

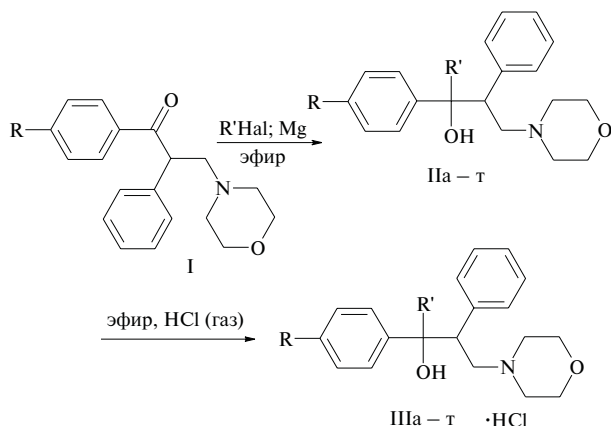
## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3-МОРФОЛИНОПРОПАНОЛОВ

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, НАН Республики Армения, Ереван

Взаимодействием  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -морфолино-4-замещенных пропиофенонов с реактивами Гриньяра в среде эфира получены 1-(4-замещенные фенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропанола (I). Изучены противовоспалительные и анальгетические (не наркотического типа) свойства гидрохлоридов соединений I. Показано, что высокой анальгетической (не наркотического типа) активностью обладают соединения с 1-изоалкил-радикалами (изопропил, изобутил и изоамил).

В продолжение работ по синтезу аминокетонов и соответствующих вторичных и третичных аминоспиртов нами получен новый ряд гидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропанола (IIIa – т) и изучены их противовоспалительные свойства [1 – 4]. Исходными соединениями для синтеза последних служили 4-замещенные  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -морфолинопропиофеноны (I), полученные реакцией аминметилирования соответствующих 4-замещенных фенилбензилкетонов с параформальдегидом и морфолином в среде этанола [1].

Взаимодействием соединений I с реактивами Гриньяра в среде эфира получены морфолинопропанола IIa – т, которые далее переведены в гидрохлориды IIIa – т.



R = H; а, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; б, R' = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; в, R' = *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; г, R' = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>;  
д, R' = *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; е, R' = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; ж, R' = *изо*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; з, R' = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>;  
и, R' = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>,

R = CH<sub>3</sub>O; к, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; л, R' = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; м, R' = *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;  
н, R' = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; о, R' = *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; п, R' = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; р, R' = *изо*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>;  
с, R' = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; т, R' = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>.

Соединения IIa – т представляют собой густые масла, а IIIa – т — белые кристаллические вещества, в ИК-спектрах которых имеется полоса поглощения ОН группы (3200 – 3400 см<sup>-1</sup>).

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H — на спектрометре “Mercury-300” в DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> (1:3). Тонкослойная хромо-

тография проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе бутанол — этанол — уксусная кислота — вода (8:2:1:3), проявитель — пары йода. Экспериментальные данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

Исходные  $\beta$ -аминокетоны получены по методике [1].

**Общая методика получения 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропанола (IIa – т).** К реактиву Гриньяра, приготовленному из 2,4 г (0,1 моль) металлического магния и 0,11 моль алкилгалогенида в 50 мл абсолютного эфира прикапывают 0,01 моль 4-замещенного фенил- $\alpha$ -фенил- $\beta$ -морфолинопропиофенона (I) в 30 мл абсолютного эфира. Содержимое колбы нагревают на водяной бане в течение 10 – 12 ч. После охлаждения медленно прикапывают 10 мл холодной воды, сливают эфирный слой, остаток дважды промывают эфиром (2 × 20 мл). Объединенные эфирные экстракты сушат над сухим карбонатом натрия. После удаления эфира получают соединения IIa – т, представляющие собой густые масла.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений III (а – т).

