

Н. К. Гаспарян, Р. Г. Пароникян, А. Е. Тумаджян, А. А. Татевосян,  
Г. А. Паносян, Г. А. Геворгян

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ 1-(4-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)-1-АЛКИЛ(АРИЛ)-3-ПИПЕРИДИНОПРОПАНОЛОВ

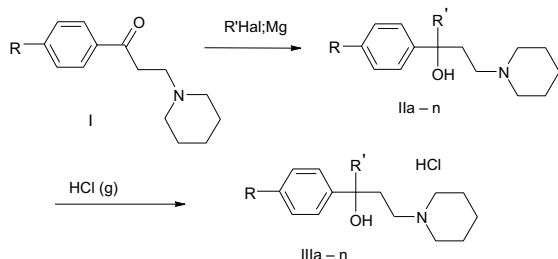
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, НАН РА, Ереван, Армения

Аминометилированием замещенных ацетофенонов с параформальдегидом и гидрохлоридом пиперидина получены 4-замещенные β-пиперидинопропиофеноны. Взаимодействием соединений I с реактивами Гриньяра в среде эфира получены 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил(арил)-3-пиперидинопропанола. Проведено изучение противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей, центральной *m*-холиноблокирующей и периферической *n*-холиноблокирующей активности гидрохлоридов 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил(арил)-3-пиперидинопропанола. Показано, что изученные соединения проявляют выраженную центральную *m*-холиноблокирующую и периферическую *n*-холиноблокирующую активность. Противовоспалительной активностью обладает только гидрохлорид 1-(4-метоксифенил)-1-циклогексил-3-пиперидинопропанола.

**Ключевые слова:** β-пиперидинопропиофеноны, реакция аминотетирования, 3-пиперидинопропанола, противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая, центральная *m*-холиноблокирующая и периферическая *n*-холиноблокирующая активность.

В продолжение работ по синтезу аминокетонных и соответствующих вторичных и третичных аминокетонных спиртов, нами получен новый ряд третичных пиперидинопропанола (IIIa – п) и изучены их противовоспалительные и холиноблокирующие свойства [1 – 3]. Исходными соединениями для синтеза последних служили замещенные β-пиперидинопропиофеноны (I), полученные реакцией аминотетирования соответствующих замещенных ацетофенонов с параформальдегидом и гидрохлоридом пиперидина в среде этанола или диоксана [1].

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



R = H; а, R' = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; б, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
R = CH<sub>3</sub>O; в, R' = *iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; г, R' = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; д, R' = *iso*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; е, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
ж, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; з, R' = циклогексил;  
R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O; и, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; к, R' = *n*-толил; л, R' = циклогексил;  
R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O; м, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; н, R = *m*-толил; о, R' = *o*-анизил; п, R' = циклогексил.

Соединения IIa – п представляют собой густые масла, в ИК-спектрах которых имеется полоса поглощения OH 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>. Тонкослойная хроматография 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 β-аминокетоны** получены по методике [1].

**Общая методика получения 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил(арил)-3-пиперидинопропанола (II).** К реактиву Гриньяра, приготовленному из 2,4 г (0,1 моль) металлического магния, 0,11 моль алкил(арил)галогенида в 50 мл абсолютного эфира прикапывают 0,01 моль 4-замещенного фенил β-пиперидинопропиофенона (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 – п, представляющие собой густые масла.

**Гидрохлориды 1-(4-замещенных фенил)-1-алкил(арил)-3-пиперидинопропанола (IIIa – п).** К эфирному раствору аминокетонных IIa – п медленно прикапывают эфирный раствор хлористого водорода. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного ацетона. Константы гидрохлоридов аминокетонных IIIa – п приведены в табл. 1.

