

УДК: 547.792 + 547.8

СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ 1-(4-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)-3-{4-[2(4)-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ] ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ}-2-Н(ФЕНИЛ)ПРОПАН-1-ОНОВ

Исаханян А.У.¹, Геворгян Г.А.¹, Тумаджян А.Е.², Малакян М.Г.², Паносян Г.А.³

¹Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна

²Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА

³Центр исследования строения молекул НАН РА

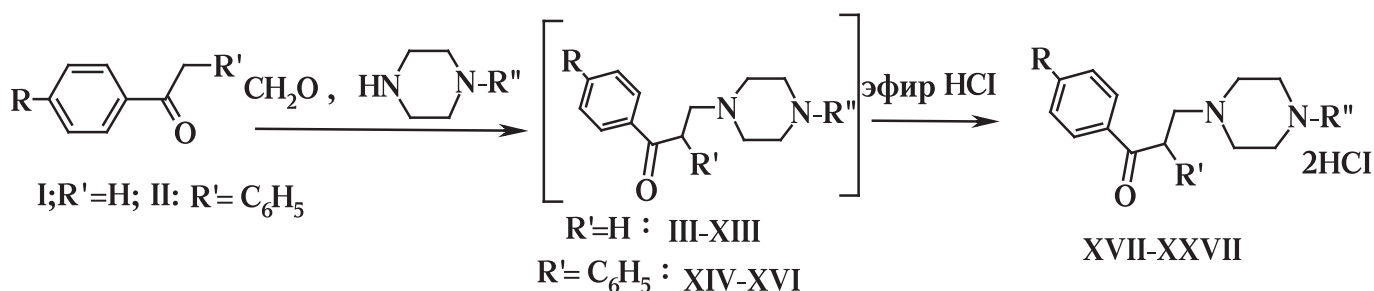
Ключевые слова: аминотилирование, β -аминокетоны, замещенный фенилпиперазин, дигидрохлориды, противовоспалительные, антиоксидантные.



Маргарита Малакян

Аминотилированием некоторых *p*-замещенных ацетофенонов и *p*-замещенных этанонов параформальдегидом и замещенными фенилпиперазинами осуществлен синтез 1-(4-замещенных фенил)-3-{4-[2(4)-замещенных фенил] пиперазин-1-ил}-2-Н(фенил)пропан-1-онов. Для проведения фармакологических испытаний получены дигидрохлориды последних. Выявлено, что β -аминокетоны обладают от слабо до умеренной выраженности антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

Известно, что гидрохлориды аминокетонов и их производных, обладают широким спектром биологического действия [1-6]. Целью данного исследования является поиск фармакологически активных соединений в ряду новых β -аминокетонов, а в частности, изучение противовоспалительной и антиоксидантной активности указанных соединений. Исходными соединениями для синтеза послужили 1-(4-замещенные фенил)этан-1-оны (I) и 1-(4-бутоксифенил)-2-фенилэтан-1-он(II), полученные реакцией Фриделя-Крафтца из хлористого ацетила или хлорангидри-



да фенилуксусной кислоты с замещенными бензолами [2-4]. Аминометилованием соединений I и II параформальдегидом и замещенными фенилпиперазинами в среде диоксана (pH 1-2) или этанола (pH 8-9) получены 1-(4-замещенные фенил)-3-[4-[2(4)-замещенные фенил]пиперазин-1-ил]-2-Н(фенил)пропан-1-оны (часть из них представляют собой густые маслообразные вещества (III-XIII), а другая часть соединений (XIV-XVI) устойчивые кристаллические вещества, воздействием которых эфирным раствором хлористого водорода получены дигидрохлориды аминокетонных (XVII-XXVII).

III-VII; XVII-XXI: R=CH₃O(III, XVII), C₃H₇O(IV, XVIII), (CH₃)₂CHO (V, XIX), CH₃)₂CHCHO (VI, XX), Br(VII, XXI); R'=H; R''=2-CH₃OC₆H₄; **VIII-X; XXII-XXIV:** R=CH₃O(VIII, XX), CH₃)₂CHO (IX, XXIII); R'=H; R''=2-FC₆H₄; **X, XI; XXIV, XXV:** R=CH₃O(X, XXIV), (CH₃)₂CHO (XI, XXV); R'=H; R''=4-FC₆H₄.

