

**Sergazy A.A.^{1,2}, Kaldybayeva A.B.^{1,2}, Malmakova A.E.¹,
Tassibekov K.S.^{1,2}, Yu V.K.¹**

¹A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty c., Kazakhstan

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty c., Kazakhstan

BIOLOGICAL PROPERTIES AND MULTIFUNCTIONAL APPLICATIONS OF BENZYLPIPERIDINE DERIVATIVES (REVIEW)

Abstract. The exploration of new biologically active molecules plays a significant role in modern pharmaceutical science. N-benzylpiperidin-4-one derivatives have attracted attention for their multifunctional biological properties, making them valuable candidates for the development of new chemical agents. Investigating their potential applications contributes to advancements in pharmacology and medicinal chemistry. The purpose of this review: The purpose of this review is to summarize available scientific data on the biological properties and pharmacological potential of N-benzylpiperidin-4-one derivatives. Research Object: Derivatives of N-benzylpiperidin-4-one. Research results: N-benzylpiperidin-4-one derivatives demonstrate a broad range of biological activities, including enzyme inhibition, antioxidant effects, and neuroprotective properties. These multifunctional features suggest their potential use in the development of new pharmacological agents to address various therapeutic challenges. Conclusion: N-benzylpiperidin-4-one serves as a versatile framework for creating novel biologically active compounds. Its multifunctional profile offers numerous possibilities for further scientific exploration, contributing to advancements in both pharmacology and medicine.

Keywords: N-benzylpiperidin-4-one derivatives, biological properties, enzyme inhibition, antioxidant effects, neuroprotection, pharmacological agents, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, monoamine oxidase.

Introduction. N-Benzylpiperidone-4 derivatives are known in medicine as drugs for the treatment of Alzheimer's disease, among others. The therapeutic effect is associated with the inhibition of enzymes - acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, monoamine oxidase and xanthine oxidase, reducing the formation of beta-amyloid aggregates, providing antagonistic effects on sigma-1 (σ_1) receptors, as well as

protecting neurons from oxidative stress and neutralizing free radicals. Due to these biological properties, these compounds have a complex effect on cognitive dysfunctions, which allows not only to symptomatically improve the condition of patients, but also to have a full-fledged therapeutic effect on pathological disorders [1].

We would like to show the latest achievements in the chemistry of N-benzylpiperidone-4 derivatives as sought-after therapeutic agents with efficacy, from neuroprotection to antibacterial effects.

Despite significant advances in modern science, effective methods of preventing or treating Alzheimer's disease (AD), which affects 46.8 million people worldwide, have not yet been developed. Asthma is the most common cause of dementia and one of the most expensive pathologies to treat. According to 2020 data, the global cost of treating the disease has reached 196 billion US dollars [2]. In this regard, the search for effective and affordable pharmacological drugs remains one of the most important tasks of modern medicine [3, 4].

The exact causes of AD have not yet been established, but it is assumed that the disease may be caused by pathophysiological disorders, including death of cholinergic neurons, decreased acetylcholine levels, formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles [5]. Among these factors, the most studied is the death of cholinergic neurons, which leads to a decrease in acetylcholine (ACh) levels. Acetylcholine is a neurotransmitter responsible for the transmission of signals between the neurons of the brain, as well as for the processes of memory, learning and behavioral reactions. Modern therapy is aimed at increasing cholinergic neurotransmission in the brain by inhibiting acetylcholinesterase (AChE), an enzyme that breaks down ACh to choline and acetic acid, which stops the transmission of nerve impulses (Figure 1).

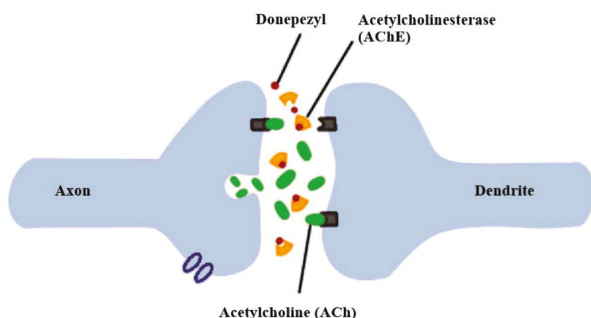
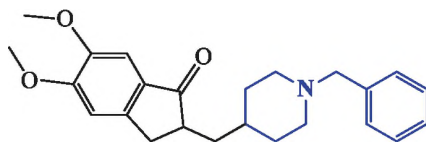


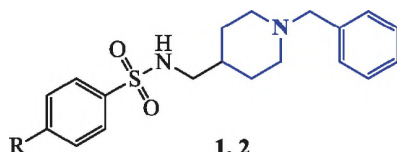
Figure 1 -
Pharmacological
mechanism of
donepezil in synaptic
transmission

Currently, AChE inhibitors such as donepezil, rivastigmine, and galantamine are widely used to treat asthma. However, their therapeutic effect is limited: they can only temporarily alleviate the symptoms of the disease. Therefore, the study of new powerful AChE inhibitors is an extremely important task. In addition, the pathogenesis of asthma is associated with the accumulation of extracellular β -amyloid (A β) and hyperphosphorylated τ -protein, which form neurofibrillary tangles inside brain cells. Under normal conditions, β -amyloid peptides are synthesized in the body and participate in cellular metabolism, exhibiting antioxidant properties. However, their excessive formation may contribute to the development of Alzheimer's disease [6, 7].



Donepezil

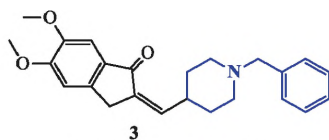
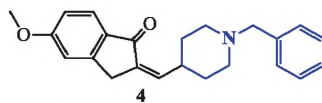
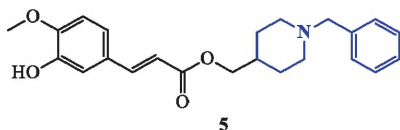
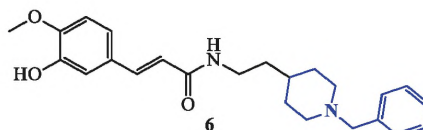
Since the BA excitation quays are ambiguous, the synthesis of bioactive substances with various targets remains an urgent task. The study tested *in vitro* derivatives of N-(1-benzylpiperidine-4-yl)methyl-4-methoxybenzenesulfonamide (**1**) and N-(1-benzylpiperidine-4-yl)methyl-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamide (**2**).



1, 2
1 R=OMe 2 R=Ph

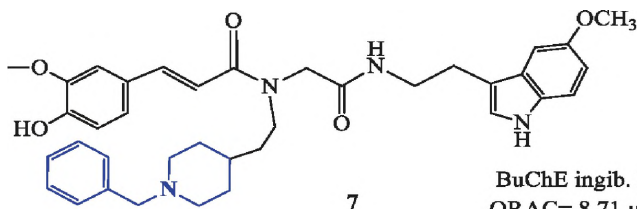
1 AChE inhib. IC_{50} = 6.2 μ M;
A β_{1-42} inhib. = 64.2 %
2 AChE inhib. IC_{50} = 1.6 μ M;
A β_{1-42} inhib. = 60.7 %

The results of *in vitro* analysis of benzylpiperidine-aryl sulfonamide derivatives (**1** and **2**) demonstrated their ability to inhibit AChE and the formation of β -amyloid aggregates. Compound (**2**) showed an inhibitory effect against AChE (IC_{50} =1.6 μ M) and a decrease in A β levels by 60,7 % [8]. Derivatives of N-benzylpiperidine-4-carboxaldehyde (**3,4**) showed double efficacy compared with donepezil against BACE 1 and AChE, reducing IC_{50} values to 0.043 and 0.058 μ M, respectively. Replacement of the methyl bridge connecting the benzyl piperidine fragment with the radical by an ester residue resulted in complete inhibition of AChE.

AChE inhib. $IC_{50}=0.043 \mu M$ AChE inhib. $IC_{50}=0.058 \mu M$ AChE inhib. $IC_{50}=0.46 \mu M$ AChE inhib. $IC_{50}=2.13 \mu M$

A molecule based on ferulic acid and donepezil (**5**), which has a strong antioxidant effect and protects neurons from oxidative stress, demonstrated pronounced inhibition of AChE ($IC_{50}=0.46 \mu M$) [9, 10]. Ferulic acid, introduced into the composition as a natural antioxidant to reduce oxidative stress, enhances the therapeutic properties of donepezil, protecting neurons from damage by free radicals. The antioxidant effect of the synthesized derivatives was evaluated by the ORAC-FL method (the ability to absorb oxygen radicals using fluorescein). Compound (**7**) showed an ORAC value of 8.71, which significantly exceeds the values of ferulic acid (3.74) and melatonin (2.45), confirming its high ability to neutralize free radicals.

Cholinesterase activity (acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE)) was measured using a colorimetric reaction based on the cleavage of an artificial substrate in the presence of an enzyme.

BuChE inhib. $IC_{50}=10.39 nM$;
ORAC= 8.71 μmol trolox/ μmol

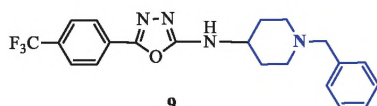
Although compound (**7**) showed no activity in inhibiting AChE, it demonstrated potent inhibition of Ache with an IC_{50} of 10.39 nM, which is 198 times more active than donepezil ($IC_{50}=2057 nM$). In addition,

compound (**7**) showed high selectivity for inhibition of the BuChE enzyme [11].

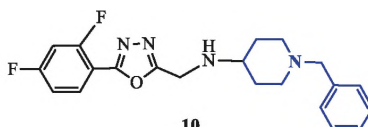
Oxidative stress caused by free radicals, combined with exposure to other pathophysiological factors, can worsen the course of Alzheimer's disease. In this regard, the development of multifunctional molecules capable of reducing brain damage by free radicals remains an urgent task. As part of the search for such compounds, a derivative of 1-(1-benzylpiperidine-4-yl)ethane-1-one (**8**) was synthesized, the antioxidant properties of which were preliminarily evaluated by the ORAC method. Compound (**8**) demonstrated pronounced antioxidant properties (>30%) compared to ascorbic acid, resveratrol, and Trolox [10].



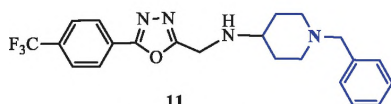
Several derivatives of N-benzylpiperidine-4-one (**9-12**) showed moderate and good inhibitory properties against hAChE and hBChE enzymes, surpassing the effectiveness of donepezil [12].



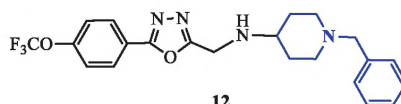
hAChE IC₅₀ = 0.055 μm
hBChE IC₅₀ = 0.186 μm



hAChE IC₅₀ = 0,086 μm
hBChE IC₅₀ = 0,143 μm



hAChE IC₅₀ = 0.144 μm
hBChE IC₅₀ = 0.220 μm

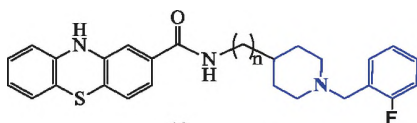


hAChE IC₅₀ = 0,119 μm
hBChE IC₅₀ = 1,94 μm

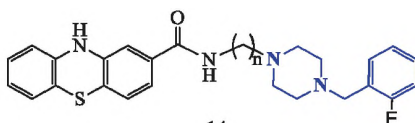
New compounds based on the structure of N-benzyl piperidine-4-one were synthesized with the addition of phenothiazine fragments known for their antioxidant properties, and their inhibitory abilities against AChE and BChE were studied. Compound N-(2-(4-(2-fluorobenzyl)piperazine-1-yl)ethyl)-10H-phenothiazine-2-carboxamide (**13**) showed an

$IC_{50}=0.599 \mu M$ for AChE, which is comparable to the action of standard inhibitors. Activity against BuChE ($IC_{50}=0.5\text{--}1.5 \mu M$) has also been confirmed, which highlights the importance of butyrylcholinesterase inhibition in the late stages of Alzheimer's disease.