**Гидрохлорид 1-фенил-1-гексил-3-пиперидинопропанола (IIIa).**

ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 0,84 (3H, т, J 6,8, CH<sub>3</sub>); 0,89 (1H, м); 1,13 – 1,56 (8H, м); 1,65 – 2,18 (7H, м); 2,31 (2H, ш); 2,43 – 2,87 (4H, м); 3,31 (2H, ш); 4,80 (1H, ш, OH); 7,15 (1H, м, м, J<sub>1</sub> 7,2, J<sub>2</sub> 1,3, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,28 (2H, т, J 7,9, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,38 (2H, м, 2-, 6-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,50 (1H, ш, HCl). ЯМР <sup>13</sup>C: 22,011; 22,504; 28,960; 31,128; 35,188; 38,950; 40,058; 43,488; 51,974; 52,64; 74,00; 124,939; 125,465; 127,277; 145,20.

**Гидрохлорид 1-(4-этоксифенил)-1-(*n*-толил)-3-пиперидинопропанола (III к).**

ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 1,37 (3H, т, J 7,0, CH<sub>3</sub>); 1,45 (1H, м); 1,71 – 1,84 (3H, м); 2,02 – 2,19 (2H, м); 2,30 (3H, с,

## Характеристики соединений III (а – п).

Соединение III	R	R'	Выход, %	$T_{\text{плав.}}$ , °C	$R_f$	Брутто-формула
а	H	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	85,3	223 – 225	0,65	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> NOCl
б	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	76,4	243 – 245	0,64	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> NOCl
в	CH <sub>3</sub> O	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	83,3	221 – 223	0,65	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>2</sub>
г	CH <sub>3</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	86,7	194 – 196	0,66	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>2</sub>
д	CH <sub>3</sub> O	<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	90,3	191 – 193	0,66	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>2</sub>
е	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78,5	211 – 213	0,63	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>2</sub>
ж	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	83,7	220 – 222	0,63	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>2</sub>
з	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	78,6	245 – 246	0,68	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>2</sub>
и	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	79,3	227 – 230	0,64	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>2</sub>
к	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73,6	218 – 220	0,65	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>2</sub>
л	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	80,2	248 – 250	0,67	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> ClNO <sub>2</sub>
м	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82,7	226 – 227	0,60	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>2</sub>
н	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	<i>м</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66,7	197 – 199	0,61	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>2</sub>
о	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	<i>о</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77,1	162 – 165	0,62	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>3</sub>
п	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	70,6	176 – 179	0,64	C <sub>23</sub> H <sub>38</sub> ClNO <sub>2</sub>

Таблица 2  
Противовоспалительная и анальгетическая активность соединений IIIа, б, д – з, к, м – п в дозе 25 мг/кг

Соединение	% подавления воспаления при введении				% повышения порога болевой реакции на введение	
	каррагенина	<i>P</i>	картона	<i>P</i>	каррагенина	<i>P</i>
IIIа	16	= 0,25			5,2	> 0,5
IIIб	17,2	< 0,25			6,1	> 0,5
IIIд	31,6	< 0,01	19,4	> 0,05	9,3	> 0,5
IIIе	24,8	< 0,05			11,2	> 0,5
IIIж	26	< 0,05			14,2	> 0,5
IIIз	50,8	< 0,001	53,0	< 0,001	20,3	= 0,25
IIIк	18,1	> 0,25			16,7	< 0,5
IIIм	31,8	< 0,02	25,8	> 0,05	11,8	> 0,5
IIIн	20,4	> 0,05			5,5	> 0,5
IIIо	29	= 0,02			15,6	> 0,5
IIIп	15,3	= 0,25			4,5	> 0,5
Вольтарен	65,7	< 0,001	–	–	63,5	< 0,001
Индометацин	–	–	64,3	< 0,001	–	–

CH<sub>3</sub>); 2,68 – 2,94 (6H, м); 3,35 – 3,43 (2H, м); 5,37 (1H, ш, OH); 3,98 (2H, к, J 7,0, CH<sub>2</sub>O); 6,75 (2H, д, J 8,8, 3-, 5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O); 7,05 (2H, д, J 8,2, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,32 (2H, д, J 8,2, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,33 (2H, д, J 8,8, 2-, 6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O); 11,60 (1H, ш, HCl).