XII, XIII; XXVI, XXVII: R=C₃H₇O(XXVI), (CH₃)₂CHO (XXVII); R'=H; R''=4-COOEt; **XIV:** R=C₄H₉O; R'=C₆H₅; R''=2-CH₃OC₆H₄; **XV:** R=C₄H₉O; R'=C₆H₅; R''=2-FC₆H₄; **XVI:** R=C₄H₉O; R'=C₆H₅; R''=4-FC₆H₄.

Соединения XIV-XXVII кристаллические вещества, строение которых подтверждено методом спектроскопии ЯМР¹H и данными ИК спектроскопии. В ИК спектрах соединений XIV-XXVII наблюдается полоса поглощения карбонильной (C=O) 1655-1680 см⁻¹ и карбоксильной (COOEt) 1700-1720 см⁻¹ групп.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре NICOLET AVATAR 330 FT-IR. Спектры ЯМР¹H зарегистрированы на спектрометре Mercury VX-300 с резонансной частотой 300.08 МГц, в растворе ДМСО-d₆+CF₃COOD, внутренний стандарт – ТМС. Температура плавления полученных веществ определялась на приборе «Voetius». Индивидуальности полученных соединений подтверждались с помощью ТСХ на пластинках «Silufol-254» в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода, а также данными элементного анализа. **1-(4-Замещенные фенил)этан-1-оны(I) и 1-(4-бутоксифенил)-2-фенилэтан-1-он(II)** получены

по методу [1-4].

Дигидрохлориды 1-(4-замещенных фенил)-3-[4-[2(4)-замещенных фенил]пиперазин-1-ил]пропан-1-онов (XVII-XXVII). Смесь 0,1 моль 1-(4-замещенного фенил)этанона, 3,3 г (0,11 моль) параформальдегида, 0,11 моль гидрохлорида амина и 5-6 капель соляной кислоты (до pH 1) в среде сухого диоксана нагревали на водяной бане 8-10 ч. при температуре 85-90°C. После отгонки диоксана остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром (3×100 мл) для удаления не вступившего в реакцию кетона. К водному слою добавляли 40%-ный раствор едкого натра до pH 8-9 и экстрагировали эфиром (3×100 мл). Эфирные вытяжки сушили над сухим Na₂SO₄ и отгоняли эфир. К эфирному раствору аминокетонных (III-XVI) медленно добавляли по каплям насыщенного раствора хлористого водорода (до pH 1 по универсальной индикаторной бумаге). Осадок XVII-XXVII отфильтровывали, перекристаллизовывали из абс.

Дигидрохлорид 1-(4-Бутоксифенил)-3-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-фенилпропан-1-она(XIV). Выход 48%, т. пл. 169-170°C, R_f 0,63. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 0,97 (т, 3H, J 7,3 CH₃); 1,48 (т.к, 2H, J₁ 7,6, J₂ 7,4, CH₂); 1,75 (т.т, 2H, J₁ 7,6, J₂ 6,4, CH₂); 2,81-3,54 (ш, 9H, 4CH₂CH); 3,81 (с, 3H, CH₃); 4,01 (т, 2H, J 6,4, CH₂), 4,01 (ш, 1H, CH), 5,94 (ш, 1H, CH); 6,79-6,96 (м, 6H, 6CH); 7,17-7,44 (м, 5H, 5CHPh); 8,02 (уш.д, 2H, J 8.7, 2CH, 1,80 (ш, 1H, HCl). C₃₀H₃₆N₂O₃·2HCl.

