффузии в агар [18]. Для исследовательских работ были приготовлены суспензии бактерий и грибов в физиологическом растворе. Посевной материал наносили на агар Сабуро (для грибов) и на питательный агар для патогенных бактерий и *B. subtilis* в количестве 0.5 мл. В 1 мл суспензии *C. albicans* содержалось 2×10^8 клеток, в 1 мл суспензии *E. coli* – 2×10^8 клеток, в 1 мл суспензии *S. aureus* – 2.5×10^8 клеток, а в 1 мл суспензии *B. subtilis* – 2×10^9 клеток. Для сравнительных анализов антимикробных свойств в качестве контролей использовали хлорамфеникол (Calbiochem, США), фурадонин (ООО “Фармтехнология”, Россия), фуразолидон (ООО “Фармтехнология”, Россия) в концентрации 50 мг/мл. Все изученные соединения растворяли в диметилсульфоксиде из расчета 50 мг в 1 мл растворителя. Суспензии бактерий и грибов равномерно распределяли по всей поверхности питательного агара и на агаре Сабуро. Затем сделали лунки диаметром 8 мм и капали в эти лунки по 0.1 мл исследуемого вещества. Чашки Петри держали 4 ч при комнатной температуре, а затем помещали в термостат (37°C). Через 24 ч измеряли зоны подавления роста патогенных бактерий и грибов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании разработаны оптимальные условия хемо- и региоселективного N- и (или) O-ацилирования 2-амино-1-(4-нитрофенил)-пропан-1,3-диола с получением ранее не описанных новых производных антибиотика хлорамфеникола и конъюгата хлорамфеникола с 1,2,3-бензотриазолом. Всего получено 17 соединений-аналогов хлорамфеникола и изучены их антибактериальные и фунгицидные свойства, а также проведен докинг-анализ синтезированных соединений.

Из изученных соединений пять проявляли высокую антимикробную активность по отношению к *S. aureus* (зоны подавления роста микроорганизмов в диапазоне 20–32 мм, только соединения (III), (VIII) и (XIII) продемонстрировали высокую антимикробную активность к *B. subtilis*, а штамм *E. coli* проявил наименьшую чувствительность к синтетическим аналогам антибиотика, за исключением 2,4-дихлорпроизводного (IV). Производное

бензофурана (VIII) проявило сравнительно высокую активность по отношению к *S. aureus* – 28 мм, *B. subtilis* – 27 мм и *C. albicans* – 20 мм, а полупродукт хлорамфениколатреоамин (II), в отличие от антибиотика, проявил заметную противогрибковую активность с зоной подавления роста 22 мм.

Результаты докинг-анализа исследованных соединений показали, что наиболее активное соединение (XV) сильно взаимодействует с РНК-зависимой РНК-полимеразой SARS-CoV-2 с энергией связывания $\Delta G_0 = -10.435$ ккал/моль, в случае киназного домена EGFR человека показывает энергию взаимодействия $\Delta G_0 = -12.633$ ккал/моль, а в случае фосфорилированной MAPK14 человека $\Delta G_0 = -13.436$ ккал/моль. С учетом данных докинг-анализа можно прогнозировать в ряду новых аналогов хлорамфеникола антипротеинкиназную активность в отношении рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) человека и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

Выявленные антибактериальные и противогрибковые свойства синтезированных аналогов хлорамфеникола создают предпосылки для разработки на их основе новых эффективных лекарственных средств для лечения бактериальных и грибковых инфекций, а результаты докинг-анализа указывают также на возможность создания противоопухолевых препаратов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа не имеет финансовой поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

