

А. Г. Агабабян¹, Г. А. Геворгян¹, А. П. Авакян¹, А. Е. Тумаджян¹,
Р. Г. Пароникян¹, Г. А. Паносян²

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-[3-(4-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПРОПИЛ]ВАЛИНОВ, ТРИПТОФАНОВ И 3-{[3-ГИДРОКСИ-3-(4-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)ПРОПИЛ]АМИНО}-3-ФЕНИЛПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, Ереван, Армения, e-mail: gyulgev@gmail.com;

² Центр исследования строения молекул НАН РА, Ереван, Армения

Восстановлением N-[β-(4-замещенных бензоил)этил]аминокислот боргидридом натрия получены арилалифатические аминопропанола, содержащие фрагменты аминокислот — N-[3-(4-замещенные фенил)-3-гидроксипропил]валины, -триптофаны и 3-{[3-гидрокси-3-(4-замещенные фенил)пропил]амино}-3-фенилпропановые кислоты. Изучение биологической активности соединений показало, что некоторые из них проявляют противовоспалительную и противосудорожную активность.

Ключевые слова: N-[β-(4-замещенные бензоил)этил]аминокислоты, синтез, восстановление NaBH₄, N-[3-(4-замещенные фенил)-3-гидроксипропил]аминокислоты, 3-{[3-гидрокси-3-(4-замещенные фенил)пропил]амино}-3-фенилпропановые кислоты, противовоспалительная и противосудорожная активность.

Ранее показано, что некоторые β-аминокетоны и аминокислоты, содержащие фрагменты α-аминокислот, проявляют противовоспалительную, антиоксидантную и антирадикальную активность [1, 2]. С учетом данных литературы и результатов собственных исследований синтезированы новые арилалифатические аминопропанола, содержащие фрагменты α- и β-аминокислот (валина, триптофана, β-фенил-β-аланина), и изучены их противовоспалительная и противосудорожная активность.

N-[3-(4-Замещенные фенил)-3-гидроксипропил]валины (IIa – г), -триптофаны (IIIa – д) и 3-{[3-гидрокси-3-(4-замещенные фенил)пропил]амино}-3-фенилпропановые кислоты (IVa – д) синтезированы восстановлением соответствующих N-[β-(4-замещенных бензоил)этил]аминокислот (I) боргидридом натрия при комнатной температуре в воде или смеси этанол — вода (1:1) аналогично [3].

Исходные аминокетоны I синтезированы алкилированием указанных аминокислот (валин, триптофан, β-фенил-β-аланин) гидрохлоридами соответствующих 1-(4-замещенных фенил)-3-диэтиламино-1-пропанов. Синтез соединений I описан ранее [4].

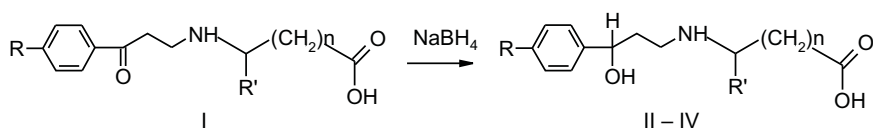
Строение синтезированных соединений II – IV доказано методами ИК-спектроскопии, ЯМР ¹H спектроскопии, чистота подтверждена ТСХ и элементным анализом.

В ИК-спектрах соединений II – IV отсутствует полоса поглощения кетонного карбонила C=O и наблюдается полоса поглощения гидроксильной группы при 3375 – 3200 см⁻¹.

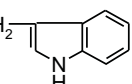
Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры снимали на спектрофотометре “FT-IR NEXUS”. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе “Mercury 300 Varian”, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках “Silufol UV-254” в системе 1-бутанол — этанол — уксусная кислота — вода (8:2:1:3), проявление пятен осуществляли 0,5 % спиртовым раствором нингидрина. Температуры плавления определяли на приборе “Voetius”. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

N-[3-(4-Замещенные фенил)-3-гидроксипропил]валины (IIa – г), -триптофаны (IIIa – д) и 3-{[3-гидрокси-3-(4-замещенные фенил)пропил]амино}-3-