Дигидрохлорид 1-(4-бутоксифенил)-3-[4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил]-2-фенилпропан-1-она(XV). Выход 50%, т. пл. 164-167°C, R_f 0,85. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1675 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 0,98 (т, 3H, J 7,4, CH₃); 1,48 (м, 2H, CH₂); 1,75 (м, 2H, CH₂); 2,66 (ш, 5H); 2,99 (4H); 3,40 (ш, 1H); 4,00 (т, 2H, J 6,4, CH₂), 4,91 (ш, 1H, CH), 6,81-7,01 (м, 6H, 6CH, Ar); 7,15 (м, 1H, CH); 7,25 (м, 2H, 2CH); 7,32 (м, 2H, 2CH); 7,25 (м, 2H, 2CH); 7,96 (д, 2H, J 8,8, 2CH), 1,82 (ш, 1H, HCl). C₂₉H₃₃FN₂O₂·2HCl.

Дигидрохлорид 1-(4-бутоксифенил)-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]-2-фенилпропан-1-о-

на(XVI). Выход 51%, т. пл.177-178 °С, R_f 0,65. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0,97 (т, 3H, J 7,3, CH₃); 1,47 (тк, 2H, J₁ 7,5, J₂ 7, 3, CH₂); 1,74 (тт, 2H, J₁ 7,5, J₂ 6,4, CH₂); 2,70-3,65 (ш, 9 H, 4CH₂CH), 4,00 (т, 2H, J 6,4, CH₂); 4,00 (ш, 1H, CH), 5,90 (ш, 1H, CH); 6,87-6,97 (м, 6H, C₆H₄, 2CH); 7,20 (уш.т, 1H, J 7,5, CH); 7,29 (уш.т, 2H, J 7,5, 2CH); 7,40 (уш.д, 2H, J 7,7, 2CH); 8,02 (д, 2H, J 8,7, 2CH), 1,81 (ш, 1H, HCl). C₂₉H₃₃F N₂O₂·HCl.

Дигидрохлорид 1-(4-метоксибензил)-3-[4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил]пропан-1-она (XVII). Выход 55%, т. пл.181-183°C, R_f 0,56. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,34 (ш, 2H, CH₂), 3,43-3,54 (м, 6H, 3CH₂), 3,67 (уш.д, 2H, J 11,5, CH₂); 3,78 (т, 2H, J 7,5, CH₂); 3,87 (с, 6H, 2CH₃); 4,99 (ш, 1H, HCl). 6,86-7,00 (м, 4H, 4CH), 7,00 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 7,99 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 11,80 (ш, 1H, HCl). C₂₁H₂₆N₂O₃·HCl.

Дигидрохлорид 3-[4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил]-1-(4-пропоксибензил)пропан-1-она (XVIII). Выход 56%, т. пл.183-185°C, R_f 0,56. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,05 (т, 3H, J 7,4, CH₃); 1,81 (уш.скс, 2H, J 7,0, CH₂); 3,25 (ш, 4H, N(CH₂)₂); 3,49 (ш, 4H, N(CH₂)₂); 3,61 (ш, 2H, CH₂); 3,68 (уш.т, 2H, J 7,5, CH₂); 3,84 (с, 3H, CH₃); 4,03 (т, 2H, J 6,5); 6,86-7,00 (м, 4H, C₆H₄); 7,00 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 7,99 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 1,80 (ш, 1H, HCl). C₂₃H₃₀N₂O₃·HCl.

Дигидрохлорид 1-(4-изопропоксибензил)-3-[4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил]пропан-1-она (XIX). Выход 52%, т. пл.186-188°C, R_f 0,54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,34 (д, 6H, J 6,0, 2CH₃); 3,25 (ш, 4H, 2CH₂), 3,49 (ш, 4H, 2CH₂); 3,61 (ш, 2H, 2CH₂), 3,67 (уш.т, 2H, J 7,5, CH₂); 3,84 (с, 3H, CH₃); 4,75 (сп, 1H, J 6,0, CH); 6,86-7,00 (м, 4H, 4CH); 7,00 д, 2H, J 8,8, CH); 8,00 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 12,58 (ш, H, HCl). C₂₃H₃₀N₂O₃·HCl.