Соединения III	R	R'	Выход, %	T <sub>плав.</sub> , °C	R <sub>f</sub>	Брутто-формула
а	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,0	221 – 223	0,62	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>2</sub>
б	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	66,7	200 – 202	0,65	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>2</sub>
в	H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	53,3	199 – 200	0,63	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>2</sub>
г	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	86,5	190 – 192	0,65	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>2</sub>
д	H	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	83,3	204 – 206	0,64	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>2</sub>
е	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	87,5	189 – 192	0,62	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>2</sub>
ж	H	<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	75,2	224 – 226	0,63	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>2</sub>
з	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	93,7	189 – 192	0,65	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> ClNO <sub>2</sub>
и	H	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	88,3	180 – 182	0,66	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> ClNO <sub>2</sub>
к	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	86,5	233 – 235	0,64	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>3</sub>
л	CH <sub>3</sub> O	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	74,1	219 – 221	0,67	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>3</sub>
м	CH <sub>3</sub> O	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	55,6	220 – 222	0,60	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>3</sub>
н	CH <sub>3</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	89,8	225 – 226	0,61	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>3</sub>
о	CH <sub>3</sub> O	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	83,8	208 – 210	0,62	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>3</sub>
п	CH <sub>3</sub> O	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	81,0	198 – 201	0,64	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> ClNO <sub>3</sub>
р	CH <sub>3</sub> O	<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	69,4	107 – 108	0,62	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> ClNO <sub>3</sub>
с	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	94,6	186 – 189	0,63	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> ClNO <sub>3</sub>
т	CH <sub>3</sub> O	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	89,3	184 – 185	0,64	C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> ClNO <sub>3</sub>

Параметры спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений Ша – т DMSO/CCl<sub>4</sub>