II: n = 0 ; R' = CH(CH₃)₂ ; R = C₂H₅O (а), C₃H₇O (б), C₄H₉O (в), *i*-C₅H₁₁O (г)

III: n = 0 ;  ; R = CH₃O (а), C₂H₅O (б), C₃H₇O (в), *i*-C₅H₁₁O (г), Cl (д)

IV: n = 1 ; R' = C₆H₅ ; R = H (а), CH₃O (б), C₂H₅O (в), C₃H₇O (г), *i*-C₃H₇O (д)

фенилпропановые кислоты (IVa – д) (общая методика). К суспензии 0,005 моль аминокетона I в 10 – 12 мл воды или смеси этанол — вода (1:1) при перемешивании медленно прибавляют по каплям раствор 0,6 г (0,0158 моль) боргидрида натрия и 0,7 г (0,0051 моль) карбоната калия в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 6 – 7 ч, оставляют на ночь. Подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1) до нейтральной реакции (рН 7), выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси этанол — вода.

N-[3-(4-Этоксифенил)-3-гидроксипропил]валин (IIa). Выход 82 %, т. пл. 253 – 257 °С; R_f 0,67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350 (О-Н); 3080 – 3070 (NH_2^+); 1580 [$\text{COO}^-(\text{as})$]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 0,97 (д, 3H, J 6,9, CH_3); 1,05 (д, 2,1H, J 6,9) и 1,06 (д, 0,9H, J 6,9, CH_3); 1,33 (т, 3H, J 7,0, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1,94 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,18 – 2,29 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,04 (т, 0,6H) и 3,05 (т, 1,4H, J 7,3, NCH_2); 3,72 (д, 1H, J 4,00, NHCH); 3,95 (к, 2H, J 7,0, OCH_2CH_3); 4,62 (т, 0,3H) и 4,64 (т, 0,7H, J 6,1, OCH); 6,77 (м, 2H) и 7,19 (м, 2H, C_6H_4). Смесь 2 диастереомеров (70:30). $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$.

N-[3-(4-Пропоксифенил)-3-гидроксипропил]валин (IIб). Выход 88 %, т. пл. 228 – 230 °С; R_f 0,70. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3176,13 (О-Н); 3070 (NH_2^+); 1583,89 [$\text{COO}^-(\text{as})$]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 0,95 и 0,95 [д, 3H и 3H, J 6, 8, (CH_3) $_2\text{CH}$]; 1,03 [т, 3H, J 7, 3, $\text{CH}_3(\text{Pr})$]; 1,71 – 1,83 (м, 4H, CH_2CH_3 и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1,99 [м, 1H, $\text{CH}(i\text{-Pr})$]; 2,63 (дт, 1H, J_1 11,9, J_2 6,9, NCH_2); 2,83 – 2,92 (м, 2H, CH_2NCH); 3,40 (ш, 3H, NH, OH и COOH); 3,89 (т, 2H, J 6,5, OCH_2); 4,63 (т, 1H, J 6,3, OCH); 6,78 и 7,20 (м, 2H и 2H, C_6H_4). $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$.

Таблица 1

Противовоспалительная и анальгетическая активность соединений II – IV на моделях острого экссудативного и пролиферативного воспаления у крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Подавление воспаления, %		Подавление боли, %
		острое (однократное введение)	хроническое (4-кратное введение)	острое (однократное введение)
IIб	25	35,5*	50,8*	32,1*
IIв	25	36,3*	50*	30,5*
IIIa	25	18,4	–	4,6
IIIб	25	15,5	–	5,3
IIIв	25	14,5	–	7,5
IIIг	25	30,5*	46,4*	30,5*
IIIд	25	30*	38,7*	30*
IVa	25	31,3*	33,7*	36,1*
IVб	25	23,7*	32,6*	33,5*
IVв	25	9,6	–	11,3
IVг	25	33,9*	35,7*	30,2*
IVд	25	35*	33,8*	
Вольтарен	10	65,7*		29,2*
Индометацин	3		60,5*	65,5*

* $p < 0,05$ (по сравнению с контролем). Исследуемые активные соединения статистически значимо отличаются от препаратов сравнения.