Дигидрохлорид 1-(4-изобутоксифенил)-3-[4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил]пропан-1-она (XX). Выход 49%, т. пл.192-193°C, R_f 0,54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,05 (д, 6H, J 6,0, 2CH₃); 3,25 (уш, 2H, CH₂), 3,34 (м, 2H, CH₂); 3,43-3,54 (м, 6H, 3CH₂), 3,67 (уш.д, 2H, J 11,5, CH₂); 3,78 (т, 2H, J 7,4, CH₂); 3,87 (с, 3H, CH₃); 4,75 (сп, H, CH); 6,86-6,94(м, 2H, 2CH); 7,03 (д.д.д, 1H, J₁ 8,5, J₂ 7,1, J₃ 1,6, CH); 7,10 (дд, 1H, J₁ 7,9, J₂ 1,6, CH); 7,67 (д, 2H, J 8,5, 2CH); 7,98 (д, 2H, J 8,5, 2CH); 9,72 (ш, 1H, HCl); 11,96 (ш, 1H, HCl). C₂₄H₃₂N₂O₃·HCl.

Дигидрохлорид 1-(4-бромфенил)-3-[4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил]пропан-1-она (XXI). Выход 40%, т. пл.193-195°C, R_f 0,54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,34 (м, 2H, CH₂); 3,43-3,54 (м, 6H, 3CH₂); 3,67 (уш.д., 2H, J 11,5, CH₂); 3,78 (т, 2H, J

7,4, CH₂); 3,87 (с, 3H, CH₃); 6,86-6,94 (м, 2H, 2CH), 7,03 (д.д.д., 1H, J₁ 8,5, J₂ 7,1, J₃ 1,6, CH); 7,10 (д.д., 1H, J₁ 7,9, J₂ 1,6, CH); 7,67(д, 2H, J 8,5, 2CH); 7,98 (д, 2H, J 8,5, 2CH); 12,44(ш, 1H, HCl). C₂₀H₂₃BrN₂O₂·HCl.

Дигидрохлорид 3-[4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил]-1-(4-метоксибензил)пропан-1-она(XX). Выход 58%, т. пл.202-205°C, R_f 0,55. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,25 (ш, 4H, 2CH₂), 3,49 (ш, 4H, 2CH₂), 3,62(ш, 2H, CH₂), 3,69(уш.т, 2H, J 7,5, CH₂); 3,84 (с, 3H, CH₃); 6,98-7,03 (м, 4H, 4CH); 7,03 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 8,00(д, 2H, J 8,8, 2CH); 11,80 (ш, 1H, HCl). C₂₀H₂₃FN₂O₂·HCl.

Дигидрохлорид 3-[4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил]-1-(4-изопропоксибензил)пропан-1-она (XXIII). Выход 48%, т. пл.190-191°C, R_f 0,55. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.:1,34 (д, 6H, J 6,0, 2CH₃); 3,20-3,70 (м, 12H, 6CH₂); 4,75 (сп, 1H, J 6,0, CH); 6,98 (д, 2H, J 8,9, 2CH); 6,95-7,15 (м, 4H, C₆H₄); 7,98 (д, 2H, J 8,9, 2CH); 11,78 (ш, 1H, HCl). C₂₂H₂₇FN₂O₂·HCl.

Дигидрохлорид 1-(4-метоксибензил)-3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]-1-(4-метоксибензил)пропан-1-она(XXIV). Выход 56%, т. пл.198-199°C, R_f 0,54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,10-3,78 (ш, 12H, 6 CH₂); 3,84 (с, 3H, CH₃); 6,86-7,29 (м, 8H, 8CH), 8,00 (д, 2H, J 8,9, 2CH); 9,72(ш, 1H, HCl); 11,96 (ш, 1H, HCl). C₂₀H₂₃FN₂O₂·2HCl.

Дигидрохлорид 3-[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]-1-(4-изопропоксибензил)пропан-1-она (XXV). Выход 52%. Т.пл. 187-189°C. R_f 0,54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O). Спектр ЯМР¹H; δ , м.д.: 1,34 (д, 6H, J 6,0, 2CH₃), 3,10-3,78 (м, 12H, 6CH₂), 6,86-7,29 (м, 8H, 8CH); 9,72 (ш, 1H, HCl); 11,96 (ш, 1H, HCl). C₂₂H₂₇FN₂O₂·HCl.