Соединение Ш	NCH <sub>2</sub> , ш	OMe, с	OH, ш	HCl, ш	R'
а	3,38 (1H), 3,73 (1H)	—	5,08	11,91	0,69 (т, 7,2, CH <sub>3</sub> ), 1,97 (к, 7,2, CH <sub>2</sub> )
в	3,41 (1H), 3,68 (1H)	—	4,86	12,01	0,57 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 1,29 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 2,05 (сп, 6,6, CH)
г	3,41 (1H), 3,71 (1H)	—	5,09	11,93	0,82 (т, 7,3, CH <sub>3</sub> ), 0,78 (м, 1H) и 1,36 (м, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,25 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,91 (м, 2H, CH <sub>2</sub> COH)
д	3,42 (1H), 3,70 (1H)	—	5,15	11,78	0,61 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 0,93 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 1,48 (м, CH), 1,85 (дд, 1H, 14,4, 6,7), 1,92 (дд, 1H, 14,4, 4,9, CH <sub>2</sub> COH)
е	3,39 (1H), 3,70 (1H)	—	5,11	11,88	0,82 (т, 6,8, CH <sub>3</sub> ), 0,84 (м, 1H) и 1,39 (м, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,15 – 1,27 (м, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 1,89 (уш.т, 8,0, 2H, CH <sub>2</sub> COH)
ж	3,42 (1H), 3,71 (1H)	—	5,10	11,91	0,78 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 0,85 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 0,68 (м, 1H) и 1,30 (м, 1H, CH <sub>2</sub> CH), 1,46 (н, 6,6, CH), 1,91 (м, 2H, CH <sub>2</sub> COH)
з	3,41 (1H), 3,70 (1H)	—	5,09	11,91	0,83 (т, 6,8, CH <sub>3</sub> ), 0,79 (м, 1H) и 1,11 – 1,45 (м, 7H, 4 · CH <sub>2</sub> ), 1,89 (т, 7,8, CH <sub>2</sub> COH)
и	3,41 (1H), 3,70 (1H)	—	5,04	11,91	0,84 (т, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 0,80 (м, 1H) и 1,11 – 1,46 (м, 9H, 5 · CH <sub>2</sub> ), 1,89 (т, 8,0, CH <sub>2</sub> COH)
к	3,42 (1H), 3,72 (1H)	3,75	~4,5	11,87	0,69 (т, 7,2, CH <sub>3</sub> ), 1,84 – 1,97 (м, 2H, CH <sub>2</sub> )
л	3,42 (1H), 3,72 (1H)	3,75	~4,5	11,88	0,83 (т, 7,3, CH <sub>3</sub> ), 0,90 (м, 1H) и 1,40 (м, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,75 – 1,93 (м, 2H, CH <sub>2</sub> COH)
н	3,42 (1H), 3,72 (1H)	3,75	~4,5	11,87	0,82 (т, 7,2, CH <sub>3</sub> ), 0,82 (м, 1H) и 1,39 (м, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,25 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,84 (т, 8,0, CH <sub>2</sub> COH)
о	3,45 (1H), 3,71 (1H)	3,76	5,0	11,73	0,61 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 0,93 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 1,49 (м, CH), 1,80 (дд, 1H, 14,4, 6,5), 1,85 (дд, 1H, 14,4, 5,1, CH <sub>2</sub> COH)
п	3,42 (1H), 3,71 (1H)	3,76	4,8	11,87	0,82 (т, 6,8, CH <sub>3</sub> ), 0,82 (м, 1H) и 1,39 (м, 1H, CH <sub>2</sub> ), 1,10 – 1,29 (м, 4H, 2 · CH <sub>2</sub> ), 1,83 (уш.т, 8,1, CH <sub>2</sub> COH)
р	3,42 (1H), 3,72 (1H)	3,76	~4,5	11,85	0,78 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 0,85 (д, 6,6, CH <sub>3</sub> ), 0,68 (м, 1H) и 1,30 (м, 1H, CH <sub>2</sub> ), 1,45 (м, 1H, CH), 1,84 (уш.т, 8,2, 2H, CH <sub>2</sub> COH)
с	3,39 (1H), 3,70 (1H)	3,76	5,03	11,85	0,84 (т, 6,8, CH <sub>3</sub> ), 0,79 (м, 1H) и 1,39 (м, 1H, CH <sub>2</sub> ), 1,11 – 1,30 (м, 6H, 3 · CH <sub>2</sub> ), 1,82 (уш.т, 7,9, CH <sub>2</sub> COH)
т	3,39 (1H), 3,71 (1H)	3,76	5,05	11,85	0,85 (т, 6,7, CH <sub>3</sub> ), 0,85 (м, 1H) и 1,39 (м, 1H, CH <sub>2</sub> ), 1,10 – 1,30 (м, 8H, 4 · CH <sub>2</sub> ), 1,82 (м, CH <sub>2</sub> COH)

**Гидрохлориды 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропанолов Па – т (Ша – т).** К эфирному раствору аминопропанолов Па – т медленно

прикапывают эфирный раствор хлористого водорода. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного ацетона. Константы гидрохлоридов аминопропанолов Ша – т приведены в табл. 1, 2.

Таблица 3  
Анальгетическая активность соединений Ша – т на модели каррагенинового воспаления у крыс\*

Соединения	% повышения порога болевой реакции	P
Ша	16,1	< 0,5
Шб	20	< 0,25
Шв	37,5	< 0,05
Шг	18,4	= 0,25
Шд	36,7	= 0,05
Ше	18,4	= 0,25
Шж	37,5	< 0,05
Шз	11,8	= 0,25
Ши	16,1	< 0,5
Шк	12,3	> 0,5
Шл	27,4	< 0,05
Шм	46,3	= 0,002
Шн	27,4	< 0,05
Шо	48,2	= 0,002
Шп	28,6	= 0,02
Шр	51,2	= 0,002
Шс	26,2	< 0,05
Шт	25	< 0,05
Вольтарен	64,3	= 0,001