N-[3-(4-Бутоксифенил)-3-гидроксипропил]валин (IIв). Выход 82 %, т. пл. 219 – 222 °С; R_f 0,70. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350 (О-Н); 3080 – 3070 (NH_2^+); 1580 [$\text{COO}^-(\text{as})$]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 0,94 [т, 3H, J 7, 3, $\text{CH}_3(\text{Bu})$]; 0,99 (д, 3H, J 6,9, CH_3); 1,07 (д, 2,1H, J 6,9) и 1,08 (д, 0,9 H, J 6,9, CH_3); 1,45 (м, 2H, CH_2CH_3); 1,70 (м, 2H, OCH_2CH_2); 1,90 – 2,00 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,20 – 2,32 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,06 (т, 2H, J 7,2, NCH_2); 3,73 (д, 1H, J 4,0, NHCH); 3,88 (т, 2H, J 6,4, OCH_2); 4,63 (т, 0,3H, J 6,9) и 4,65 (т, 0,7H, J 6,9, OCH); 6,77 (м, 2H) и 7,19 (м, 2H, C_6H_4). Смесь 2 диастереомеров (70:30). Сигналы от NH, OH и COOH не проявляются из-за обмена с CF_3COOD . $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$.

N-[3-(4-Изоамилоксифенил)-3-гидроксипропил]валин (IIIг). Выход 82 %, т. пл. 191 – 193 °С; R_f 0,66. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350 (О-Н); 3080 – 3070 (NH_2^+); 1580 [$\text{COO}^-(\text{as})$]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 0,87 [д, 6H, J 6,6, CH_3 (*изо-амил*)]; 0,98 (д, 3H, J 6,9, CH_3CHCH); 1,03 и 1,04 (д, 1,8H и 1,2H, J 6,9, CH_3CHCH); 1,57 [к, 2H, J 6,6, CH_2 (*изо-амил*)]; 1,74 [м, 1H, CH (*изо-амил*)]; 1,97 – 2,04 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,20 – 2,33 (м, 1H, NCHCHCH_3); 3,01 – 3,24 (м, 2H, NCH_2); 3,57 и 3,58 (д, 0,6H и 0,4H, J 4,3 и 3,9, NCH); 3,87 (т, 2H, J 6,6, OCH_2); 4,78 (т, 1H, J 6,0, OCH); 6,75 (м, 2H, C_6H_4); 7,14 и 7,16 (м, 0,8H и 1,2H, C_6H_4). Смесь 2 диастереомеров (60:40). $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4$.

N-[3-(4-Метоксифенил)-3-гидроксипропил]триптофан (IIIa). Выход 86 %, т. пл. 199 – 202 °С. R_f 0,60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3460 (индол), 3255 (ОН). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 3,73 (с, 3H, CH_3O); 1,91 (м, 2H, NCH_2CH_2); 3,08 (м, 2H, NCH_2); 3,39 (м, 2H, CH_2CH); 3,73 и 3,74 (с, 3H, CH_3O); 4,16 (т, 1H, J 5,7, NCH); 4,59 и 4,61 (т, 0,5H и 0,5H, J 6,2, OCH); 6,73 – 6,81 (м, 2H), 6,94 – 7,12 (м, 3H), 7,17 (м, 1H), 7,33 (м, 1H) и 7,52 (м, 1H, C_6H_4); 7,20 и 7,21 (с, 0,5H и 0,5H, $\text{NCH}=\text{}$). Смесь 2 диастереомеров (~ 50:50). $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$.

N-[3-(4-Этоксифенил)-3-гидроксипропил]триптофан (IIIб). Выход 91 %, т. пл. 225 – 229 °С. R_f 0,70. ИК-спектр, ν , см^{-1} . 3465 (индол), 3430, 3255 (ОН). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 1,36 (т, 3H, J 7,0, CH_3); 1,91 (м, 2H, NCH_2CH_2); 3,08 (м, 2H, NCH_2); 3,38 и 3,39 (д, 1H и 1H, J 5,7, CH_2CHN); 3,96 и 3,97 (к, 1H и 1H, J 7,0, OCH_2); 4,16 (т, 1H, J 5,7, NCH); 4,58 и 4,60 (т, 0,5H и 0,5H, J 6,3, OCH);