Дигидрохлорид этилового эфира 4-[3-оксо-3-(4-пропоксибензил)пропил]пиперазин-1-карбоксилевой кислоты (XXVI). Выход 42%, т. пл.185-187°C, R_f 0,54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=O), 1700 (COO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,05 (т, 3H, J 7,4, CH₃); 1,26 (т, 3H, J 7,1, CH₃); 1,81 (уш.скс, 2H, J 7,0, CH₂); 3,41 (уш.т, 2H, J 7,2, CH₂); 3,50 (ш, 4H, 2CH₂); 3,63 (уш.т, 2H, J 7,2, CH₂); 4,03 (т, 2H, J 6,5, CH₂); 4,10 (к, 2H, J 7,1, CH₂); 6,99 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 7,97 (д, 2H, J 8,8, 2CH); 11,87 (ш, 1H, HCl). C₁₉H₂₈N₂O₄·HCl.

Дигидрохлорид этилового эфира 4-[3-(4-изопропоксибензил)-3-оксопропил]пиперазин-1-карбоксилевой кислоты (XXVII). Выход 45%, т. пл.182-184°C, R_f 0,55. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=O), 1700 (COO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,15 (т, 3H, J 7,4, CH₃); 1,34 (д, 6H, J 6,0, 2CH₃); 3,41 (уш.т, 2H, J 7,0, CH₂); 3,50 (уш.т, 4H, CH₂);

3,63 (уш.т, 2Н, J7,2, CH₂); 4,03 (т, 2Н, J6,5, CH₂); 4,10 (к, 2Н, J7,1, CH₂); 6,99 (д, 2Н, J8,8, 2СН); 7,97 (д, 2Н, J8,8, 2СН); 11,87 (ш, 1Н, НСl); 12,68 (ш, 1Н, НСl). C₁₉H₂₈N₂O₄·НСl.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антиоксидантную и антирадикальную активность (АОА и АРА) дигидрохлоридов β-аминокетонов изучали в модельных системах *in vitro*. На модели аскорбат-зависимого Fe(II)-стимулируемого перекисного окисления АОА изучаемых соединений выражалась в процентах, в какой степени они способствовали уменьшению образования одного из конечных продуктов перекисного окисления - малонового диальдегида (МДА) по сравнению с контрольными образцами, которые не содержали эти соединения [7]. Данный метод использует способность к окислению кислородом воздуха в разбавленных водных растворах остатков олеиновой кислоты в составе твина-80 в присутствии двухвалентного железа и аскорбиновой кислоты как кофакторов перекисного окисления.

Для испытания АОА/АРА изучаемых соединений по 2 другим методам необходимо было, чтобы вещества хорошо растворялись в метаноле, что несколько ограничило число соединений, прошедших тестирование. Один из этих методов основан на принципе обесцвечивания спиртовых растворов стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ*) под действием соединений, способных нейтрализовать радикал ДФПГ*. АРА веществ оценивается по уменьшению оптической плотности раствора ДФПГ* (λmax = 516 нм) при введении соединений в реакционную среду в возрастающих концентрациях и вычисляется как 1/С50, где С50 - количество вещества в молях, необходимое для снижения начальной концентрации ДФПГ* на 50% [8]. Для сравнения измеряли АРА бутилгидрокситолуола (W218405, ALDRICH), синтетического аналога витамина Е.

Был также использован фотохемилюминесцентный метод для оценки антиокислительной способности дигидрохлоридов β-аминокетонов [9]. Данный метод сочетает в себе очень быструю фотохимическую активацию образования радикалов с высокочувствительным люминометрическим детектированием: свободные радикалы регистрируются по их реакции с хемилюминесцентным веществом (люминолом) за счет измерения излучаемого света. В присутствии соединений, действующих как «ловушки радикалов», происходит подавление интенсивности фотохемилюминесценции. Программная обработка данных производится автоматически сразу же после ввода образцов в прибор и включения режима «Измерение». Определение АОА каждого образца проводилось по крайней мере

трижды с целью убеждения в постоянстве полученного эффекта. Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе вычисления среднего арифметического значения и стандартной ошибки.