\* Доза 25 мг/кг перорально

Сигналы от морфолиновой группы проявляются тремя широкими сигналами: 2,63 (1H) и 2,95 – 3,10 (3H) — N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 3,75 – 4,05 (4H) — O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Сигнал протона при хиральном атоме углерода наблюдается при ~ 4,0 м.д. В соединениях Шк – т NCH<sub>2</sub> проявляется двумя широкими дублетами с J ~ 12,0. В соединения Ша – и две фенильные группы имеют мультиплетные сигналы при 6,86 (2H), 6,97 (2H), 7,10 – 7,17 (6H), а в соединениях Шк – т — 6,66 (д, 2H) и 6,88 (д, 2H, 9,0; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6,85 – 6,90 (м, 2H) и 7,15 – 7,19 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Экспериментальная фармакологическая часть

Изучение противовоспалительных и анальгетических свойств проводили одновременно на модели острого экссудативного воспаления, вызываемого субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенина у крыс [5]. Противовоспалительную активность оценивали по степени уменьшения отека, а анальгетическое действие — по степени повышения порога болевой чувствительности.

Действие соединений при пероральном введении в дозах 10 и 25 мг/кг определяли через 3 ч после введе-

ния каррагинина. В качестве препарата сравнения использовали вольтарен в дозе 10 мг/кг.

Изучение противовоспалительного действия соединений в дозе 25 мг/кг и препарата сравнения индометацина в дозе 3 мг/кг на субхроническое пролиферативное воспаление проводили на модели Pellet-гранулема [6]. Действие соединений определяли по влиянию на массу сухой гранулемы, развившейся в течение 8 дней вокруг подкожно введенной картонки. Исследуемые соединения вводили в последние 4 дня. Препаратом сравнения служил индометацин в дозе 3 мг/кг.

Опыты проведены на 230 белых беспородных крысах обоего пола массой 100 – 120 г.

Опыты показали, что все соединения в дозе 10 мг/кг противовоспалительной и анальгетической активностью не обладают.

Как видно из табл. 3, при остром каррагининовом воспалении соединения Шв, Шд и Шж в дозе 25 мг/кг

проявляют более слабую анальгетическую активность по сравнению с вольтареном.

Соединения Шм, Шо и Шр, в отличие от индометацина, не влияют на развитие гранулемы при хроническом воспалении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Г. А. Геворгян, М. З. Пахлеванян, *Арм. хим. журн.*, **10**, 333 – 337 (1971).
2. Н. К. Гаспарян, Г. А. Геворгян, А. У. Исаханян и др., *Арм. хим. журн.*, 1 – 2, 78 – 84 (2003).
3. Г. А. Геворгян, А. Г. Агабабян, С. А. Габриелян и др., сб. “*Взаимосвязь химическая структура — биологическая активность*”, “Апага”, Ереван (1998), сс. 187 – 198.
4. Н. К. Гаспарян, Г. А. Геворгян, А. У. Исаханян, Г. А. Паносян, *Хим. ж. Армении*, **56**(3), 58 – 63 (2003).
5. Н. А. Апоян, *Биол. журн. Армении*, **35**(6), 516 – 518 (1983).
6. К. Meier, W. Schulter, *Experimentia*, **6**, 469 – 470 (1950).

Поступила 02.11.04

## SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF DIARYL-SUBSTITUTED MORPHOLINOPROPANOLS

N. K. Gasparyan, G. A. Gevorgyan, R. G. Paronikyan, A. E. Tumadzhyan, H. A. Panosyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, Armenia

1-(4-Substituted phenyl)-1-alkyl-2-phenyl-3-morpholinopropanols have been synthesized via the interaction of 4-substituted  $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -morpholinoprophenones with Grignard reagents in ether. The antiinflammatory and analgesic (non-narcotic) properties of the synthesized compounds have been evaluated. The aminopropanols tested exhibit analgesic (non-narcotic) activity, compounds with 1-isoalkyl (isopropyl, isobutyl, isoamyl) radicals showing the maximum effect.