НЗА – разработка оптимальных условий хемо- и региоселективного синтеза, синтез соединений, оформление статьи, доработка статьи, переписка с редакцией; РАМ, АГС, ААС, ДЛБ – исследование антибактериальных и фунгицидных свойств синтезированных соединений; МЮД, ГАП – регистрация ЯМР-спектров; АСС, ААА – докинг-анализ и иллюстрации; ААО, АСА – определение угла поляризации; ААА (заведующий лабораторией) – предложение идеи синтеза аналогов хлорамфеникола и литературный анализ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salam M.A., Al-Amin M.Y., Salam M.T., Pawar J.S., Akhter N., Rabaan A.A., Alqumber M.A.A. // *Health-care (Basel)*. 2023. V. 11. P. 1946.
<https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
2. Darby E.M., Trampari E., Siasat P., Gaya M.S., Alav I., Webber M.A., Blair J.M.A. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. V. 21. P. 280.
<https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
3. Urban-Chmiel R., Marek A., Stepień-Pysniak D., Wieczorek K., Dec M., Nowaczek A., Osek J. // *Antibiotics (Basel)*. 2022. V. 11. P. 1079.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>
4. Hossain C.M., Ryan L.K., Gera M., Choudhuri S., Lyle N., Ali K.A., Diamond G. // *Encyclopedia*. 2022. V. 2. P. 1722.
<https://doi.org/10.3390/encyclopedia2040118>
5. Cui X., Wang L., Lu Y., Yue C. // *J. Infect. Public Health*. 2022. V. 15. P. 986.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.08.004>
6. Tang X., Zhou Q., Zhan W., Hu D., Zhou R., Sun N., Chen S., Wu W., Xue W. // *RSC Adv*. 2022. V. 12. P. 2399.
<https://doi.org/10.1039/d1ra07559d>
7. Mao G., Tian Y., Shi J., Liao C., Huang W., Wu Y., Wen Z., Yu L., Zhu X., Li J. // *Molecules*. 2024. V. 29. P. 285.
<https://doi.org/10.3390/molecules29020285>
8. Xue L., Spahn C.M.T., Schacherl M., Mahamid J. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2025. V. 32. P. 257.
<https://doi.org/10.1038/s41594-024-01441-0>
9. Dinos G.P., Athanassopoulos C.M., Missiri D.A., Giannopoulou P.C., Vlachogiannis I.A., Papadopoulos G.E., Papaioannou D., Kalpaxis D.L. // *Antibiotics*. 2016. V. 5. P. 20.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics5020020>
10. Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Zh., Rao Z. // *Science*. 2020. V. 368. P. 779.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABB7498>
11. Zhang Y.Y., Wu J.W., Wang Z.X. // *J. Biol. Chem*. 2011. V. 286. P. 16150.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.203786>
12. Ferguson K.M., Berger M.B., Mendrola J.M., Cho H-S., Leahy D.J., Lemmon M.A. // *Mol. Cell*. 2003. V. 11. P. 507.
[https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00047-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00047-9)
13. Binda C., Aldeco M., Geldenhuys W.J., Tortorici M., Mattevi A., Edmondson D.E. // *ACS Med. Chem. Lett*. 2011. V. 3. P. 39.
<https://doi.org/10.1021/ml200196p>
14. Hambardzumyan A.A., Hovsepyan A.S., Hayrapetyan H.L., Chailyan S.G. // *Int. J. Pept. Res. Ther*. 2021. V. 27. P. 1597.
<https://doi.org/10.1007/s10989-021-10194-z>
15. Kirsch K., Zeke A., Toke O., Sok P., Sethi A., Sebo A., Kumar G.S., Egri P., Poti A.L., Gooley P., Peti W., Bento I., Alexa A., Remeny A. // *Nat. Commun*. 2020. V. 11. P. 5769.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19582-3>
16. Kawakita Y., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata H., Kamiguchi H., Tanaka T., Soga-be S., Ohta Y., Ishikawa T. // *Bioorg. Med. Chem*. 2013. V. 21. P. 2250.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.02.014>
17. Harutyunyan A.A., Israelyan S.G., Hakobyan M.R., Safaryan M.S., Madoyan R.A., Sukiasyan A.G., Gevorkyan K.A., Harutyunyan A.D., Sargsyan A.S., Hambardzumyan A.A., Karapetyan H.A., Mnatsakanyan A.A., Panosyan H.A., Danghyan M.Yu., Gasparyan S.P. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2024. V. 94. P. 2809.
<https://doi.org/10.1134/s107036322411001x>
18. Bonev B., Hooper J., Parisot J. // *J. Antimicrob. Chemother*. 2008. V. 61. P. 1295.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkn090>