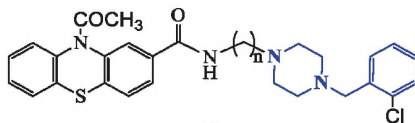
The antioxidant effects of other compounds (for example, **13** and **14**) were evaluated by the DPPH method and ranged from $IC_{50}=0.6$ to $55.3 \mu M$, significantly exceeding quercetin. This demonstrates the ability of these derivatives to neutralize free radicals and protect cells from oxidative stress. The DPPH test is based on the ability of compounds to restore the stable radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl.



13
AChE inhib. $IC_{50}= 1.75 \mu M$;
BuChE inhib. $IC_{50}= 1.20 \mu M$;
FAAH inhib. $IC_{50}= 5.06 \mu M$



14
AChE inhib. $IC_{50}= 0.599 \mu M$;
BuChE inhib. $IC_{50}= 4.33 \mu M$;
FAAH inhib. $IC_{50}= 9.65 \mu M$



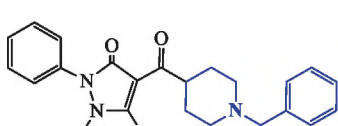
15
FAAH inhib. $IC_{50}= 0.019 \mu M$

One of the key results of the study was to determine whether the derivatives effectively inhibit β -amyloid aggregation, which is the main mechanism of Alzheimer's disease pathogenesis. Compounds (**13**) and (**14**) inhibited beta-amyloid aggregation at concentrations of $10 \mu M$ at the level of 43-60 %, indicating their potential to slow or prevent disease progression. These compounds also showed no toxicity at concentrations up to $100 \mu M$, which confirms their safety for use in the treatment of Alzheimer's disease. Compound 10-acetyl-N-(2-(4-(2-chlorobenzyl)piperazine-1-yl)ethyl)-10H-phenothiazine-2-carboxamide (**15**) showed high results in antioxidant tests on human neuron cells and liver.

Benzylpiperidine-4-one derivatives can be classified as multifunctional drugs due to their ability to inhibit key enzymes such as AChE, BChE, and FAAH, as well as exhibit antioxidant properties and inhibit the formation of β -amyloid [13].

1-Benzyl-N-(1-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazole-4-yl)

piperidine-4-carboxamide (**16**) ($IC_{50}=5.94 \mu M$) and 1-benzyl-N-(5,6-dimethoxy-8*H*-indeno (1,2-*d*)thiazole-2-yl) piperidine-4-carboxamide (**17**) ($IC_{50}=0.41 \mu M$) demonstrate high selectivity for AChE, thereby reducing possible side effects associated with butyrylcholinesterase inhibition. The AChE and BuChE enzymes, although structurally similar, perform different physiological functions.

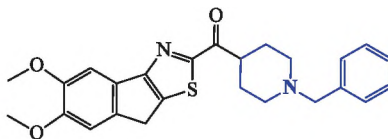


16

AChE inhib. $IC_{50}= 5.94 \mu M$;

BuChE inhib. $IC_{50}> 100 \mu M$;

Cytotoxicity $IC_{50}> 100 \mu M$



17

AChE inhib. $IC_{50}= 0.41 \mu M$;

BuChE inhib. $IC_{50}> 100 \mu M$;

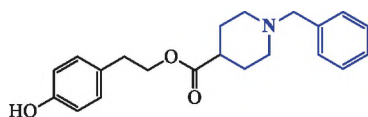
Cytotoxicity $IC_{50}= 31.31 \mu M$

The second important biological property of these compounds is their low cytotoxicity. Neurotoxicity, a commonly used neuroblastoma cell line (SH-SY5Y) cell network, active benzylpiperidine derivatives showed no significant toxicity. The low toxicity index indicates a high safety of the compounds [14].

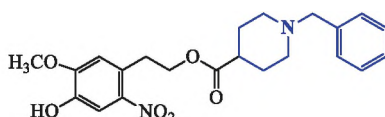
Monoamine oxidase (MAO) is one of several enzymes that contribute to oxidative stress and the psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. Most mammalian tissues contain two isoenzymes of MAO, called MAO-A and MAO-B. These enzymes are involved in the breakdown of neurotransmitters (for example, serotonin, dopamine and norepinephrine). Increased exposure to MAO can lead to decreased levels of these neurotransmitters in the brain, which is associated with depression, anxiety, and neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

Xanthine oxidase (XO) participates in purine catabolism, converting them into uric acid. The increased effect of XO can cause hyperuricemia, gout, tissue damage, and also promotes the formation of reactive oxygen species, which leads to oxidative stress, neurodegeneration, and cardiovascular diseases.

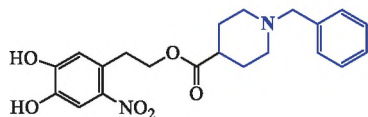
The study was conducted using the fluorimetric method to evaluate the effectiveness of MAO and the spectrophotometric method to analyze the activity of XO. Enzyme inhibition tests were performed at various concentrations of hybrid compounds.



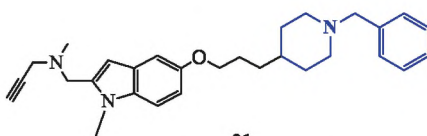
18
MAO-A inhib. IC_{50} = 14.3 μ M;
MAO-B inhib. IC_{50} = 106 μ M



19
MAO-A inhib. IC_{50} = 23.4 μ M;
MAO-B inhib. IC_{50} = 171 μ M



20
MAO-A inhib. IC_{50} = 322 μ M;
MAO-B inhib. IC_{50} = 184 μ M;
XO inhib. IC_{50} = 109 μ M



21
AChE inhib. IC_{50} = 0.35 μ M;
BuChE inhib. IC_{50} = 0.46 μ M;
MAO-A inhib. IC_{50} = 5.2 nM;
MAO-B inhib. IC_{50} = 43 μ M

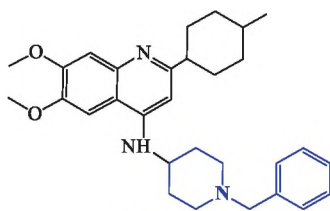
Among the tested compounds, the highest IC_{50} values for MAO-A inhibition were for 4-hydroxyphenethyl-1-benzylpiperidine-4-carboxylate (**18**) and 4-hydroxy-3-methoxyphenethyl-1-benzylpiperidine-4-carboxylate (**19**), amounting to 14.3 μ M and 23.4 μ M, respectively.

4,5-Dihydroxy-2-nitrophenethyl-1-benzylpiperidine-4-carboxylate (**20**), on the contrary, showed the least effectiveness against MAO, but was the most effective inhibitor of xanthine oxidase with IC_{50} = 109 μ M, which is presumably due to the ability to bind to metal in the active site of the enzyme [15, 16]. Compound (**21**) demonstrated inhibition of both MAO-A and MAO-B, as well as time-dependent inhibition. It showed IC_{50} = 15.83 μ M for AChE, 1.82 μ M for BChE, 0.17 μ M for MAO-A, and 15.83 μ M for MAO-B. It (**21**) exhibited neuroprotective effects, inhibited A β aggregation, reduced cytotoxicity induced by A β 1–42, and penetrated the blood-brain barrier. Moreover, the compound inhibited MAO-A (>95%) and improved memory in experimental rats [17]. These results indicate that the combined inhibition of acetylcholinesterase and monoamine oxidase is an effective strategy for complex effects on the pathogenesis of neurodegenerative diseases. This approach maintains the balance of neurotransmitters, reduces oxidative stress, protects neurons from damage, and improves cognitive functions [18].

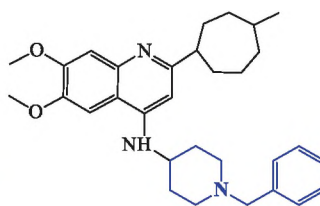
Histone lysine methyltransferase (G9a) is an enzyme involved in epigenetic regulation by methylation of lysine 9 in histone H3, whose high activity leads to cancer, AIDS and other epigenetic diseases. Therefore,

inhibition of this enzyme may be an effective way to treat diseases associated with epigenetic disorders.

In order to identify new G9a enzyme inhibitors that can serve as the basis for future anticancer drugs, 2,4-diamino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives were synthesized and their ability to inhibit the activity of the G9a enzyme was investigated. In an *in vitro* study, the inhibitory effect of 2,4-diamino-6,7-dimethoxyquinoline (**22**) against the G9a enzyme was evaluated using the SPA laboratory method (Scintillation Proximity Assay). This method makes it possible to measure the inhibition of enzyme activity using a radiolabeled substrate.



22
G9a inhib. IC_{50} = 0.013 μ M;



23
G9a inhib. IC_{50} = 0.031 μ M

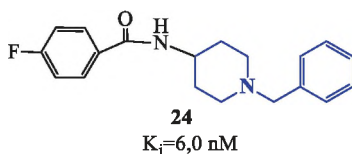
Compounds (**22**) and (**23**) proved to be the most effective, demonstrating inhibitory and 5-fold higher activity of the control inhibitor. Nitrogen at the N-1 position of compound (**22**) provides strong binding to the active center of the G9a enzyme. In addition, dimethoxy groups in the benzoid ring play a key role in the correct orientation of the molecule in the active center of the enzyme, which promotes strong binding to the enzyme. This conformation explains the high effectiveness of the compound. Thus, compound (**22**) is a promising G9a inhibitor with higher activity than that of the control compound [19].

Synthesized σ_1 receptors localized in the central nervous system, especially in the brain regions responsible for memory, emotions, sensory and motor functions, play an important role in the regulation of intracellular processes. These receptors help proteins maintain their correct structure under stressful conditions. However, excessive activity of sigma-1 receptors can contribute to the development of pathological conditions. The use of σ_1 receptor inhibitors makes it possible to minimize the negative effects of their hyperactivity [20].

N-(1-Benzylpiperidine-4-yl)-4-fluorobenzamide (**24**), which is an analog of haloperidol, caused analgesia associated with antagonism of

σ_1 receptors. Studies have shown its high efficacy in the treatment of neuropathic pain with minimal side effects.

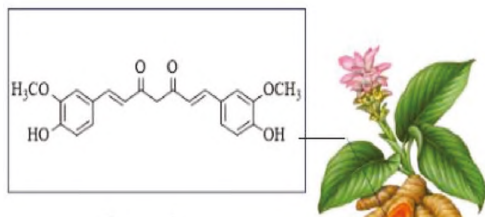
Haloperidol— a σ_1 receptor inhibitor widely used in medicine, has a powerful analgesic effect, but its use is often accompanied by side effects. As a result of *in vivo* tests, it was found that compound **(24)** has a dissociation constant $K_i=6.0$ nM, comparable to the dissociation constant of haloperidol ($K_i=6.3$ nM). *In vitro* experiments have confirmed that compound **(24)** has a high affinity for σ_1 receptors ($K_i=6$ nm) and acts as a competitive inhibitor comparable to haloperidol ($K_i=6.3$ nm). At the same time, the affinity of compound **(24)** for σ_2 receptors turned out to be quite low ($K_i=190$ nm), which indicates its high selectivity for σ_1 receptors.



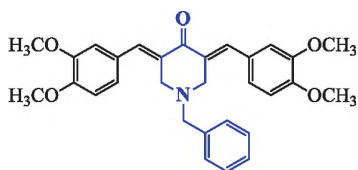
N-(1-Benzylpiperidine-4-yl)-4-fluorobenzamide **(24)** demonstrates pronounced analgesic properties due to the antagonism of σ_1 receptors. Its activity was found to be comparable to haloperidol and three times higher than that of S1RA, a selective antagonist of σ_1 receptors ($K_i=17$ nM). Antagonism of σ_1 receptors reduces the transmission of pain signals in the central nervous system (CNS) by inhibiting their activity. Such receptors play a key role in pain transmission, and antagonists like compound **(24)** reduce pain by preventing hypersensitivity of neurons. This makes them promising tools for the treatment of chronic pain [21, 22]. σ_1 receptor agonists and antagonists are also considered as potential drugs for the treatment of epilepsy, depression, and addiction [23].