Таблица 2

Антикоразоловая активность и миорелаксация соединений IVб, в, г и пуфемиды

Соединение	Антагонизм с коразолом, ЭД ₅₀ , мг/кг*	Миорелаксация, ТД ₅₀ , мг/кг
IVб	152 (104,8 – 220,4)	> 200
IVв	185 (123,1 – 277,5)	> 200
IVг	120 (85,7 – 168)	> 200
Пуфемид	86 (63,7 – 116,1)	720 (588 – 883)

* Соединения IVб и IVв статистически значимо уступают пуфемиду, а соединение IVг — не значимо ($p = 0,05$).

6,71 – 6,79 (м, 2Н), 6,94 – 7,11 (м, 3Н), 7,16 (м, 1Н), 7,34 (м, 1Н) и 7,52 (м, 1Н, C₆H₄); 7,20 и 7,22 (с, 0,5Н и 0,5Н, NCH=). C₂₂H₂₆N₂O₄.

N-[3-(4-Пропоксифенил)-3-гидроксипропил]триптофан (IIIв). Выход 85 %, т. пл. 215 – 218 °С. R_f 0,56. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3465 (индол), 3255 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1,03 (т, 3Н, J 7,4, CH₃); 1,76 (м, 2Н, CH₂CH₃); 1,79 (м, 2Н, NCH₂CH₂); 2,74 и 2,96 (м, 1Н и 1Н, NHCH₂); 3,15 и 3,34 (м, 1Н и 1Н, NCHCH₂); 3,54 (м, 1Н, NCHCH₂); 3,83 и 3,85 (т, 0,7Н и 1,3Н, J 6,5, OCH₂); 4,00 (ш, 3Н, NH, OH и COOH); 4,54 и 4,61 (дд, 0,65Н и 0,35Н, J₁ 7,4, J₂ 4,8, OCH); 6,65 и 6,71 (м, 0,7Н и 1,3Н, C₆H₄O); 6,92 – 7,11 (м, 4Н, H_{аром}); 7,23 и 7,24 (д, 0,65Н и 0,35Н, J 2,1, NCH=); 7,32 и 7,34 (д, 0,65Н и 0,35Н, J 7,9, C₆H₄); 7,59 и 7,60 (д, 0,65Н и 0,35Н, J 7,7, C₆H₄); 10,73 и 10,76 (д, 0,65Н и 0,35Н, J 2,1, NCH=). Смесь 2 диастереомеров (~65:35). C₂₃H₂₈N₂O₄.

N-{3-Гидрокси-3-[4-(3-метилбутоксифенил)пропил]триптофан (IIIг). Выход 85 %, т. пл. 215 – 218 °С. R_f 0,53. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3409 (индол), 3320 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 0,97 и 0,98 [д, 3,6Н и 2,4Н, J 6,6, (CH₃)₂]; 1,62 (к, 2Н, J 6,6, OCH₂CH₂CH); 1,68 – 1,80 (м, 2Н, NCH₂CH₂); 1,81 [н, 1Н, CH(CH₃)₂]; 2,75 (м, 1Н), 2,97 (м, 1Н), 3,16 (м, 1Н), 3,36 (м, 1Н), 3,55 (м, 1Н, NCHCH₂, NCHCH₂ и NCH₂); 3,88 и 3,90 (т, 0,8Н и 1,2Н, J 6,5, OCH₂); 4,54 и 4,61 (дд, 0,6Н и 0,4Н, J₁ 7,6, J₂ 4,7, OCH); 4,43 (3Н, ш, NH, OH и COOH); 6,63 и 6,70 (0,8Н и 1,2Н, м, C₆H₄O); 6,92 – 7,11 (м, 4Н, H_{аром}); 7,25 (д, 1Н, J 2,1, NCH=); 7,31 и 7,36 (м, 1Н, H_{аром}); 7,58 – 7,63 (м, 1Н, H_{аром}); 10,76 и 10,80 [д, 0,6Н и 0,4Н, J 2,1, NH (индол)]. Смесь 2 диастереомеров (~60:40). C₂₅H₃₂N₂O₄.