ЯМР <sup>13</sup>C: 14,415; 20,393; 21,396; 21,954; 52,022; 53,058; 62,409; 74,818 (95,510 CCl<sub>4</sub>) 113,226; 125,344; 126,541; 128,005; 134,735; 138,934; 144,103; 156,827.

Гидрохлорид 1-(4-пропоксифенил)-1-(*о*-анизил)-3-пиперидинопропанола (IIIо).

ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 1,04 (3H, т, J 7,3, CH<sub>3</sub>); 1,43 (1H, ш); 1,77 (2H, ск, J 7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,77 (3H, ш); 2,15 (2H, ш); 2,64 – 2,79 (4H, м); 2,92 – 3,13 (2H, м); 3,41 (2H, ш); 3,64 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3,87 (2H, т, J 6,5, OCH<sub>2</sub>); 5,22 (1H, ш, OH); 6,72 (2H, д, J 8,8, 3-, 5-H<sub>Ar</sub>); 6,82 (1H, д, J 8,2; 3-H<sub>Ar</sub>); 6,96 (1H, т, J 7,4; 5-H<sub>Ar</sub>); 7,20 (1H, тд, J<sub>1</sub> 7,7; J<sub>2</sub> 1,7, 4-H<sub>Ar</sub>); 7,26 (2H, д, J 8,8, 2-, 6-H<sub>Ar</sub>); 7,70 (1H, дд, J<sub>1</sub> 7,7, J<sub>2</sub> 1,7, 6-H<sub>Ar</sub>); 11,86 (1H, ш, HCl).

## Гидрохлорид 1-(4-пропоксифенил)-1-(циклогексил)-3-пиперидинопропанола (IIIп).

ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J, Гц: 1,05 (3H, т, J 7,4, CH<sub>3</sub>); 1,77 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,89 (2H, т, J 6,4, OCH<sub>2</sub>); 6,77 (2H, д, J 8,7, 3-, 5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,25 (2H, д, J 8,7, 2-, 6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 11,29 (1H, ш, HCl); ЯМР <sup>13</sup>C: 0,8 – 1,23; 1,36 – 1,51; 1,54 – 1,94; 2,00 – 2,16; 2,39 – 2,54; 2,60 – 2,78; 2,94 и 3,37 (остальные протоны в виде мультиплетов).

## Экспериментальная фармакологическая часть

Исследовано противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее и холиноблокирующее действие соединений IIIа – п.

Изучение противовоспалительных и анальгетических свойств соединений в дозах 10 и 25 мг/кг и препарата сравнения вольтарена в дозе 10 мг/кг при пероральном введении проводили на модели острого экссудативного воспаления у крыс, вызываемого субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенина [4]. Противовоспалительное (уменьшение величины отека лапки животного в %) и анальгетическое (повышение болевого порога) действие соединений определяли через 3 ч после введения каррагенина.

Влияние соединений на развитие пролиферативного воспаления изучали на модели ватной гранулемы [5]. Действие соединений определяли по изменению сухой массы гранулемы, развившейся в течение 8 дней вокруг подкожного введения картонки. Исследуемые соединения вводили перорально в последние 4 дня и их противовоспалительную активность сравнивали с таковой индометацина в дозе 3 мг/кг.

Изучение жаропонижающих свойств соединений в дозе 25 мг/кг проводили на модели дрожжевой лихорадки [6]. Повышение температуры тела вызывали подкожным введением 1 мл 20 % дрожжевой массы в спинку животного. Через 18 ч на фоне лихорадки вводили испытуемые вещества. Изменение температуры тела животных регистрировали до применения вещества и далее ежечасно в течение 4 ч.