In the process of searching for new anti-cancer drugs, scientists have focused on developing compounds that can effectively slow down the proliferation of tumor cells and cause their apoptosis (programmed cell death). In this context, N-benzyl piperidine-4 derivatives with curcumin **(25-28)** demonstrate high cytotoxic activity against various types of cancer cells.

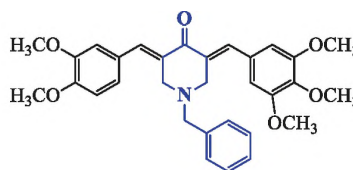
Studies have shown that compound **(25)** is characterized by an IC_{50} value in the range from 0.86 to 1.35 μ M, which indicates its high efficacy at low concentrations. For derivative **(26)**, the IC_{50} range varies from 1.13 to 1.75 μ M, and for compound **(27)** — from 1.09 to 1.82 μ M. The highest level of activity is observed in compound **(28)**, for which the IC_{50} is in the range of 0.41–0.50 μ M, which exceeds the activity of curcumin by 41-46 times.



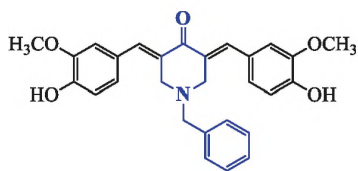
Curcumin is widely known for its antitumor properties, including induction of apoptosis, anti-inflammatory and antioxidant effects. However, its low bioavailability and rapid metabolic degradation limit its clinical applicability. Derivatives of N-benzyl piperidine-4 with curcumin (**25-28**) demonstrate improved pharmacokinetic characteristics, which contributes to their better absorption and prolonged action in the body. The main advantage of the studied compounds is their high cytotoxicity at low concentrations, which potentially reduces the risk of toxic effects on healthy cells and tissues. This makes these substances promising candidates for the development of new anti-cancer drugs.



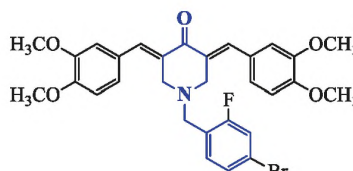
25
 $IC_{50}=0,86-1,35 \mu M$



26
 $IC_{50}=1,13-1,75 \mu M$



27
 $IC_{50}=1,09-1,82 \mu M$

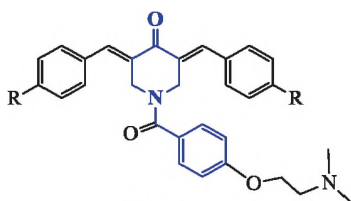


28
 $IC_{50}=0,41-0,50 \mu M$

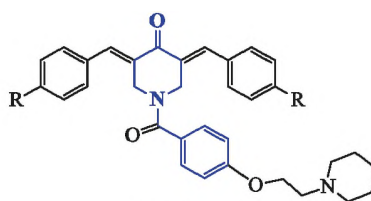
In addition to their antitumor activity, compounds (**25-28**) exhibit the ability to suppress signaling pathways associated with inflammatory processes, which opens up the possibility of their use in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. This complex biological activity makes it possible to consider N-benzyl piperidine-4-one derivatives as multifunctional therapeutic agents.

The study of N-benzylpiperidinone-4 derivatives with curcumin confirms their high potential in the development of a new generation of anticancer drugs with improved pharmacological characteristics. These compounds can provide more effective suppression of tumor growth while reducing side effects and can be used as multi-purpose therapeutic agents in oncology and related fields of medicine [24, 25].

In particular, compounds (**29 a, b**) have IC_{50} values of less than 1 μM , which indicates their high activity at low concentrations. The biological properties of compound (**30 b**) include the induction of apoptosis in cancer cells. For example, compound (**30 b**) at a concentration of 1.44 μM induced apoptosis in HepG2 liver cells. These substances are also able to inhibit the cell cycle at key stages, preventing the division and growth of cancer cells. For example, compounds (**30 a, b**) have shown efficacy exceeding the activity of melphalan ($IC_{50}=3.24 \mu M$) in *in vitro* experiments against certain types of cancer cells [26].

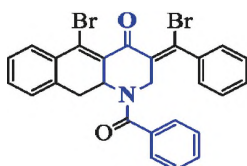


29 a, b
29 a R = H, **29 b** R = Cl
 $IC_{50} < 1 \mu M$



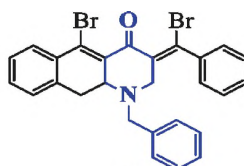
30 a, b
30 a R = H, **30 b** R = CH₃
 $IC_{50} = 1.44 \mu M$

(Z)-1-Benzoyl- and (Z)-1-benzyl-5-bromo-3-(bromo(phenyl) methylene)-2,3,10,10a-tetrahydrobenzo[g]quinoline-4(1*H*)-ones (**31 a** and **31 b**) demonstrate significant biological activity due to their ability to inhibit key epigenetic enzymes. Compound (**31 a**) proved to be a potent inhibitor of histone acetyltransferase (an enzyme that acetylates histones, promoting transcription activation) with $IC_{50}=0.45 \mu M$ and arginine methyltransferase (a coactivator regulating gene expression) with $IC_{50}=0.43 \mu M$. Compound (**31 a**) has also been shown to effectively destroy blood cancer cells with a result ranging from 30 % to 67 %. Compound (**31 b**) showed strong inhibitory properties against the aforementioned transferases with an IC_{50} in the range from 2.19 to 6.50 μM and caused apoptosis of blood cancer cells at the level of 30-40 %. These properties allow us to consider these compounds as multipurpose inhibitors for regulating epigenetic processes [27].



31 a

IC₅₀ enz.ingb.= 0,43-0,45 μM

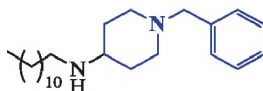


31 b

IC₅₀ enz.ingb.= 2,19-6,50 μM

In recent decades, there has been a significant increase in the resistance of fungal pathogens such as *Aspergillus* and *Candida* to existing antifungal drugs, which complicates the treatment of immunocompromised patients. This highlights the urgency of developing biologically active antifungal agents with a wide spectrum of action.

The serial dilution method for determining the minimum inhibitory concentration (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) was applied to the model strain *Yarrowia lipolytica*, as well as to the species *Candida spp.* and *Aspergillus spp.*, in order to evaluate the activity of synthesized derivatives of 4-aminopiperidine against clinically significant fungal pathogens.



32

Y. lipolytica MIC=2 μg/mL

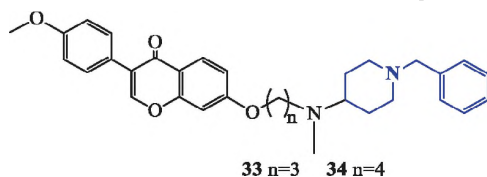
Candida spp.: MIC= 1–4 μg/mL

Aspergillus spp.: MIC= 4–16 μg/

The results showed that the compound 1-benzyl-N-dodecyl piperidine-4-amine (**32**) exhibits high activity against the model strain *Y. lipolytica*, as well as against clinically significant species *Candida spp.* and *Aspergillus spp.* The minimum inhibitory concentrations of this compound ranged from 1 to 4 μg/ml, depending on the strain. For compound (**32**), the semi-maximal inhibitory concentration for human cells was 5–7 μM, which indicates its moderate toxicity. In addition, in vivo studies using *Galleria mellonella* larvae did not reveal significant toxicity of 1-benzyl-N-dodecylpiperidine-4-amine (**32**) at concentrations of 100, 500 and 1000 μM compared with the control group. Thus, compound (**32**) represents a promising class of antifungal agents with high biological activity and an acceptable level of safety, which makes it an interesting candidate for further preclinical and clinical studies [28].

Bacterial diseases caused by phytopathogens of the genus

Xanthomonas pose a serious threat to agricultural production, reducing crop yields and quality. It has been shown that they can cause about 350 different plant diseases. The most common of these are bacterial rice leaf spot caused by *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (*Xoo*), citrus canker caused by *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (*Xac*), bacterial mango black spot caused by *Xanthomonas campestris* pv. *mangiferaeindicae* (*Xcm*), as well as strawberry leaf spot caused by *Xanthomonas fragariae* (*Xf*). Antibacterial activity of 7-(3-((1-benzylpiperidine-4-yl) synthesized for research purposes(methyl)amino)propoxy)- and 7-(4-((1-benzylpiperidine-4-yl)(methyl)amino)butoxy)-3-(4-methoxyphenyl)-4*H*-chromen-4-ones (**33**, **34**) were determined by turbidimetry and studied for four species of *Xanthomonas* (*Xoo*, *Xac*, *Xcm* and *Xf*), common plant pathogens. Copper thiodiazole and zinc thiazole were used as control agents.



Target connections - 7-(3-((1-benzylpiperidine-4-yl)(methyl)amino)propoxy)- and 7-(4-((1-benzylpiperidine-4-yl)(methyl)amino)butoxy)-3-(4-methoxyphenyl)-4*H*-chromene-4-ones (**33** and **34**) have specific inhibitory activity against four types of plant bacteria. Compounds (**33**, **34**) showed 100 % inhibition against *Xoo*, which is higher than that of copper thiodiazole (74.2 %) and zinc thiazole (90.8 %), as well as 100 % inhibitory activity against *Xac* (copper thiodiazole — 50.4 % and zinc thiazole — 68.6 %). In addition, they showed the most significant inhibitory effect on *Xcm* with a 100 % degree of inhibition (copper thiodiazole — 72.9 % and zinc thiazole — 91.8 %). At the same time, the inhibitory activity against *Xf* was 100 % and exceeded the comparison drugs. The studied compounds (**33**, **34**) demonstrated high antibacterial activity against phytopathogens of the genus *Xanthomonas*, surpassing the effectiveness of standard preparations. The compounds have a wide spectrum of action and are promising for use in plant protection due to their low toxicity and environmental safety [29].

Conclusion. N-Benzyl piperidine-4-one derivatives are promising multifunctional compounds with a wide range of biological activity. They demonstrate enzyme inhibition, antioxidant properties, neuroprotection, and antibacterial activity. The unique structure of these compounds makes them valuable building blocks for the creation of new pharmacological agents.

The variety of biological properties of N-benzyl piperidine-4 derivatives confirms their versatility and multipurpose potential. Further research in this area may contribute to the development of new drugs aimed at solving therapeutic problems in medicine and related fields of science.

Financing. The research work was carried out within the framework of a grant from the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan BR21882220.