N-[3-(4-Хлорфенил)-3-гидроксипропил]триптофан (IIIд). Выход 79 %, т. пл. 216 – 225 °С. R_f 0,55. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3459 (индол), 3250, 3170 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1,80 – 2,03 (м, 2Н, NCH₂CH₂); 3,01 – 3,16 (м, 2Н, NCH₂); 3,39 (м, 2Н, CH₂); 4,16 (т, 1Н, J 5,8, NCH); 4,65 (м, 1Н, OCH); 6,93 – 7,08 (м, 2Н), 7,33 (м, 1Н) и 7,52 (м, 1Н, C₆H₄); 7,17 – 7,25 (м, 4Н, C₆H₄Cl); 7,26 (с, 1Н, NCH=). Два диастереомера (~50:50). C₂₀H₂₁ClN₂O₃.

3-[(3-Гидрокси-3-фенилпропил)амино]-3-фенилпропановая кислота (IVа). Выход 80 %, т. пл. 198 – 200 °С. R_f 0,70. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3352(ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1,84 (м, 2Н, NCH₂CH₂); 2,76 и 2,95 (м, 1Н и 1Н, NCH₂CH₂); 2,88 (дд, 1Н, J₁ 16,9, J₂ 7,2, NCHCH₂); 3,18 (дд, 1Н, J₁ 16,9, J₂ 6,8, NCHCH₂); 4,56 (дд, 1Н, J₁ 7,2, J₂ 6,8, NCH); 4,70 (дд, 1Н, J₁ 8,2, J₂ 4,2, OCH); 6,90 – 7,18, 7,21 – 7,26, 7,32 – 7,42 и 7,47 – 7,53 (м, 2Н, 3Н, 3Н и 2Н, Ar). C₁₈H₂₁NO₃.

3-{[3-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропил]амино}-3-фенилпропановая кислота (IVб). Выход 81 %, т. пл. 200 – 205 °С. R_f 0,57. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3365 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1,75 (к, 2Н, 6,4, NCH₂CH₂); 2,38 – 2,66 (м, 4Н, NCH₂ и CH₂COO); 3,75 (с, 3Н, OCH₃); 4,03 (ддд, 1Н, J₁ 9,5, J₂ 4,6, J₃ 3,3, NCH); 4,58 (дт, 1Н, J₁ 13,3, J₂ 6,3, OCH); 6,77

(м, 2Н) и 7,17 (м, 2Н, C₆H₅); 7,22 – 7,40 (м, 5Н, C₆H₅); NH, OH и COOH при δ = 3,8 м. д. в виде очень широкого сигнала. C₁₉H₂₃NO₄.

3-{[3-Гидрокси-3-(4-этоксифенил)пропил]амино}-3-фенилпропановая кислота (IVв). Выход 91 %, т. пл. 168 – 171 °С. R_f 0,60. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3350 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1,35 и 1,35 (т, 1,5Н и 1,5Н, J 7,0, CH₃); 1,79 – 1,93 (м, 2Н, NCH₂CH₂); 2,68 – 2,97 (м, 2Н, NCH₂); 2,83 – 2,93 и 3,10 – 3,19 (м, 1Н и 1Н, CH₂CH); 3,96 и 3,96 (к, 1Н, 1Н, J 7,0, OCH₂); 4,51 – 4,63 (м, 2Н, NCH и OCH); 6,72 – 6,78 (м, 2Н, C₆H₄); 7,10 – 7,16 (м, 2Н, C₆H₄); 7,35 – 7,43 (м, 3Н) и 7,47 – 7,52 (м, 2Н, C₆H₅). Смесь 2 диастереомеров (~50/50 %). C₂₀H₂₅NO₄.