Analogues of the Antibiotic Chloramphenicol. Synthesis, Docking, and Biological Properties of Products of *N*- and *O*-Acetylation of (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-(4-nitrophenyl)- propane-1,3-diol (D-(–)threoamine)

N. Z. Hakobyan^{*,#}, R. A. Madoyan^{}, A. G. Sukiasyan^{**}, H. A. Sargsyan^{**},
J. L. Barseghyan^{**}, M. Yu. Danghyan^{*}, H. A. Panosyan^{*}, A. S. Sargsyan^{***},
A. A. Hambardzumyan^{***}, A. A. Hovhannisyan^{*},
A. S. Harutyunyan^{*}, and A. A. Harutyunyan^{*}**

[#] E-mail: nairazhakobyan65@mail.ru

^{*} *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia,*

prosp. Azatutyan 26, Yerevan, 0014 Armenia

^{**} *Institute of Biochemistry. G. Bunyatyan NAS of the Republic of Armenia, ul. P. Sevak 5/1, Yerevan, 0014 Armenia*

^{***} *Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA, ul. Gyurjyan 14, Yerevan, 0056 Armenia*

The interaction of (1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol (D-(–)threoamine) – the amine component of the natural antibiotic chloramphenicol (2,2-dichloro-*N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide) – with aromatic and heterocyclic carboxylic acid chlorides in the direction of the *N*- or *O*-acylation reaction depends on the solvent used in the reaction. The interaction of the indicated reagents in anhydrous dioxane at room temperature leads to products of exclusively *N*-acylation, while a similar interaction in anhydrous benzene upon heating leads to the formation of the corresponding 2-(substituted benzoyl)amino-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl benzoates. *O*-Acylated compounds – 2-[(4-isopropoxybenzoyl)amino]-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diylidibenzoate and 2-[(4-butoxybenzoyl)amino]-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diylidibenzoate – were obtained by the reaction of *N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]arylamides with benzoyl chloride. *N*-[2-[3(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-ylmethyl)-4-methoxybenzaldehyde]-4-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxan-5-yl]-2,2-dichloroacetamide was obtained by condensation of chloramphenicol with 3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ylmethyl)-4-methoxybenzaldehyde in toluene in the presence of *p*-toluenesulfonic acid. Docking of the synthesized compounds was carried out and their antibacterial and fungicidal properties were studied. The results of the docking analysis of the studied compounds showed that the most active compound, 3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-2-[[2-(2-phenylquinolin-4-yl)carbonyl]amino]propyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate, strongly interacts with RNA-dependent SARS-CoV-2 RNA polymerase with a binding energy $\Delta G_0 = -10.435$ kcal/mol, in the case of the kinase domain of human EGFR it shows an interaction energy $\Delta G_0 = -12.633$, and in the case of phosphorylated human MAPK14 $\Delta G_0 = -13.436$ kcal/mol. A number of the studied compounds exhibited high antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*, but significantly less against a strain of *Escherichia coli*. The most active benzofuran-based derivative demonstrated relatively high activity against *S. aureus*, *B. subtilis*, and *Candida albicans*, comparable to the control compounds. The antibacterial and antifungal properties of the synthesized chloramphenicol analogues create the pre-conditions for the development of new effective drugs for the treatment of bacterial and fungal infections, and the results of docking analysis also indicate the possibility of creating antitumor drugs.

Keywords: *N*-acylation, *O*-acylation, chloramphenicol analogues, chloramphenicol-1,2,3-benzotriazole conjugate, antibacterial properties, fungicidal properties, docking