Изучено противовоспалительное и аналгетическое свойство синтезированных соединений (XIV-XVII, XXI, XXII, XXIV). опыты проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 100-120 г на модели острого эксудативного воспаления, вызванного субплантарным введением в заднюю лапку крысы 0,1 мл 1% раствора каррагинина [10]. Испытуемые вещества в дозах 5 и 25 мг/кг и препарата сравнения вольгарен в дозе 10 мг/кг вводили перорально за 1 ч. до использования каррагинина. Спустя 3 ч определяли величину отека лапки и порог болевой чувствительности. Противовоспалительную активность веществ оценивали по степени уменьшения отека, аналгетическую активность - по повышению порога болевой чувствительности (в % по отношению к контролю). Изучение противовоспалительного действия соединений на хроническое пролиферативное воспаление проводили на модели «Pellet-гранулема», [10]. Действие соединений определяли по влиянию на массу сухой гранулемы, которое развивается в течении 8 дней вокруг картонки в результате ее подкожной аппликации. Исследуемые соединения и известный контрольный препарат индометацин в дозе 3 мг/кг вводили в последние 4 дня эксперимента.

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным данным, все тестируемые гидрохлориды β-аминокетонов проявляли слабо или умеренно выраженную АОА: относительно контроля в их присутствии формирование МДА подавлялось в пределах от 6% до 22%. Результаты экспериментов показали, что большинство гидрохлоридов β-аминокетонов, прошедших тестирование по ДФПГ*-методу, не имели достаточной активности для уменьшения исходной концентрации ДФПГ* в растворе до 50%: они снижали концентрацию ДФПГ* лишь до 70-80% от начальной, что не позволяло вычислить коэффициент 1/С50.

Однако были выявлены 3 соединения, в присутствии которых раствор ДФПГ* интенсивно обесцвечивался, хотя для этого требовалось длительное время. Исходя из этого, т.е. с учетом медленной кинетики проявления антиоксидантной активности можно отнести эти соединения к категории медленных антиоксидантов, согласно предложенной классификации [9]. Коэффициент, характеризующий АРА этих соединений, составлял 0,99 – 1,12, при том, что АРА бутилгидрокситолуола был равен 2,0. Это следующие соединения: XXI: АРА = 0,99; XVIII: АРА = 1,19; XX: АРА = 1,12.

По фотохемилюминесцентному методу было выявлено

Таблица 1

Противовоспалительная и анальгетическая активность соединений (XIV-XVII, XXI, XXII, XXIV) на модели острого хронического воспаления у крыс

Соединение	Доза мг/кг	Подавление воспаления, %		Подавление боли, %
		Острое (однократное введение)	Хроническое (однократное введение)	Острое(однократное введение)
XIV	25	49,1*	15,5	23,5
XV	-	38,7*	12,1	18,9
XVI	-	11,7		3,3
XVII	-	6,6		3,9
XXI	-	5,0		4,6
XXII	-	4,9		5,3
XXIV	-	18,5		4,8
Вольгарен	10	63,2*		65,3*
Индометацин	3	60,8	60,8*	

* $P < 0,05$ - по отношению к контролю и $P > 0,05$ - к вольтарену

но, что активность дигидрохлоридов β -аминокетонов, как и контрольного препарата бутилгидрокситолуола, находилась в диапазоне измеряемости только в присутствии в реакционной среде в количестве, начиная с 10 наномолей. Измерения показали, что изучаемые соединения имели слабо выраженную активность: 10 наномолей большинства тестируемых гидрохлоридов β -аминокетонов оказывали такой же эффект, как в среднем 0,69 наномолей тролокса. Для сравнения: АОА 10 наномолей бутилгидрокситолуола была равноценна активности 1,64 \pm 0,05 наномолей тролокса.

Однако среди изучаемых препаратов были выявлены соединения, активность которых в подавлении фото-индуцированной хемилюминесценции была довольно высокой. Это соединения XX: АОА = 1,35 \pm 0,06 у.е. и XV: АОА = 2,04 \pm 0,08 у.е..