3-{[3-Гидрокси-3-(4-пропоксифенил)пропил]амино}-3-фенилпропановая кислота (IVг). Выход 93 %, т. пл. 180 – 183 °С (из смеси: этанол — вода — трет-бутанол, 7,5:5:3). R_f 0,56. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3360 – 3300 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1,02 (т, 3Н, J 7,3, CH₃); 1,72 (м, 2Н, NCH₂CH₂) и 1,75 (к, 2Н, J₁ 7,3, J₂ 6,5, CH₂CH₃); 2,54 (м, 2Н, CH₂N); 2,41 (дд, 1Н, J₁ 15,8, J₂ 5,1) и 2,61 (дд, 1Н, J₁ 5,8, J₂ 9,5, CH₂CO₂H); 3,88 (т, 2Н, J 6,5, CH₂O); 4,03 и 4,04 (дд, 1Н, J₁ 9,5, J₂ 5,1); 4,53 и 4,57 (дд, 1Н, J₁ 7,0, J₂ 5,5, CH-OH); 6,77 и 6,78 (д, 2Н, J 8,7), 7,15 и 7,16 (д, 2Н, J 8,7, C₆H₄); 7,23 – 7,40 (м, 5Н, C₆H₅). C₂₁H₂₇NO₄.

3-{[3-Гидрокси-3-(4-изопропоксифенил)пропил]амино}-3-фенилпропановая кислота (IVд). Выход 89 %, т. пл. 185 – 187 °С. R_f 0,55. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3180 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1,24 (д, 6Н, J 6,0, CH₃); 1,84 (м, 2Н, NCH₂CH₂); 2,66 – 2,97 (м, 3Н) и 3,08 – 3,16 (м, 1Н, α-CH₂ и CH₂CO₂H); 4,41 – 4,62 (м, 3Н, OCH, NCH, CH-OH); 6,71 (м, 2Н) и 7,06 – 7,13 (м, 2Н, C₆H₄); 7,33 – 7,39 (м, 3Н) и 7,44 – 7,49 (м, 2Н, C₆H₅). Смесь 2 диастереомеров. C₂₁H₂₇NO₄.

Экспериментальная биологическая часть

Исследованы противовоспалительные, анальгетические, а также противосудорожные свойства соединений II – IV.

Анальгетические и противовоспалительные свойства изучены на 190 белых беспородных крысах обоего пола массой 100 – 120 г. Исследуемые вещества IIб, в, IIIа – д, IVа – д в дозах 5 и 25 мг/кг и препараты сравнения вольгарен (10 мг/кг) и индометацин (3 мг/кг) вводили перорально. В качестве растворителя использовали 1 % раствор крахмального клейстера.

Действие соединений и вольгарена на развитие острого воспалительного процесса и их анальгетические свойства изучали при отеке лапки крысы, вызванном субплантарным введением 1 % раствора каррагинина [5]. Исследуемые вещества и препарат сравнения вольгарен вводили однократно. Определяли величину отека лапки животного и повышение болевого порога (в % по отношению к контролю) через 3 ч после введения каррагинина.

Влияние соединений на хроническое пролиферативное воспаление проводили на модели «Pellet-гранулема» [5]. Действие соединений оценивали по влиянию на массу сухой гранулемы, развившейся в течение 8 дней вокруг картонки в результате ее подкожной аппликации. Изученные соединения и индометацин вводили ежедневно в последние 4 дня эксперимента.

Исследование противосудорожной активности соединений IIIa – д, IVa – д проводили на 135 белых мышах обоего пола массой 18 – 25 г на модели коразоловых клонических судорог. Вещества вводили внутрибрюшинно однократно в дозах 100, 200 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой за 45 мин. до введения коразола. Коразоловые клонические судороги получали при подкожном введении коразола в дозе 90 мг/кг [6]. Противосудорожное действие оценивали по предупреждению коразоловых клонических судорог. Для каждой дозы соединений по каждому тесту использовали по 5 животных. Контрольным животным вводили эмульгатор. Кроме того, изучено нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений в дозах 100, 200 мг/кг по тесту “вращающегося стержня” у мышей [7]. С этой целью животных помещали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, который вращался со скоростью 5 оборотов в минуту. Определяли число животных, не способных удерживаться на нем в течение 2 мин. Препаратом сравнения служил пуфемид [8]. Для определения эффективной дозы ЭД₅₀ (противосудорожный эффект у 50 % животных) и ТД₅₀ (нейротоксическая доза у 50 % животных) использовали статистический метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу [9].