References

- 1 Zhang Z.-H., Wang A.-Q., Ma B.-D., Xu Y. Rational engineering of mesorhizobium imine reductase for improved synthesis of N-benzyl cyclo-tertiary amines // *Catalysts*, 2024. No. 14. DOI: <https://doi.org/10.3390/catal14010023>
- 2 Nandi, A., Counts, N., Bröcker, J. et al. Cost of care for Alzheimer's disease and related dementias in the United States: 2016 to 2060 // *npj Aging*, 2024. No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00136-6>
- 3 Koberskaya N. Alzheimer's disease // *Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2019. No. 11. P. 52–60. (In Russ) DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60>
- 4 Bhushan I., Kour M., Kour G., Gupta S., Sharma S., Yadav A. Alzheimer's disease: Causes and treatment – A review // *Ann Biotechnol*, 2018. No. 1. P. 1002. DOI: <http://dx.doi.org/10.33582/2637-4927/1002>
- 5 Kwon Y., Park J., No K., Shin J., Lee S., Eun J., Yang J., Shin T., Kim D., Chae B., Leem J., Kim K. Synthesis, *in vitro* assay, and molecular modeling of new piperidine derivatives having dual inhibitory potency against acetylcholinesterase and Abeta1-42 aggregation for Alzheimer's disease therapeutics // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007. No. 15. P. 6596–6607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.07.003>
- 6 Khedraoui M., Abchir O., Nour H., Yamari I., Errougui A., Samadi A., Chtiita S. An *in silico* study based on qsar and molecular docking and molecular dynamics simulation for the discovery of novel potent inhibitor against AChE // *Pharmaceuticals*, 2024. No.17. P. 830. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17070830>
- 7 Maiuolo J., Costanzo P., Masullo M., D'Errico A., Nasso R., Bonacci S., Mollace V., Oliverio M., Arcone R. Hydroxytyrosol–donepezil hybrids play a protective role in an *in vitro* induced Alzheimer's disease model and in neuronal differentiated human SH-SY5Y neuroblastoma cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. No. 24. P. 13461. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713461>
- 8 Queda F., Caló S., Gwizdala K., Magalhães J., Cardoso S., Chaves S., Piemontese L., Santos M. Novel donepezil–arylsulfonamide hybrids as multitarget-directed ligands for potential treatment of Alzheimer's Disease // *Molecules*, 2021. No. 26. P. 1658. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061658>
- 9 Kareem R., Abedinifar F., Mahmood E., Ebadi A., Rajabi F., Vessally E. The recent

development of donepezil structure-based hybrids as potential multifunctional anti-Alzheimer's agents: highlights from 2010 to 2020 // RSC Adv. 2021. No. 11. P. 30781-30797. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1ra03718h>

10 Banu R., Gerding J., Franklin C., Sikazwe D., Horton W., Török M., Davis J., Cheng K., Nakazwe M., Mochona B. 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzohydrazides and 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethan-1-ones as potential antioxidant/cholinergic endowed small molecule leads // *Sci. Pharm.*, 2018. No. 86. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/scipharm86010002>

11 Benchekroun M., Ismaili L., Pudlo M., Luzet V., Gharbi T., Refouvelet B., Marco-Contelles J. Donepezil-ferulic acid hybrids as anti-Alzheimer drugs // *Future Med. Chem.*, 2015. No. 7. P. 15–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.14.148>

12 Obaid R., Naeem N., Mughal E., Al-Rooqi M., Sadiq A., Jassas R., Moussa Z., Ahmed S. Inhibitory potential of nitrogen, oxygen and sulfur containing heterocyclic scaffolds against acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase // RSC Adv., 2022. No. 12. P. 19764–19855. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D2RA03081K>

13 Carocci A., Barbarossa A., Leuci R., Carrieri A., Brunetti L., Laghezza A., Catto M., Limongelli F., Chaves S., Tortorella P. Novel phenothiazine/ donepezil-like hybrids endowed with antioxidant activity for a multi-target approach to the therapy of Alzheimer's disease // *Antioxidants*, 2022. No. 11. P. 1631. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11091631>

14 Greunen van D., Johan van der Westhuizen C., Cordier W., Nell M., Stander A., Steenkamp V., Panayides J., Riley D. Novel N-benzylpiperidine carboxamide derivatives as potential cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019. No. 179. P. 680–693. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.088>

15 D'Errico A., Nasso R., Rullo R., Maiuolo J., Costanzo P., Bonacci S., Oliverio M., de Vendittis E., Masullo M., Arcone R. Effect of hydroxytyrosol derivatives of donepezil on the activity of enzymes involved in neurodegenerative diseases and oxidative damage // *Molecules*, 2024. No. 29. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29020548>

16 Harrad L. el Bourais I., Mohammadi H., Amine A. Recent advances in electrochemical biosensors based on enzyme inhibition for clinical and pharmaceutical applications // *Sensors (Switzerland)*, 2018. No. 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/s18010164>

17 Knez D., Sova M., Košak U., Gobec S. Dual inhibitors of cholinesterases and monoamine oxidases for Alzheimer's disease // *Future Medicinal Chemistry*, 2017. No. 9. P. 811–832. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0036>

18 Xu Y., Zhang J., Wang H., Mao F., Bao K., Liu W., Zhu J., Li X., Zhang H., Li J. Rational design of novel selective dual-target inhibitors of acetylcholinesterase and monoamine oxidase b as potential anti-Alzheimer's disease agents // *ACS Chemical Neuroscience*, 2019. No. 10. P. 482–496. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00357>

19 Srimongkolpithak N., Sundriyal S., Li F., Vedadi M., Fuchter M. J. Identification of 2,4-diamino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives as G9a inhibitors // *Med. Chem.*

Comm., 2014. No. 5. P. 1821–1828. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4md00274a>

20. Schläger T., Schepmann D., Lehmkuhl K., Holenz J., Vela J. M., Buschmann H., Wünsch B. Combination of two pharmacophoric systems: Synthesis and pharmacological evaluation of spirocyclic pyranopyrazoles with high σ_1 receptor affinity // J. Med. Chem., 2011. No. 54. P. 6704–6713. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm200585k>

21. Déciga-Campos M., Melo-Hernández L. A., Torres-Gómez H., Wünsch B., Schepmann D., González-Trujano M., Espinosa-Juárez J., López-Muñoz F. J., Navarrete-Vázquez G. Design and synthesis of N-(benzylpiperidiny)-4-fluorobenzamide: A haloperidol analog that reduces neuropathic nociception via σ_1 receptor antagonism // Life Sciences, 2020. No. 245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117348>

22. Denaro S., Pasquinucci L., Turnaturi R., Alberghina C., Longhitano L., Giallongo S., Costanzo G., Spoto S., Grasso M., Zappalà A., Li Volti G., Tibullo D., Vicario N., Parenti R., Parenti C. Sigma-1 receptor inhibition reduces mechanical allodynia and modulate neuroinflammation in chronic neuropathic pain // Molecular Neurobiology, 2024. No. 61. P. 2672–2685. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03717-w>

23. Schläger T., Schepmann D., Würthwein E., Wünsch B. Synthesis and structure-affinity relationships of novel spirocyclic σ receptor ligands with furopyrazole structure // Bioorg. Med. Chem., 2008. No. 16. P. 2992–3001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.045>

24. Zhou D.-Y., Zhang K., Conney A., Ding N., Cui X.-X., Wang H., Du Z.-Y. Synthesis and evaluation of curcumin-related compounds containing benzyl piperidone for their effects on human cancer cells // Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2013. No. 61. P. 1149–1155. DOI: <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.c13-00507>

25. Martínez-Cifuentes M., Weiss-López B., Araya-Maturana R. A Computational study of structure and reactivity of n-substitued-4-piperidones curcumin analogues and their radical anions // Molecules, 2016. No. 21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21121658>

26. Das U., Alcorn J., Shrivastav A., Sharma R.K., De Clercq E., Balzarini J., Dimmock J.R. Design, synthesis and cytotoxic properties of novel 1-[4-(2-alkylaminoethoxy) phenylcarbonyl]-3,5-bis(arylidene)-4-piperidones and related compounds // European Journal of Medicinal Chemistry, 2007. No. 42. P. 71–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.08.002>

27. Fioravanti R., Tomassi S., Di Bello E., Romanelli A., Plateroti A., Benedetti R., Conte M., Novellino E., Altucci L., Valente S., Mai A. Properly substituted cyclic bis-(2-bromobenzylidene) compounds behaved as dual p300/CARM1 inhibitors and induced apoptosis in cancer cells // Molecules, 2020. No. 25. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25143122>

28. Krau B.J., Müller C., Klimt M., Valero L.J., Martinez J.F., Müller M., Bartel K., Binder U., Bracher F. Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of 4-aminopiperidines as novel antifungal agents targeting ergosterol biosynthesis // Molecules, 2021. No. 26. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26237208>

29. Zhang M., Feng S., Song J., Ruan X., Xue W. Formononetin derivatives containing

benzyl piperidine: A brand new, highly efficient inhibitor targeting Xanthomonas spp // Journal of Advanced Research, 2024. P. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.08.039>

...

Сергазы А., Қалдыбаева А.Б., Малмакова А.Е., Тасибекоев Х.С., Ю В.К.

Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институты, Алматы қ, Қазақстан

әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ, Қазақстан

БЕНЗИЛПИПЕРИДИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ МЕН ӘРТАРАПТЫ ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІКТЕРІ (ШОЛУ)

Түйіндеме. Жаңа биологиялық белсенді молекулаларды анықтау қазіргі фармацевтикалық ғылымда маңызды рөл атқарады. N-бензилпиперидин-4-он туындыларының көпфункционалды биологиялық қасиеттері олардың жаңа химиялық агенттерді әзірлеуге арналған әлеуетті қосылыстар болуына ықпал етеді. Бұл қосылыстардың қолдану мүмкіндіктерін зерттеу фармакология мен химияның дамуына серпін береді. Бұл шолудың мақсаты: N-бензилпиперидин-4-он туындыларының биологиялық қасиеттері мен фармакологиялық әлеуеті туралы қолжетімді ғылыми деректерді жинақтау. Зерттеу нысаны: N-бензилпиперидин-4-он туындылары. Зерттеу нәтижелері: N-бензилпиперидин-4-он туындылары фермент ингибирлеу, антиоксиданттық қасиеттер және нейропротекциялық қасиеттер сияқты кең ауқымды биологиялық белсенділікті көрсетеді. Бұл көпфункционалды қасиеттер жаңа фармакологиялық агенттерді әзірлеуде әртүрлі терапиялық мәселелерді шешуге мүмкіндік береді. Қорытынды: N-бензилпиперидин-4-он молекуласы жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды жасау үшін әмбебап негіз болып табылады. Оның көпфункционалды биологиялық қасиеттері ғылыми зерттеулердің одан әрі жүргізілуіне және фармакология мен медицинадағы жаңа жетістіктерге жол ашады.

Түйінді сөздер: N-бензилпиперидин-4-он туындылары, биологиялық қасиеттер, фермент ингибирлеу, антиоксиданттық қасиеттер, нейропротекция, фармакологиялық агенттер, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, моноаминоксидаза.

...

Сергазы А.А., Калдыбаева А.Б., Малмакова А.Е., Тасибеков Х.С., Ю В.К.

Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, г. Алматы, Казахстан
Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МНОГОЦЕЛЕВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИЛПИПЕРИДИНА (ОБЗОР)

Аннотация. Поиск новых биологически активных молекул играет важную роль в современной фармацевтической науке. Производные N-бензилпиперидон-4-она привлекают внимание благодаря своим многофункциональным биологическим свойствам, что делает их ценными кандидатами для разработки новых химических агентов. Исследование их потенциального применения способствует прогрессу в области фармакологии и медицинской химии. Цель данного обзора - обобщить доступные научные данные о биологических свойствах и фармакологическом потенциале производных N-бензилпиперидон-4-она. Объект исследования: Производные N-бензилпиперидон-4-она. Результаты исследования: Производные N-бензилпиперидон-4-она демонстрируют широкий спектр биологической активности, включая ингибирование ферментов, антиоксидантные свойства и нейропротекцию. Эти многофункциональные характеристики предполагают их использование в разработке новых фармакологических агентов для решения различных терапевтических задач. Заключение: Молекула N-бензилпиперидон-4-она служит универсальной основой для создания новых биологически активных соединений. Её многофункциональный профиль открывает множество возможностей для дальнейших научных исследований, способствуя прогрессу в фармакологии и медицине.

Ключевые слова: Производные N-бензилпиперидон-4-она, биологические свойства, ингибирование ферментов, антиоксидантные свойства, нейропротекция, фармакологические агенты, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, моноаминоксидаза.