Все изученные соединения в дозе 5мг/кг не оказали противовоспалительного и анальгетического действия при остром воспалении. Результаты изучения влияния соединений на острое и хроническое воспаление, а также их анальгетическое действие в дозе 25 мг/кг, приведенное в табл.1, свидетельствуют, что соединения (XIV-XVI, XXI, XXII, XXIV) оказывают различную активность. Выявлена умеренная противовоспалительная активность среди 1-(4-бутоксифенил)-3-[4-[2(4)-замещенныефенил]пиперазин-1-ил]-2-фенилпропан-1-онов, содержащих в своей структуре 4-[2-метокси(фтор)фенил]пиперазинный фрагмент (XIV, XV).

фтор)фенил]пиперазинный фрагмент (XIV, XV).

Анализируя полученные результаты, выявлена определенная зависимость между химической структурой соединений и их биологической активностью.

Так, на основе экспериментальных данных, полученных по 3 различным методам, можно сделать вывод о том, что некоторые из испытуемых соединений обладают антиоксидантными свойствами от слабой до умеренной выраженности, среди изучаемых соединений были выявлены соединения, активность которых в подавлении фото-индуцированной хемилюминесценции была довольно высокой (XX, XV). Активность исследуемых соединений зависит от их структуры. Так, в аминной части молекулы соединений (XIV-XXVII) замена 4-(4-замещенный фенил)пиперазина на 4-(2-замещенный фенил) пиперазин (XV, XVIII, XX, XXI) приводит к появлению выраженных антиоксидантных свойств. Противовоспалительная активность появляется лишь в ряду 1-(4-бутоксифенил)-3-[4-[2(4)-метокси(фтор)фенил]пиперазин-1-ил]-2-фенилпропан-1-онов (XIV-XVI), то есть присутствие фенильного фрагмента в положении два молекулы аминокетона играет решающую роль в появлении противовоспалительных свойств (XIV-XV), что и утверждает ранее предложенная нами модель фармакофора. Полученные данные указывают на целесообразность поиска новых, более высокоэффективных соединений в ряду β -аминокетонов.

Ք **ЛИТЕРАТУРА**

1. Г.А. Геворгян, А.У.Исаханян, О.А.Папоян, Г.А. Паносян, А.Е.Тумаджян, Хим.фарм.ж.,37(3), 45(2003).
2. Г.А. Геворгян, А.П. Авакян, Н.К. Гаспарян, Г.А. Паносян, ЖОрХ, 45(12), 1854-1856(2009).
3. М.Г.Малакян, Л.А.Вардеванян, Д.Э. Егиазарян, С.А. Баджинян, А.Г. Агабабян, Г.А.Геворгян, Хим.-фарм.ж., 44(8), 19-22 (2010).
4. М.Г. Малакян, С.А. Баджинян, Л.А Вардеванян, О.А Папоян, А.У.Исаханян, Г.А. Геворгян Хим.-фарм.ж.,44 (11),45-48 (2010).
5. А.У Исакханян, Г.А Геворгян, Н.З. Акопян, М.Г. Малакян, Л.А. Вардеванян, С.А. Баджинян, Г.А. Паносян, Хим- фарм. ж., 45(3),16-18 (2011).
6. Н. К. Гаспарян, Л.А. Вардеванян., Д.Э. Егиазарян, М.Г. Малакян, С.А. Баджинян, Д.А. Авакимян., Г.А Паносян, Г.А. Геворгян, Хим.- фарм. ж., 45(4), 28-31(2011).
7. С.Г. Благородов, А.П. Шепелев, Н.А Дмитриева., Л.Н Чернавская, А.В Коблик. К.Ф Суздальев, Н.В. Холодова, Е.В. Кузнецов, Ж.В. Брень, К.А. Цахададзе, В.А. Брень. Химико-фармацевтический журнал. №3, с. 292-294 (1987)
8. W. Brand-Williams, M E Cuvelier, C. Berset, Lebensm. Wiss. Und Technol. 28(1), pp.25-30 (1995).
9. IN, Lewin G. Photochemiluminescent detection of antiradical activity; IV: testing of lipid-soluble antioxidants. - J Biochem Biophys Methods. 1996, Jan 11;31(1-2):1.
10. Руководство по экспериментальному (до клиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией Хабриева Р.У., 2-е изд. Переработ. И доп., М. «Медицина», 832 (2009).
11. C, SANCHEZ-MORENO; J.A. LARRAURI.; SAURA-CALIXTO, F. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols. Journal of the Science of Food and Agriculture, v. 76, n. 2, p. 270-276, 1998].