Каждая доза соединений и эталонного препарата в каждой серии опытов испытывалась на 6 животных. Всего использовано 306 животных, из них 156 крыс — на

Таблица 3  
Центральное *m*-холиноблокирующее действие соединений III а, в, г, д, е, з

Соединение	ЭД <sub>50</sub> соединений по антагонизму с ареколином, мг/кг	МПД соединений, мг/кг
IIIа	43 (27,74 – 66,65)	100
IIIв	62 (44,5 – 80,3)	75
IIIг	21 (13,54 – 32,55)	100
IIIд	40 (18,36 – 62,84)	100
IIIе	5 (2,56 – 9,75)	50
IIIз	42 (27,0 – 65,1)	75
Циклодол	9 (4,09 – 19,8)	75

модели каррагенинового отека и анальгезии, 78 крыс — на модели хронического воспаления и 72 крысы — на модели дрожжевой лихорадки.

Центральную *m*-холиноблокирующую активность соединений изучали на белых беспородных мышцах массой 18 – 22 г на модели ареколинового тремора [7]. Ареколин вводили подкожно в дозе 15 мг/кг. Соединения вводили внутривентриально в дозах 3, 5, 10, 15, 25, 50, 75 и 100 мг/кг в виде водного раствора за 30 мин до введения анализатора. Изучены также максимально переносимые дозы соединений (МПД). Для активных соединений и препарата сравнения циклодола вычисляли средние эффективные дозы (ЭД<sub>50</sub>) по методу Литчфильда и Уилкоксона [8]. Каждая доза соединений изучена на 6 мышцах. С каждым соединением поставлено 10 опытов.

Периферическое *n*-холиноблокирующее действие соединений в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  до  $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл изучали на прямой мышце живота лягушки [9]. С каждым соединением поставлено 6 опытов. Ацетилхолин использовали в концентрациях от  $5 \cdot 10^{-7}$  до  $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл. Определяли среднюю эффективную концентрацию соединений, расслабляющую ацетилхолиновую контрактуру на 50 % с помощью метода Стьюдента — Фишера [8]. Препаратом сравнения служил циклодол.

Эксперименты показали, что соединения IIIа, б, д – з, к, м – п в дозе 10 мг/кг противовоспалительной и анальгетической активностью не обладают. Некоторые из испытуемых соединений в дозе 25 мг/кг оказывают слабое противовоспалительное действие, за исключением соединения IIIз, которое достоверно подавляет каррагениновый отек (табл. 2). Ни одно из испытуемых соединений в дозе 25 мг/кг, в отличие от вольтарена, не проявляет анальгетического действия.

На модели хронического воспаления из изученных соединений только соединение IIIз задерживает развитие фиброзно-грануляционной ткани (табл. 2).