Information about the authors

Sergazy Aida Aidynkyzy – Engineer, A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, master student, Al-Farabi Kazakh National University, sergazyaida@gmail.com

Kaldybayeva Altynay Bekbolkyzy – Scientific researcher, A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, senior lecturer, PhD, Al-Farabi Kazakh National University, altin_28.94@mail.ru

Malmakova Aigul Erbosynovna – Leading researcher, PhD, A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, malmakova@mail.ru

Tassibekov Khaidar Suleymanovich – General Director of A.B. Bekturov Institute

of Chemical Sciences, Associate Professor, Al-Farabi Kazakh National University, kh.tassibekov@ihn.kz

Yu Valentina Konstantinovna – Head of the laboratory, Doctor of Chemical Sciences, A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, yu_vk@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер

Серғазы Аида Айдынкызы – Инженер, Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институты, магистрант, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, sergazyaida@gmail.com

Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы – Ғылыми қызметкер, Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институты, аға оқытушы, PhD, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, altin_28.94@mail.ru

Малмакова Айгүл Ербосынқызы – Жетекші ғылыми қызметкер, PhD, Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институты, malmakova@mail.ru

Тасибеков Хайдар Сулейманұлы – Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институтының Бас директоры, доцент, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, kh.tassibekov@ihn.kz

Ю Валентина Константиновна – Зертхана меңгерушісі, х.ғ.д., Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институты, yu_vk@mail.ru

Сведения об авторах

Серғазы Аида Айдынкызы – Инженер, Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, магистрант, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, sergazyaida@gmail.com

Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы – Научный сотрудник, Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, старший преподаватель, PhD, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, altin_28.94@mail.ru

Малмакова Айгүл Ербосыновна – Ведущий научный сотрудник, PhD, Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, malmakova@mail.ru

Тасибеков Хайдар Сулейманович – Генеральный директор Института химических наук имени А.Б. Бектурова, доцент, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, kh.tassibekov@ihn.kz

Ю Валентина Константиновна – Заведующий лабораторией, д.х.н., Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, yu_vk@mail.ru

ПЕРЕВОД СТАТЬИ / МАКАЛАНЫН АУДАРМАСЫ

Сергазы А.А., Калдыбаева А.Б., Малмакова А.Е., Тасибеков Х.С., Ю В.К.

Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, г. Алматы, Казахстан
Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МНОГОЦЕЛЕВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИЛПИПЕРИДИНА (ОБЗОР)

Аннотация. Поиск новых биологически активных молекул играет важную роль в современной фармацевтической науке. Производные N-бензилпиперидон-4-она привлекают внимание благодаря своим многофункциональным биологическим свойствам, что делает их ценными кандидатами для разработки новых химических агентов. Исследование их потенциального применения способствует прогрессу в области фармакологии и медицинской химии. *Цель* данного обзора - обобщить доступные научные данные о биологических свойствах и фармакологическом потенциале производных N-бензилпиперидон-4-она. *Объект исследования:* Производные N-бензилпиперидон-4-она. *Результаты исследования:* Производные N-бензилпиперидон-4-она демонстрируют широкий спектр биологической активности, включая ингибирование ферментов, антиоксидантные свойства и нейропротекцию. Эти многофункциональные характеристики предполагают их использование в разработке новых фармакологических агентов для решения различных терапевтических задач. *Заключение:* Молекула N-бензилпиперидон-4-она служит универсальной основой для создания новых биологически активных соединений. Её многофункциональный профиль открывает множество возможностей для дальнейших научных исследований, способствуя прогрессу в фармакологии и медицине.

Ключевые слова: Производные N-бензилпиперидон-4-она, биологические свойства, ингибирование ферментов, антиоксидантные свойства, нейропротекция, фармакологические агенты, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, моноаминоксидаза.

Введение. Производные N-бензилпиперидона-4 известны в медицине как препараты для лечения в том числе и болезни Альцгеймера. Терапевтический эффект связан с ингибированием ферментов - ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы, моноаминоксидазы и ксантиноксидазы, уменьшением образования агрегатов β -амилоида,

оказанием антагонистического действия на σ_1 рецепторы, а также защитой нейронов от окислительного стресса и нейтрализацией свободных радикалов. Благодаря этим биологическим свойствам, данные соединения оказывают комплексное воздействие на когнитивные дисфункции, что позволяет не только симптоматически улучшать состояние пациентов, но и оказывать полноценное лечебное воздействие на патологические нарушения [1].

Нам хотелось бы показать последние достижения химии производных N-бензилпиперидона-4 как востребованных терапевтических средств, обладающих эффективностью. от нейропротекции до антибактериальных эффектов.

Несмотря на значительные достижения современной науки, эффективные методы предотвращения или лечения болезни Альцгеймера (БА), которой страдают 46,8 миллиона человек по всему миру, до сих пор не разработаны. БА является наиболее распространённой причиной деменции и одной из самых дорогостоящих патологий для лечения. По данным 2020 г., мировые затраты на лечение болезни достигли 196 миллиардов долларов США [2]. В связи с этим поиск эффективных и доступных фармакологических препаратов остаётся одной из важнейших задач современной медицины [3, 4].

Точные причины развития БА пока не установлены, однако предполагается, что болезнь может быть вызвана патофизиологическими нарушениями, включая гибель холинергических нейронов, снижение уровня ацетилхолина, образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков [5]. Среди этих факторов наиболее изученным является гибель холинергических нейронов, которая приводит к снижению уровня ацетилхолина (ACh). Ацетилхолин представляет собой нейромедиатор, ответственный за передачу сигналов между нейронами мозга, а также за процессы памяти, обучения и поведенческие реакции. Современная терапия направлена на увеличение холинергической нейротрансмиссии в головном мозге путём ингибирования ацетилхолинэстеразы (AChE) — фермента, разрушающего ACh до холина и уксусной кислоты, что прекращает передачу нервных импульсов (Рисунок 1).

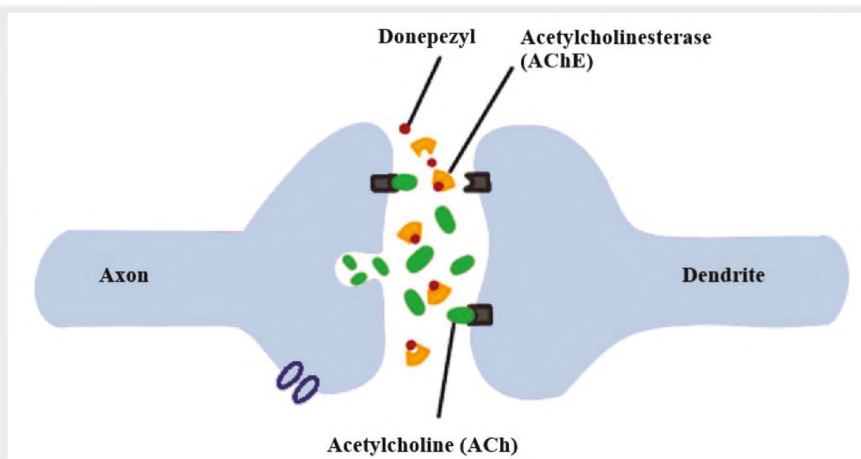
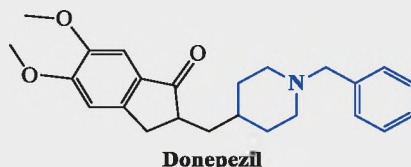


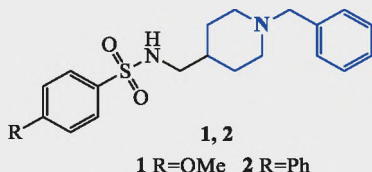
Рисунок 1 - Фармакологический механизм донепезила в синаптической передаче

На данный момент ингибиторы AChE, такие как донепезил, ривастигмин и галантамин, широко применяются для лечения БА. Однако их терапевтический эффект ограничен: они способны лишь временно облегчить симптомы заболевания. Поэтому изучение новых мощных ингибиторов AChE является крайне важной задачей. Кроме того, патогенез БА связан с накоплением внеклеточного β -амилоида ($A\beta$) и гиперфосфорилированного τ -протеина, образующих нейрофибриллярные клубки внутри клеток мозга. В нормальных условиях β -амилоидные пептиды синтезируются в организме и участвуют в клеточном метаболизме, проявляя антиоксидантные свойства. Однако их избыточное образование может способствовать развитию болезни Альцгеймера [6, 7].



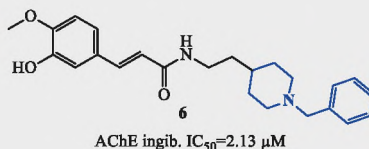
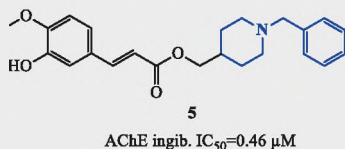
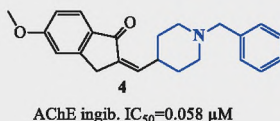
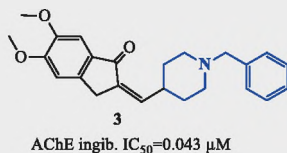
Поскольку причины возникновения БА многообразны, синтез биоактивных веществ с множественными мишенями остаётся актуаль-

ной задачей. В рамках исследования были протестированы *in vitro* производные N-(1-бензилпиперидина-4-ила)метил-4-метоксибензолсульфонамида (**1**) и N-(1-бензилпиперидина-4-ила)метил-[1,1'-бифенил]-4-сульфонамида (**2**).



1 AChE inhib. $IC_{50} = 6.2 \mu M$;
 $A\beta_{1-42}$ inhib. = 64.2 %
 2 AChE inhib. $IC_{50} = 1.6 \mu M$;
 $A\beta_{1-42}$ inhib. = 60.7 %

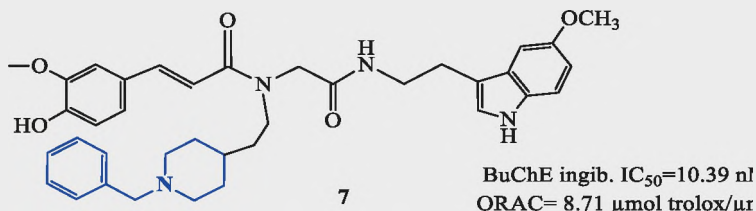
Результаты *in vitro* анализа производных бензилпиперидин-арилсульфонамида (**1** и **2**) продемонстрировали их способность ингибировать AChE и образование β -амилоидных агрегатов. Соединение (**2**) проявило ингибирующую действию против AChE ($IC_{50} = 1,6$ мкМ) и снижение уровня $A\beta$ на 60,7 % [8]. Производные N-бензилпиперидина-4-карбоксальдегида (**3**, **4**) показали удвоенную эффективность по сравнению с донепезилом против BACE1 и AChE, снижая значения IC_{50} до 0,043 и 0,058 мкМ, соответственно. Замена метильного мостика, соединяющего бензилпиперидиновый фрагмента с радикалом, на сложноэфирного остатка привела к полному ингибированию AChE.



Молекула на основе феруловой кислоты и донепезила (**5**), обладающая сильной антиоксидантной действием и защищающая нейроны от окислительного стресса, продемонстрировала выраженное ингибирование AChE ($IC_{50} = 0,46$ мкМ) [9, 10]. Феруловая кислота, введённая

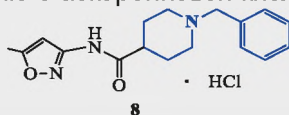
в состав как природный антиоксидант для снижения окислительного стресса, усиливает терапевтического свойства донепезила, защищая нейроны от повреждения свободными радикалами. Антиоксидантный эффект синтезированных производных оценивали методом ORAC-FL (способность поглощать кислородные радикалы с помощью флуоресцеина). Соединение (7) показало значение ORAC 8,71, что значительно превышает показатели феруловой кислоты (3,74) и мелатонина (2,45), подтверждая его высокую способность нейтрализовать свободные радикалы.

Активность холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы (AChE) и бутирилхолинэстеразы (BuChE)) измеряли с использованием колориметрической реакции, основанной на расщеплении искусственного субстрата в присутствии фермента.

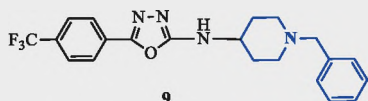


Хотя соединение (7) не проявило активности в ингибировании AChE, оно продемонстрировало мощное ингибирование BuChE с $IC_{50} = 10,39$ nM, что в 198 раз активнее, чем донепезил ($IC_{50} = 2057$ nM). Кроме того, соединение (7) показало высокую селективность в отношении ингибирования фермента BuChE [11].