Ք **ԱՄՓՈՓՈՒՄ**

1-(4-ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ ՖԵՆԻԼ)-3-[4-2(4)-ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ ՖԵՆԻԼ]ՊԻՊԵՐԱԶԻՆ-1-ԻԼ]-2-Ն(ՖԵՆԻԼ)ՊՐՈՊԱՆ-1-ՈՆԵՐԻ ԳԻՇԻԳՐՈՔԼՈՐԻԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ, ՀԱԿԱՕՔՍԻԳԱՆՏԱՅԻՆ ԵՎ ՀԱԿԱՐՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Իսահանյան Ա.Շ.¹, Գևորգյան Գ.Ա.¹, Թումանյան Ա.Ե.², Մալաքյան Մ.Հ.², Փանոսյան Գ.Ա.³

¹Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ, ՀՀ ԳԱԱ

²Ճառագայթային բժշկության և այրվածքների գիտական կենտրոն, ՀՀ ԱՆ

³Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտաբնիկային-գիտական կենտրոն, ՀՀ ԳԱԱ

Տեղակալված ացետոֆենոնների և էթանոնների, պարաֆորմալդեհիդի և տեղակալված ֆենիլպիպերազինների փոխազդեցությամբ, ամինամեթիլացման ռեակցիայով, սինթեզվել են 1-(4-տեղակալված ֆենիլ)-3-[4-2(4)-տեղակալված ֆենիլ]-պիպերազին-1-իլ]-2-Ն (ֆենիլ) պրոպան-1-ոները և նրանց դիհիդրոքլորիդները: Ուսումնասիրված են վերջիններիս հակաօքսիդանտային և հակաբորբոքային ակտիվությունը: Հայտնաբերված է, որ որոշ միացություններ օժտված են միջին ուժգնության ինչպես հակաօքսիդանտային, այնպես էլ հակաբորբոքային ակտիվությամբ: Հաստատվել է, որ ակտիվության ի հայտ գալը կախված է ուսումնասիրվող միացության կառուցվածքի փոփոխությունից:

Ք **РЕЗЮМЕ**

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DIHYDROCHLORIDES OF 1-(4-SUBSTITUTED PHENYL)-3-[4-2(4)-SUBSTITUTED PHENYL]-2-H(PHENYL)-PROPANE-1-ONES

Isakhanyan A.U.¹, Gevorgyan G.A.¹, Tumajyan A.E.², Malakyan M.H.², Panosyan G.A.³

¹Institute of Fine Organic Chemistry, NAS RA

²Research Center of Radiation Medicine and Burns, MoH RA

³Molecular Structure Research Center, NAS RA

We have prepared a series of new 1-(4-substituted phenyl)-3-[4-2(4)-substituted phenyl]-2-H(phenyl)-propane-1-ones dihydrochlorides and examined their antioxidant and antiinflammatory activities. As starting compounds we used 1-(4-substituted phenyl)ethan-1-ones and 1-(4-butoxy phenyl)-2-phenylethan-1-one, which was synthesized by the Fridel-Kraft reaction of chloranhydrides of acetic acid and phenylacetic acid with substituted benzoles. Ketones reacted with paraformaldehyde and 4-[2(4)-substituted phenyl]-piperazin-1-yls in anhydrous ethanol and dioxanes to produce 1-(4-substituted phenyl)-3-[4-2(4)-substituted phenyl]-2-H(phenyl)-propane-1-ones which were isolated as thick oily substances and converted into the corresponding hydrochlorides. The structure of hydrochlorides was confirmed by the IR and NMR1 H spectra. The IR spectra of initial compounds contained carbonyl absorption band $\nu(\text{C=O})$ at 1680cm^{-1} . With the help of the photochemiluminescent method of analysis the antioxidant properties of the compounds under study are studied. It is established that the some of synthesized compounds manifest antioxidant and antiinflammatory activities from weak and slowly expressed.