Таблица 4  
Периферическая *n*-холиноблокирующая активность соединений IIIа – о

Соединение	Концентрация, расслабляющая ацетилхолиновую контрактуру на 50 %, г/мл
IIIа	$5,4 \cdot 10^{-6}$ ( $2,6 \cdot 10^{-6}$ – $8,2 \cdot 10^{-6}$ )
IIIб	$6,2 \cdot 10^{-6}$ ( $2,4 \cdot 10^{-6}$ – $10,0 \cdot 10^{-6}$ )
IIIг	$2,9 \cdot 10^{-6}$ ( $0,4 \cdot 10^{-6}$ – $5,4 \cdot 10^{-6}$ )
IIIд	$5,7 \cdot 10^{-6}$ ( $2,0 \cdot 10^{-6}$ – $9,4 \cdot 10^{-6}$ )
IIIе	$5,8 \cdot 10^{-6}$ ( $1,9 \cdot 10^{-6}$ – $9,7 \cdot 10^{-6}$ )
IIIж	$3,5 \cdot 10^{-6}$ ( $0,7 \cdot 10^{-6}$ – $6,3 \cdot 10^{-6}$ )
IIIз	$4,1 \cdot 10^{-6}$ ( $1,4 \cdot 10^{-6}$ – $6,8 \cdot 10^{-6}$ )
IIIи	$2,2 \cdot 10^{-6}$ ( $0,4 \cdot 10^{-6}$ – $4,0 \cdot 10^{-6}$ )
IIIк	$4,3 \cdot 10^{-6}$ ( $1,0 \cdot 10^{-6}$ – $7,6 \cdot 10^{-6}$ )
IIIл	$8,0 \cdot 10^{-6}$ ( $4 \cdot 10^{-6}$ – $12 \cdot 10^{-6}$ )
IIIм	$3,5 \cdot 10^{-6}$ ( $0,7 \cdot 10^{-6}$ – $6,2 \cdot 10^{-6}$ )
IIIн	$5,7 \cdot 10^{-5}$ ( $2,6 \cdot 10^{-5}$ – $8,8 \cdot 10^{-5}$ )
IIIо	$5,7 \cdot 10^{-6}$ ( $3,3 \cdot 10^{-6}$ – $8,1 \cdot 10^{-6}$ )
Циклодол	$1,9 \cdot 10^{-5}$ ( $0,1 \cdot 10^{-5}$ – $3,7 \cdot 10^{-5}$ )

Исследованные соединения в дозе 25 мг/кг жаропонижающими свойствами не обладают.

Как видно из табл. 3, некоторые из изученных соединений проявляют в различной степени центральную *m*-холиноблокирующую активность. Кроме того, большинство изученных соединений обладает также и периферической *n*-холиноблокирующей активностью (табл. 4).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Г. А. Геворгян, М. З. Пахлеванян, О. Л. Мнджоян и др., *Арм. хим. журн.*, **10**, 333 – 337 (1971).
2. Н. К. Гаспарян, Г. А. Геворгян, А. У. Исакханиян, Г. А. Паносян, *Арм. хим. журн.*, **1 – 2**, 78 – 84 (2003).
3. Г. А. Геворгян, А. Г. Агабабян, С. А. Габриелян и др., в сб. “Взаимосвязь химическая структура — биологическая активность”, Апага, Ереван (1998), сс. 187 – 198.
4. Н. А. Апоян, *Биол. журн. Армении*, **35**(6), 516 – 518 (1983).
5. К. Meier, W. Schuller, et. al., *Experientia*, **6**, 469 – 474 (1950).
6. *Методы экспериментальной химиотерапии*, Г. Н. Першин (ред.), Москва (1959), сс. 467 – 468.
7. Н. В. Голяковский, *Фармакол. токсикол.*, **1**, 8 – 11 (1948).
8. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963), с. 153.
9. Д. А. Харкевич, *Руководство к практическим занятиям по фармакологии*, Медицина, Москва (1981), с. 104.

Поступила 10.04.07

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF HYDROCHLORIDES OF 1-(4-SUBSTITUTED-PHENYL)-1-ALKYL(ARYL)-3-PIPERIDINOPROPANOLS

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

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia

A series of 4-substituted *b*-piperidinopropiophenones were synthesized by aminomethylation of 4-substituted acetophenones with paraformaldehyde and piperidine hydrochloride. Then, (4-substituted-phenyl)-1-alkyl(aryl)-3-piperidinopropanols were obtained via the reactions of the corresponding 4-substituted *b*-piperidinopropiophenones with Grignard reagents in ether. The synthesized compounds showed pronounced central *m*-cholinoblocking and peripheric *n*-cholinoblocking properties. The antiinflammatory activity was observed only for hydrochloride of 1-(4-methoxyphenyl)-1-cyclohexyl-3-piperidinopropanol.

**Key words:** *b*-piperidinopropiophenones, reaction of aminomethylation, 3-piperidinopropanols, antiinflammatory, analgesic, antiphlogistic, central *m*-cholinoblocking, peripheric *n*-cholinoblocking activities.