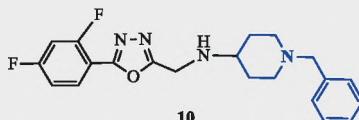
Окислительный стресс, вызванный свободными радикалами, в сочетании с воздействием других патофизиологических факторов может усугублять течение болезни Альцгеймера. В связи с этим разработка полифункциональных молекул, способных снижать повреждение мозга свободными радикалами, остаётся актуальной задачей. В рамках поиска таких соединений было синтезировано производное 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-она (8), антиоксидантные свойства которого были предварительно оценены методом ORAC. Соединение (8) продемонстрировало выраженные антиоксидантные свойства (>30%) по сравнению с аскорбиновой кислотой, ресвератролом и Trolox [10].



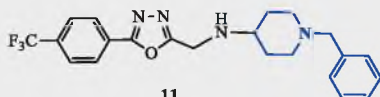
Несколько производных N-бензилпиперидина-4-он (**9–12**) проявили умеренные и хорошие ингибирующие свойства в отношении ферментов hAChE и hBChE, превосходя эффектности донепезила [12].



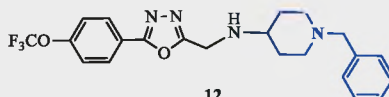
9
hAChE $IC_{50} = 0.055 \mu\text{M}$
hBChE $IC_{50} = 0.186 \mu\text{M}$



10
hAChE $IC_{50} = 0.086 \mu\text{M}$
hBChE $IC_{50} = 0.143 \mu\text{M}$



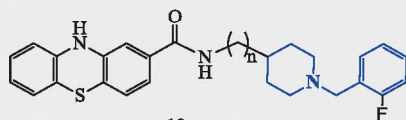
11
hAChE $IC_{50} = 0.144 \mu\text{M}$
hBChE $IC_{50} = 0.220 \mu\text{M}$



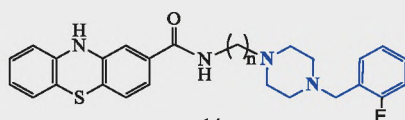
12
hAChE $IC_{50} = 0.119 \mu\text{M}$
hBChE $IC_{50} = 1.94 \mu\text{M}$

Синтезированы новые соединения на основе структуры N-бензилпиперидин-4-она с добавлением фрагментов фенотиазина, известных своими антиоксидантными свойствами, и изучены их ингибирующие способности против AChE и BChE. Соединение N-(2-(4-(2-фторбензил)пиперазин-1-ил)этил)-10H-фенотиазин-2-карбоксамид (**13**) показало $IC_{50} = 0.599 \text{ мкМ}$ для AChE, что сопоставимо с действием стандартных ингибиторов. Активность против BuChE ($IC_{50} = 0.5\text{--}1.5 \text{ мкМ}$) также была подтверждена, что подчёркивает значимость ингибирования бутирилхолинэстеразы на поздних стадиях болезни Альцгеймера.

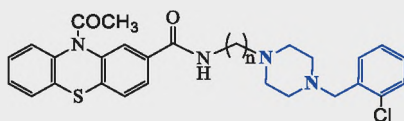
Антиоксидантная воздействия других соединений (например, **13** и **14**) оценивалась методом DPPH и варьировалась от $IC_{50} = 0.6$ до 55.3 мкМ , значительно превосходя кверцетин. Это демонстрирует способность этих производных нейтрализовать свободные радикалы и защищать клетки от окислительного стресса. Тест DPPH основан на способности соединений восстанавливать стабильный радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила.



13
AChE inhib. IC_{50} = 1.75 μ M;
BuChE inhib. IC_{50} = 1.20 μ M;
FAAH inhib. IC_{50} = 5.06 μ M



14
AChE inhib. IC_{50} = 0.599 μ M;
BuChE inhib. IC_{50} = 4.33 μ M;
FAAH inhib. IC_{50} = 9.65 μ M

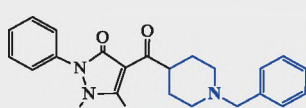


15
FAAH inhib. IC_{50} = 0.019 μ M

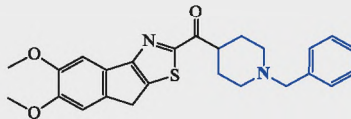
Одним из ключевых результатов исследования было определение того, что эффективно ли производные ингибируют агрегацию β -амилоида, являющуюся основным механизмом патогенеза болезни Альцгеймера. Соединения (**13**) и (**14**) ингибировали агрегацию β -амилоида при концентрациях 10 мкМ на уровне 43–60 %, что указывает на их потенциал для замедления или предотвращения прогрессирования заболевания. Эти соединения также проявили отсутствие токсичности при концентрациях до 100 мкМ, что подтверждает их безопасность для использования в терапии болезни Альцгеймера. Соединение 10-ацетил-N-(2-(4-(2-хлорбензил)пиперазин-1-ил)этил)-10H-фенотиазин-2-карбоксамид (**15**) показало высокие результаты в антиоксидантных тестах на клетках нейронов и печени человека.

Производные бензилпиперидина-4-она можно отнести к многофункциональным препаратам благодаря их способности ингибировать ключевые ферменты, такие как AChE, BChE и FAAH, а также проявлять антиоксидантные свойства и ингибировать образование β -амилоида [13].

1-Бензил-N-(1-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пирозол-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (**16**) (IC_{50} = 5,94 мкМ) и 1-бензил-N-(5,6-диметокси-8H-индено[1,2-d]тиазол-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид (**17**) (IC_{50} = 0,41 мкМ) демонстрируют высокую селективность для AChE, тем самым уменьшая возможные побочные эффекты, связанные с ингибированием бутирилхолинэстеразы. Ферменты AChE и BuChE, хотя и являются структурно схожими, выполняют разные физиологические функции.



16
AChE inhib. IC_{50} = 5.94 μ M;
BuChE inhib. IC_{50} > 100 μ M;
Cytotoxicity IC_{50} > 100 μ M



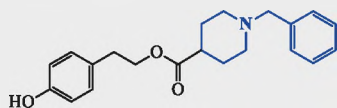
17
AChE inhib. IC_{50} = 0.41 μ M;
BuChE inhib. IC_{50} > 100 μ M;
Cytotoxicity IC_{50} = 31.31 μ M

Второе важное биологическое свойство этих соединений - низкая цитотоксичность. Нейротоксичность, обычно используемая в исследованиях клеточной линии нейробластомы (SH-SY5Y) клеточная сеть, активные производные бензилпиперидина не проявляли значительной токсичности. Показатель низкой токсичности свидетельствует о высокой безопасности соединений [14].

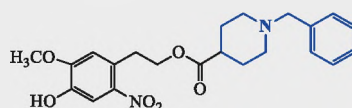
Моноаминоксидаза (MAO) является одним из нескольких ферментов, которые способствуют окислительному стрессу и психологическим симптомам деменции при болезни Альцгеймера. Большинство тканей млекопитающих содержат два изофермента MAO, называемые MAO-A и MAO-B. Эти ферменты участвуют в расщеплении нейротрансмиттеров (например, серотонина, дофамина и норадреналина). Повышенная воздействия MAO может привести к снижению уровней этих нейромедиаторов в мозге, что связано с депрессией, тревогой и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера.

Ксантиноксидаза (ХО) участвует в катаболизме пуринов, превращая их в мочевую кислоту. Увеличенное действие ХО может вызывать гиперурикемию, подагру, повреждение тканей, а также способствует образованию активных форм кислорода, что приводит к окислительному стрессу, нейродегенерации и сердечно-сосудистым заболеваниям.

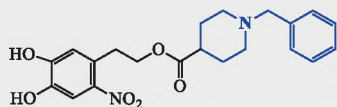
Исследование проводилось с использованием флуориметрического метода для оценки эффективности MAO и спектрофотометрического метода для анализа активности ХО. Испытания ингибирования ферментов проводились при различных концентрациях гибридных соединений.



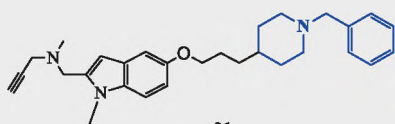
18
MAO-A inhib. IC_{50} = 14.3 μ M;
MAO-B inhib. IC_{50} = 106 μ M



19
MAO-A inhib. IC_{50} = 23.4 μ M;
MAO-B inhib. IC_{50} = 171 μ M



20
MAO-A inhib. IC_{50} = 322 μ M;
MAO-B inhib. IC_{50} = 184 μ M;
XO inhib. IC_{50} = 109 μ M



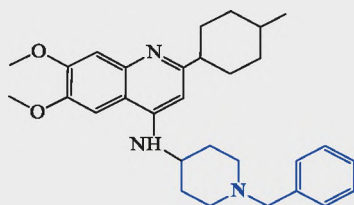
21
AChE inhib. IC_{50} = 0.35 μ M;
BuChE inhib. IC_{50} = 0.46 μ M;
MAO-A inhib. IC_{50} = 5.2 nM;
MAO-B inhib. IC_{50} = 43 μ M

Среди протестированных соединений наиболее высокие значения IC_{50} для ингибирования MAO-A были у 4-гидроксибензил-1-бензилпиперидин-4-карбоксилата (**18**) и 4-гидрокси-3-метоксифенил-1-бензилпиперидин-4-карбоксилата (**19**), составив 14,3 мкМ и 23,4 мкМ соответственно.

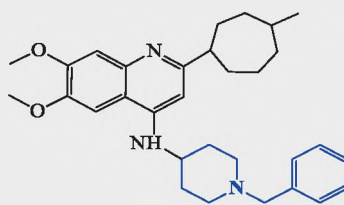
4,5-Дигидрокси-2-нитрофенэтил-1-бензилпиперидин-4-карбоксилат (**20**), напротив, проявляло наименьшую эффективность в отношении MAO, но являлось наиболее эффективным ингибитором ксантиноксидазы с IC_{50} = 109 мкМ, что, предполагается, связано со способностью связываться с металлом в активном центре фермента [15, 16]. Соединение (**21**) продемонстрировало ингибирование как MAO-A, так и MAO-B, а также ингибирование, зависящее от времени. Оно показало IC_{50} = 15,83 мкМ для AChE, 1,82 мкМ для BChE, 0,17 мкМ для MAO-A и 15,83 мкМ для MAO-B. Оно (**21**) проявляло нейропротекторное действие, ингибировало агрегацию A β , снижало цитотоксичность, индуцированную A β 1–42, и проникало через гематоэнцефалический барьер. Более того, соединение ингибировало MAO-A (>95%) и улучшало память у экспериментальных крыс [17]. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированное ингибирование ацетилхолинэстеразы и моноаминоксидазы является эффективной стратегией комплексного воздействия на патогенез нейродегенеративных заболеваний. Такой подход поддерживает баланс нейромедиаторов, снижает окислительный стресс, защищает нейроны от повреждений и улучшает когнитивные функции [18].

Гистонлизинметилтрансфераза (G9a) - это фермент, участвующий в эпигенетической регуляции путем метилирования лизина 9 в гистоне H3, высокая активность которого приводит к возникновению рака, СПИДа и других эпигенетических заболеваний. Следовательно, ингибирование этого фермента может быть эффективным способом лечения заболеваний, связанных с эпигенетическими нарушениями.

С целью выявления новых ингибиторов фермента G9a, которые могут служить основой для будущих противоопухолевых препаратов, синтезированы производные 2,4-диамина-6,7-диметоксихинолина и исследована их способность ингибировать активность фермента G9a. В исследовании *in vitro* ингибирующее действие 2,4-диамино-6,7-диметокси-хинолина (**22**) против фермента G9a оценивалась с использованием лабораторного метода SPA (Scintillation Proximity Assay). Этот метод позволяет измерить ингибирование активности фермента с использованием радиоактивно меченного субстрата.