Результаты и их обсуждение

Все изученные соединения в дозе 5 мг/кг не оказывали противовоспалительного и анальгетического действия.

Результаты изучения влияния соединений в дозе 25 мг/кг на острое и хроническое воспаление, а также их анальгетическое действие, приведенные в табл. 1, свидетельствуют, что производные валина (IIb и IIв) при остром воспалении проявили слабую противовоспалительную и анальгетическую активность, тогда как при хроническом воспалении наблюдалось более выраженное действие: развитие грануляционной ткани

они угнетали на 50,8 и 50 % ($p < 0,05$) соответственно, уступая, однако, индометацину.

Аминопропанола — производные DL-триптофана, содержащие низшие алкокси-радикалы (IIIa – в), оказались неактивными, в то время как соединения с заместителями изоамилокси- и хлор- (IIIг и IIIд) проявили слабую противовоспалительную и анальгетическую активность. Производные DL-β-фенил-β-аланина (IVa, б, г, д), за исключением этоксипроизводного (IVв), также оказались активными.

Результаты изучения противосудорожной активности соединений показали, что некоторые из них — производные β-фенил-β-аланина (IVб, в, г) — проявляли антагонизм с коразолом (табл. 2). Однако, как видно из таблицы, по антикоразоловой активности они уступали пуфемиду. У остальных соединений не было выявлено противосудорожной активности. Кроме того, все соединения в изученных дозах не проявляли миорелаксации.

Таким образом, среди арилалифатических аминопропанолов, содержащих фрагменты аминокислот, выявлены вещества, обладающие выраженной противовоспалительной активностью при хроническом воспалении, а также соединения, проявляющие умеренную противосудорожную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Г. Агабабян, Г. А. Геворгян, А. Е. Тумаджян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(1), 14 – 16 (2009).
2. М. Г. Малакян, Л. А. Вардеванян, Л. А. Егизарян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(8), 19 – 22 (2010).
3. А. Г. Агабабян, Г. А. Геворгян, Р. Г. Пароникян и др., *Хим. ж. Армении*, **62**(1 – 2), 170 – 175 (2009).
4. А. Г. Агабабян, Г. А. Геворгян., Л. М. Мкртчян, *Хим. ж. Армении*, **56**(1 – 2), 72 – 77 (2003).
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Р. У. Хабриев (ред.), Москва, Медицина (2005), с. 832.
6. H. G. Vogel, in: *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, H. G. Vogel (ed.), Berlin and New-York (2008), pp. 569 – 874.
7. R. D. Sofia, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 900 – 901 (1969).
8. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2007).
9. J. T. Litchfield, F. A. Wilcoxon, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **96**, 99 – 113 (1949).

Поступила 02.03.2012

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-[3-(4-SUBSTITUTED-PHENYL)-3-HYDROXYPROPYL]-VALINES AND -TRYPTOPHANS AND 3-[[3-HYDROXY-3-(4-SUBSTITUTED-PHENYL)PROPYL]AMINO]-3-PHENYLPROPIONIC ACIDS

A. G. Agababyan¹, G. A. Gevorgyan^{1*}, A. P. Avakyan¹, A. E. Tumadjyan¹, R. G. Paronikyan¹, and H. A. Panosyan²

¹ Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, Armenia;

² Molecular Structure Research Center, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, Armenia;

* e-mail: gyulgev@gmail.com

A series of N-[3-hydroxy-3-(4-substituted-phenyl)propyl]valines, -tryptophans and 3-[[3-hydroxy-3-(4-substituted-phenyl)propyl]amino]-3-phenylpropionic acids have been synthesized by sodium borohydride reduction of corresponding N-[b-(4-substituted-benzoyl)ethyl]amino acids. The results of biological tests showed that the obtained compounds possess anti-inflammatory and anticonvulsant activities.

Keywords: N-[β-(4-substituted-benzoyl)ethyl]amino acids, synthesis, NaBH₄ reduction, N-[3-hydroxy-3-(4-substituted-phenyl)propyl]amino acids, 3-[[3-hydroxy-3-(4-substituted-phenyl)propyl]amino]-3-phenylpropionic acids, anti-inflammatory and anticonvulsant activities