22
G9a inhib. IC₅₀ = 0.013 μM;



23
G9a inhib. IC₅₀ = 0.031 μM

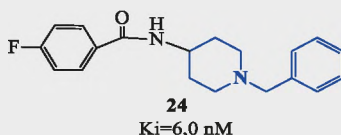
Наиболее эффективными оказались соединения (**22** и **23**), которые продемонстрировали ингибирующую и превышающую активность контрольного ингибитора в 5 раз. Азот в положении N-1 соединения (**22**) обеспечивает сильное связывание с действующим центром фермента G9a. Кроме того, диметоксигруппы в бензоидном кольце играют ключевую роль в правильной ориентации молекулы в активном центре фермента, что способствует прочному связыванию с ферментом. Такая конформация объясняет высокую эффективность соединения. Таким образом, соединение (**22**) представляет собой перспективный ингибитор G9a с более высокой активностью, чем у контрольного соединения [19].

Синтезированные σ_1 рецепторы, локализованные в центральной нервной системе, особенно в отделах мозга, отвечающих за память, эмоции, сенсорные и двигательные функции, играют важную роль

в регуляции внутриклеточных процессов. Эти рецепторы помогают белкам сохранять правильную структуру в стрессовых условиях. Однако чрезмерная активность sigma-1 рецепторов может способствовать развитию патологических состояний. Применение ингибиторов σ_1 рецепторов позволяет минимизировать негативные последствия их гиперактивности [20].

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (**24**), являющийся аналогом галоперидола, вызывал анальгезию, связанную с антагонизмом σ_1 рецепторов. Исследования показали его высокую эффективность в лечении нейропатической боли при минимальных побочных эффектах.

Галоперидол – ингибитор σ_1 рецепторов, широко используемый в медицине, обладает мощным анальгетическим действием, однако его применение часто сопровождается побочными эффектами. В результате испытаний *in vivo* установлено, что соединение (**24**) имеет константу диссоциации $K_i=6,0$ нМ, сопоставимую с константой диссоциации галоперидола ($K_i=6,3$ нМ). Эксперименты *in vitro* подтвердили, что соединение (**24**) обладает высоким сродством к σ_1 рецепторам ($K_i=6$ нМ) и выступает конкурентным ингибитором, сравнимым с галоперидолом ($K_i=6,3$ нМ). При этом сродство соединения (**24**) к σ_2 рецепторам оказалось достаточно низким ($K_i=190$ нМ), что указывает на его высокую селективность к σ_1 рецепторам.

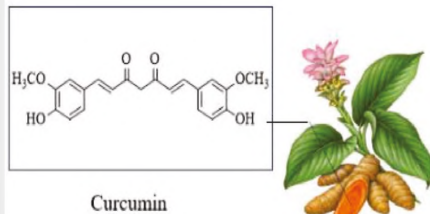


N-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (**24**) демонстрирует выраженные анальгетические свойства, обусловленные антагонизмом σ_1 рецепторов. Его активность оказалась сопоставимой с галоперидолом и в три раза выше, чем у S1RA, селективного антагониста σ_1 рецепторов ($K_i=17$ нМ). Антагонизм σ_1 рецепторов снижает передачу болевых сигналов в центральной нервной системе (ЦНС) за счет ингибирования их активности. Такие рецепторы играют ключевую роль в передаче боли, а антагонисты, подобные соединению (**24**), уменьшают болевые ощущения, предотвращая гиперчувствительность нейронов. Это делает их перспективными средствами для лечения хронической боли [21, 22]. Агонисты и антагонисты σ_1 рецепторов

также рассматриваются как потенциальные препараты для лечения эпилепсии, депрессии и зависимости [23].

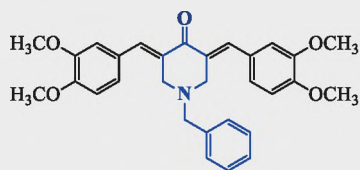
В процессе поиска новых противораковых препаратов учёные сосредоточили внимание на разработке соединений, способных эффективно замедлять пролиферацию опухолевых клеток и вызывать их апоптоз (запрограммированную клеточную смерть). В этом контексте производные N-бензилпиперидин-4 с куркумином (**25-28**) демонстрируют высокую цитотоксическую активность в отношении различных типов раковых клеток.

Исследования показали, что соединение (**25**) характеризуется значением IC_{50} в диапазоне от 0,86 до 1,35 мкМ, что свидетельствует о его высокой эффективности при низких концентрациях. Для производного (**26**) диапазон IC_{50} варьируется от 1,13 до 1,75 мкМ, а для соединения (**27**) – от 1,09 до 1,82 мкМ. Наиболее высокий уровень активности наблюдается у соединения (**28**), для которого IC_{50} находится в пределах 0,41–0,50 мкМ, что превосходит активность куркумина в 41–46 раз.



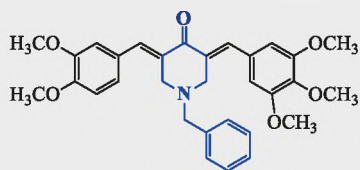
Куркумин широко известен своими противоопухолевыми свойствами, включая индукцию апоптоза, противовоспалительное и антиоксидантное действие. Однако его низкая биодоступность и быстрая метаболическая деградация ограничивают

его клиническую применимость. Производные N-бензилпиперидин-4 с куркумином (**25-28**) демонстрируют улучшенные фармакокинетические характеристики, что способствует их лучшей абсорбции и пролонгированному действию в организме.



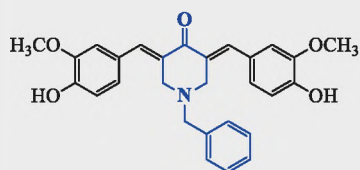
25

$IC_{50}=0,86-1,35 \mu M$



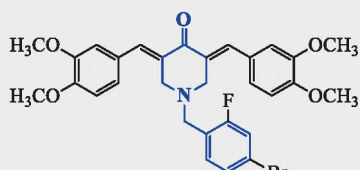
26

$IC_{50}=1,13-1,75 \mu M$



27

$IC_{50}=1,09-1,82 \mu M$



28

$IC_{50}=0,41-0,50 \mu M$

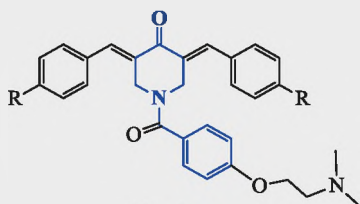
Основное преимущество исследуемых соединений заключается в их высокой цитотоксичности при низких концентрациях, что потенциально снижает риск токсического воздействия на здоровые клетки и ткани. Это делает данные вещества перспективными кандидатами для разработки новых противораковых препаратов.

Помимо противоопухолевой активности, соединения (**25-28**) проявляют способность подавлять сигнальные пути, связанные с воспалительными процессами, что открывает возможности их использования в лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Такая комплексная биологическая активность позволяет рассматривать производные N-бензилпиперидин-4-она как многофункциональные терапевтические агенты.

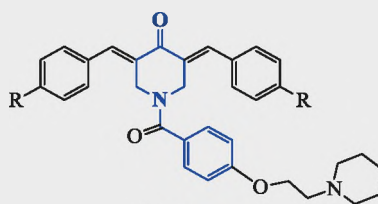
Исследование производных N-бензилпиперидин-4 с куркумином подтверждает их высокий потенциал в разработке нового поколения противоопухолевых препаратов с улучшенными фармакологическими характеристиками. Эти соединения способны обеспечить более эффективное подавление роста опухолей при снижении побочных эффектов и могут найти применение в качестве многоцелевых терапевтических средств в онкологии и смежных областях медицины [24, 25].

В частности, соединения (**29 a,b**) имеют значения IC_{50} менее 1 мкМ, что указывает на их высокую активность при низких концентрациях.

Биологические свойства соединения (**30 b**) включают индукцию апоптоза в раковых клетках. Например, соединение (**30 b**) при концентрации 1,44 мкМ индуцировало апоптоз в клетках печени HepG2. Эти вещества также способны ингибировать клеточный цикл на ключевых стадиях, предотвращая деление и рост раковых клеток. Например, соединения (**30a,b**) показали эффективность, превышающую активность мелфалана ($IC_{50} = 3.24$ мкМ) в *in vitro* экспериментах против некоторых типов раковых клеток [26].

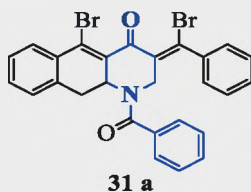


29 a, b
29 a R = H, **29 b** R = Cl
 $IC_{50} < 1 \mu M$



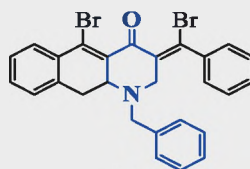
30 a, b
30 a R = H, **30 b** R = CH₃
 $IC_{50} = 1.44 \mu M$

(Z)-1-Бензоил- и (Z)-1-бензил-5-бром-3-(бром(фенил)метил)-2,3,10,10a-тетрагидробензо[г]хинолин-4(1H)-оны (**31 a** и **31 b**) демонстрируют значительную биологическую активность, благодаря способности ингибировать ключевые эпигенетические ферменты. Соединение (**31 a**) оказалось мощным ингибитором гистонацетильтрансферазы (фермента, который ацетилирует гистоны, способствуя активации транскрипции) с $IC_{50} = 0,45$ мкМ и аргининметилтрансферазы (коактиватора, регулирующего экспрессию генов) с $IC_{50} = 0,43$ мкМ. Также было показано, что соединение (**31 a**) эффективно уничтожает раковые клетки крови с результатом от 30 % до 67 %. Соединение (**31b**) проявило сильные ингибирующие свойства в отношении вышеупомянутых трансфераз с IC_{50} в диапазоне от 2,19 до 6,50 мкМ и вызывало апоптоз раковых клеток крови на уровне 30–40 %. Эти свойства позволяют рассматривать данные соединения в качестве многоцелевых ингибиторов для регулирования эпигенетических процессов [27].



31 a

$IC_{50} \text{ enz.ingb.} = 0,43-0,45 \mu\text{M}$

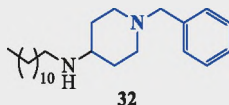


31 b

$IC_{50} \text{ enz.ingb.} = 2,19-6,50 \mu\text{M}$

В последние десятилетия наблюдается значительное увеличение резистентности грибковых патогенов, таких как *Aspergillus* и *Candida*, к существующим противогрибковым препаратам, что осложняет лечение пациентов с ослабленным иммунитетом. Это подчеркивает актуальность разработки биологически активных противогрибковых средств широкого спектра действия.

Метод серийных разведений для определения минимальной ингибирующей концентрации (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) применялся к модельному штамму *Yarrowia lipolytica*, а также к видам *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, с целью оценки активности синтезированных производных 4-аминопиперидина против клинически значимых грибковых патогенов.



32

Y. lipolytica MIC=2 $\mu\text{g/mL}$

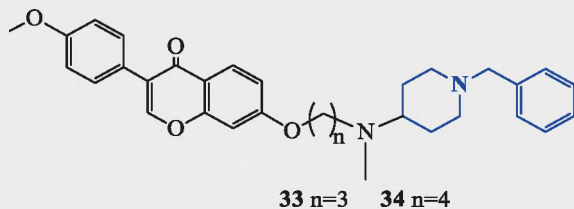
Candida spp.: MIC= 1–4 $\mu\text{g/mL}$

Aspergillus spp.: MIC= 4–16 μg

Результаты показали, что соединение 1-бензил-N-додecilпиперидин-4-амин (**32**) проявляет высокую активность против модельного штамма *Y. lipolytica*, а также против клинически значимых видов *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* Минимальные ингибирующие концентрации этого соединения варьировались от 1 до 4 мкг/мл в зависимости от штамма. Для соединения (**32**) полумаксимальная ингибирующая концентрация для клеток человека составила 5–7 мкМ, что свидетельствует о его средней токсичности. Кроме того, исследования *in vivo* с использованием личинок *Galleria mellonella* не выявили значительной токсичности 1-бензил-N-додecilпиперидин-4-амин (**32**) при концентрациях 100, 500 и 1000 мкМ по сравнению с кон-

трольной группой. Таким образом, соединение **(32)** представляет собой перспективный класс противогрибковых агентов с высокой биологической активностью и приемлемым уровнем безопасности, что делает его интересным кандидатом для дальнейших доклинических и клинических исследований [28].

Бактериальные заболевания, вызываемые фитопатогенами рода *Xanthomonas*, представляют серьезную угрозу для сельскохозяйственного производства, снижая урожайность и качество культур. Показано что они могут вызывать около 350 различных заболеваний растений. Наиболее распространенными из них являются бактериальная пятнистость листьев риса, вызываемая *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (Xoo), язва citrusовых, вызываемая *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (Xac), бактериальная черная пятнистость манго, вызываемая *Xanthomonas campestris* pv. *mangiferaeindicae* (Xcm), а также пятнистость листьев клубники, вызываемая *Xanthomonas fragariae* (Xf). Антибактериальную активность синтезированных для исследовательских целей 7-(3-((1-бензилпиперидин-4-ил)(метил)амино)пропокси)- и 7-(4-((1-бензилпиперидин-4-ил)(метил)амино)бутокси)-3-(4-метоксифенил)-4H-хромен-4-онов определяли методом турбидиметрии и изучали в отношении четырех видов *Xanthomonas* (Xoo, Xac, Xcm и Xf) — распространенных растительных патогенов. В качестве контрольных агентов использовали тиодиазол меди и тиазол цинка.



Целевые соединения - 7-(3-((1-бензилпиперидин-4-ил)(метил)амино)пропокси)- и 7-(4-((1-бензилпиперидин-4-ил)(метил)амино)бутокси)-3-(4-метоксифенил)-4H-хромен-4-оны (**33** и **34**) обладают специфической ингибирующей активностью в отношении четырех видов растительных бактерий. Соединения (**33**, **34**) показали 100 %-ное ингибирование в отношении Xoo, что выше, чем у тиодиазола меди (74,2 %) и тиазола цинка (90,8 %), а также 100 %-ную ингибирующую

активность в отношении *Xac* (тиодиазол меди — 50,4 % и тиазол цинка — 68,6 %). Кроме того, они показали наиболее значительный ингибирующий эффект на *Xcm* со 100 %-ной степенью ингибирования (тиодиазол меди — 72,9 % и тиазол цинка — 91,8 %). При этом ингибирующая активность в отношении *Xf* составила 100 % и превосходила препараты сравнения. Исследуемые соединения (**33**, **34**) продемонстрировали высокую антибактериальную активность против фитопатогенов рода *Xanthomonas*, превосходя эффективность стандартных препаратов. Соединения обладают широким спектром действия и перспективны для использования в защите растений благодаря их низкой токсичности и экологической безопасности [29].

Заключение. Производные N-бензилпиперидон-4-она представляют собой перспективные многофункциональные соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Они демонстрируют ингибирование ферментов, антиоксидантные свойства, нейропротекцию и антибактериальную активность. Уникальная структура этих соединений делает их ценными строительными блоками для создания новых фармакологических агентов.

Разнообразие биологических свойств производных N-бензилпиперидин-4-она подтверждает их универсальность и многоцелевой потенциал. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке новых препаратов, направленных на решение терапевтических задач в медицине и смежных областях науки.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках гранта Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан BR21882220.

References

- 1 Zhang Z.-H., Wang A.-Q., Ma B.-D., Xu Y. Rational engineering of mesorhizobium imine reductase for improved synthesis of N-benzyl cyclo-tertiary amines // Catalysts, 2024. No. 14. DOI: <https://doi.org/10.3390/catal14010023>
- 2 Nandi, A., Counts, N., Bröker, J. et al. Cost of care for Alzheimer's disease and related dementias in the United States: 2016 to 2060 // npj Aging, 2024. No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00136-6>
- 3 Коберская Н. Болезнь Альцгеймера // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2019. No. 11. P. 52–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60>
- 4 Bhushan I., Kour M., Kour G., Gupta S., Sharma S., Yadav A. Alzheimer's dis-

ease: Causes and treatment – A review // *Ann Biotechnol*, 2018. No. 1. P. 1002. DOI: <http://dx.doi.org/10.33582/2637-4927/1002>

5 Kwon Y., Park J., No K., Shin J., Lee S., Eun J., Yang J., Shin T., Kim D., Chae B., Leem J., Kim K. Synthesis, *in vitro* assay, and molecular modeling of new piperidine derivatives having dual inhibitory potency against acetylcholinesterase and Aβ₁₋₄₂ aggregation for Alzheimer's disease therapeutics // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007. No. 15. P. 6596–6607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.07.003>

6 Khedraoui M., Abchir O., Nour H., Yamari I., Errougui A., Samadi A., Chtita S. An *in silico* study based on qsar and molecular docking and molecular dynamics simulation for the discovery of novel potent inhibitor against AChE // *Pharmaceuticals*, 2024. No.17. P. 830. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17070830>

7 Maiuolo J., Costanzo P., Masullo M., D'Errico A., Nasso R., Bonacci S., Mollace V., Oliverio M., Arcone R. Hydroxytyrosol–donepezil hybrids play a protective role in an *in vitro* induced Alzheimer's disease model and in neuronal differentiated human SH-SY5Y neuroblastoma cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. No. 24. P. 13461. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713461>

8 Queda F., Calò S., Gwizdala K., Magalhães J., Cardoso S., Chaves S., Piemontese L., Santos M. Novel donepezil–arylsulfonamide hybrids as multitarget-directed ligands for potential treatment of Alzheimer's Disease // *Molecules*, 2021. No. 26. P. 1658. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061658>

9 Kareem R., Abedinifar F., Mahmood E., Ebadi A., Rajabi F., Vessally E. The recent development of donepezil structure-based hybrids as potential multifunctional anti-Alzheimer's agents: highlights from 2010 to 2020 // *RSC Adv.* 2021. No. 11 P. 30781–30797. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1ra03718h>

10 Banu R., Gerding J., Franklin C., Sikazwe D., Horton W., Török M., Davis J., Cheng K., Nakazwe M., Mochona B. 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzohydrazides and 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethan-1-ones as potential antioxidant/cholinergic endowed small molecule leads // *Sci. Pharm.*, 2018. No. 86. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/scipharm86010002>

11 Bencheikroun M., Ismaili L., Pudlo M., Luzet V., Gharbi T., Refouvelet B., Marco-Contelles J. Donepezil–ferulic acid hybrids as anti-Alzheimer drugs // *Future Med. Chem.* 2015. No. 7. P. 15–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.14.148>

12 Obaid R., Naeem N., Mughal E., Al-Rooqi M., Sadiq A., Jassas R., Moussa Z., Ahmed S. Inhibitory potential of nitrogen, oxygen and sulfur containing heterocyclic scaffolds against acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase // *RSC Adv.*, 2022. No. 12. P. 19764–19855. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D2RA03081K>

13 Carocci A., Barbarossa A., Leuci R., Carrieri A., Brunetti L., Laghezza A., Catto M., Limongelli F., Chaves S., Tortorella P. Novel phenothiazine/ donepezil-like hybrids endowed with antioxidant activity for a multi-target approach to the therapy of Alzheimer's disease // *Antioxidants*, 2022. No. 11. P. 1631. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11091631>

14 Greunen van D., Johan van der Westhuizen C., Cordier W., Nell M., Stander A., Steenkamp V., Panayides J., Riley D. Novel N-benzylpiperidine carboxamide derivatives as potential cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's

disease // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019. No. 179. P. 680–693. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.088>

15 D'Errico A., Nasso R., Rullo R., Maiuolo J., Costanzo P., Bonacci S., Oliverio M., de Vendittis E., Masullo M., Arcone R. Effect of hydroxytyrosol derivatives of donepezil on the activity of enzymes involved in neurodegenerative diseases and oxidative damage // *Molecules*, 2024. No. 29. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29020548>

16 Harrad L. el Bourais I., Mohammadi H., Amine A. Recent advances in electrochemical biosensors based on enzyme inhibition for clinical and pharmaceutical applications // *Sensors (Switzerland)*, 2018. No. 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/s18010164>

17 Knez D., Sova M., Košak U., Gobec S. Dual inhibitors of cholinesterases and monoamine oxidases for Alzheimer's disease // *Future Medicinal Chemistry*, 2017. No. 9. P. 811–832. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0036>

18 Xu Y., Zhang J., Wang H., Mao F., Bao K., Liu W., Zhu J., Li X., Zhang H., Li J. Rational design of novel selective dual-target inhibitors of acetylcholinesterase and monoamine oxidase b as potential anti-Alzheimer's disease agents // *ACS Chemical Neuroscience*, 2019. No. 10. P. 482–496. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00357>

19 Srimongkolpithak N., Sundriyal S., Li F., Vedadi M., Fuchter M. J. Identification of 2,4-diamino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives as G9a inhibitors // *Med. Chem. Comm.*, 2014. No. 5. P. 1821–1828. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4md00274a>

20 Schläger T., Schepmann D., Lehmkühl K., Holenz J., Vela J. M., Buschmann H., Wünsch B. Combination of two pharmacophoric systems: Synthesis and pharmacological evaluation of spirocyclic pyranopyrazoles with high σ_1 receptor affinity // *J. Med. Chem.*, 2011. No. 54. P. 6704–6713. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm200585k>

21 Déciga-Campos M., Melo-Hernández L. A., Torres-Gómez H., Wünsch B., Schepmann D., González-Trujano M., Espinosa-Juárez J., López-Muñoz F. J., Navarrete-Vázquez G. Design and synthesis of N-(benzylpiperidinyl)-4-fluorobenzamide: A haloperidol analog that reduces neuropathic nociception via σ_1 receptor antagonism // *Life Sciences*, 2020. No. 245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117348>

22 Denaro S., Pasquinucci L., Turnaturi R., Alberghina C., Longhitano L., Giallongo S., Costanzo G., Spoto S., Grasso M., Zappalà A., Li Volti G., Tibullo D., Vicario N., Parenti R., Parenti C. Sigma-1 receptor inhibition reduces mechanical allodynia and modulate neuroinflammation in chronic neuropathic pain // *Molecular Neurobiology*, 2024. No. 61. P. 2672–2685. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03717-w>

23 Schläger T., Schepmann D., Würthwein E., Wünsch B. Synthesis and structure-affinity relationships of novel spirocyclic σ receptor ligands with furopyrazole structure // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008. No. 16. P. 2992–3001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.045>

24 Zhou D.-Y., Zhang K., Conney A., Ding N., Cui X.-X., Wang H., Du Z.-Y. Syn-

- thesis and evaluation of curcumin-related compounds containing benzyl piperidone for their effects on human cancer cells // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2013. No. 61. P. 1149–1155. DOI: <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.c13-00507>
- 25 *Martínez-Cifuentes M., Weiss-López B., Araya-Maturana R.* A Computational study of structure and reactivity of n-substitued-4-piperidones curcumin analogues and their radical anions // *Molecules*, 2016. No. 21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21121658>
- 26 *Das U., Alcorn J., Shrivastav A., Sharma R.K., De Clercq E., Balzarini J., Dimmock J.R.* Design, synthesis and cytotoxic properties of novel 1-[4-(2-alkylaminoethoxy)phenylcarbonyl]-3,5-bis(arylidene)-4-piperidones and related compounds // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007. No. 42. P. 71–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.08.002>
- 27 *Fioravanti R., Tomassi S., Di Bello E., Romanelli A., Plateroti A., Benedetti R., Conte M., Novellino E., Altucci L., Valente S., Mai A.* Properly substituted cyclic bis-(2-bromobenzylidene) compounds behaved as dual p300/CARM1 inhibitors and induced apoptosis in cancer cells // *Molecules*, 2020. No. 25. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25143122>
- 28 *Krau B J., Müller C., Klimt M., Valero L.J., Martinez J.F., Müller M., Bartel K., Binder U., Bracher F.* Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of 4-aminopiperidines as novel antifungal agents targeting ergosterol biosynthesis // *Molecules*, 2021. No. 26. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26237208>
- 29 *Zhang M., Feng S., Song J., Ruan X., Xue W.* Formononetin derivatives containing benzyl piperidine: A brand new, highly efficient inhibitor targeting *Xanthomonas* spp // *Journal of Advanced Research*, 2024. P. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.08.039>