



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 736583

A

(50) 4 C 07 D 295/04 // A 61 K 31/445

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 2669375/23-04

(22) 04.10.78

(46) 30.11.85. Бюл. № 44

(71) Ордена Трудового Красного Знамени институт тонкой органической химии им. А.Л. Мндояна

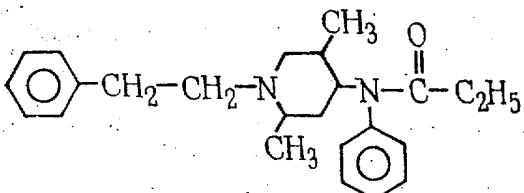
(72) С.А. Вартанян, Р.С. Вартанян, В.Н. Жамагорцян, В.О. Мартиросян, Э.В. Власенко, А.С. Азлияян и Л.К. Дургариан

(53) 547.822.7(088.8)

(56) Патент США № 3.171.838, кл. 260-293.4, опубл. 1965.

(54) 1-(2-ФЕНЭТИЛ)-2,5-ДИМЕТИЛ-4-
-N-ПРОПИОНИЛАНИЛОПИПЕРИДИН ИЛИ ЕГО
СОЛИ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ
ДЕЙСТВИЕМ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ.

(57) 1. 1-(2-Фенэтил)-2,5-диметил-
-4-N-пропиониланилонипеперидин



или его соли, обладающие анальгетическим действием.

2. Способ получения соединений по п. 1, отличающийся тем, что 1-(2-фенэтил)-2,5-диметилпиперидон-4 конденсируют с анилином, полученный 1-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-анилонипеперидин гидрируют боргидридом натрия, ацилируют хлорангидридом пропионовой кислоты.

(19) SU (11) 736583 A

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям, конкретно, к 1-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-N-пропиониланилониперидину и его солям, обладающих анальгетическим действием, и к способу их получения.

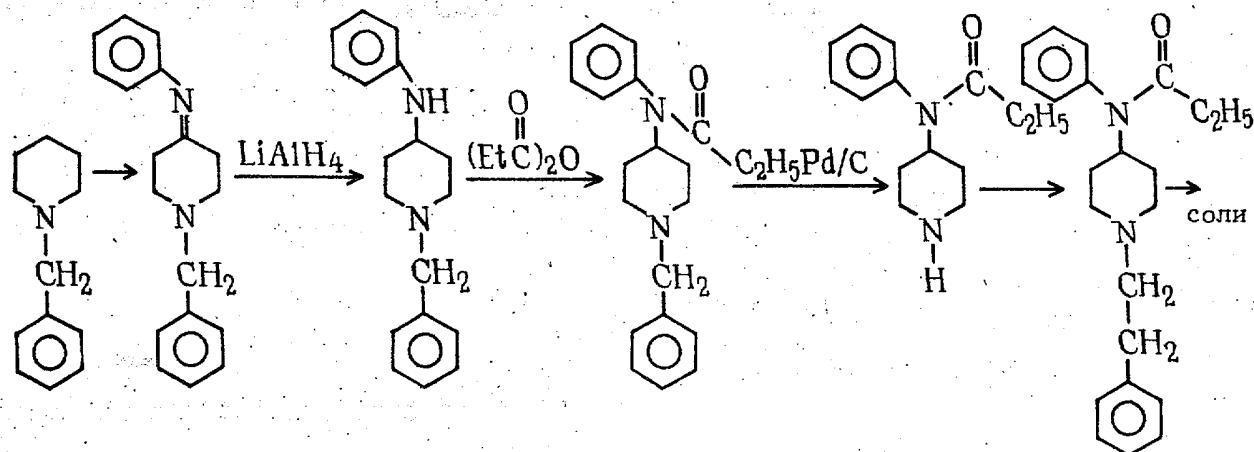
Указанные свойства позволяют предполагать возможность их применения в медицине.

Известен 1-(2-фенэтил)-4-N-пропиониланилониперидин, носящий коммерческое название фентанил, который известен как сильный морфиноподобный анальгетик, используемый в

анестезиологической практике при нейролептанальгезии.

К недостаткам фентанила следует отнести краткость анальгетического действия (до 30 мин). Помимо этого применение фентанила сопровождается развитием бронхоспазма (повышенный тонус бронхиол), что ограничивает возможность его применения на больных, страдающих бронхиальной астмой или требует дополнительного фармакологического воздействия.

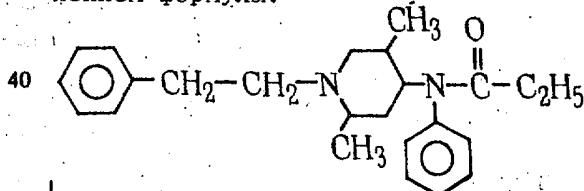
Способ получения фентанила многостадиен и проходит по следующей схеме:



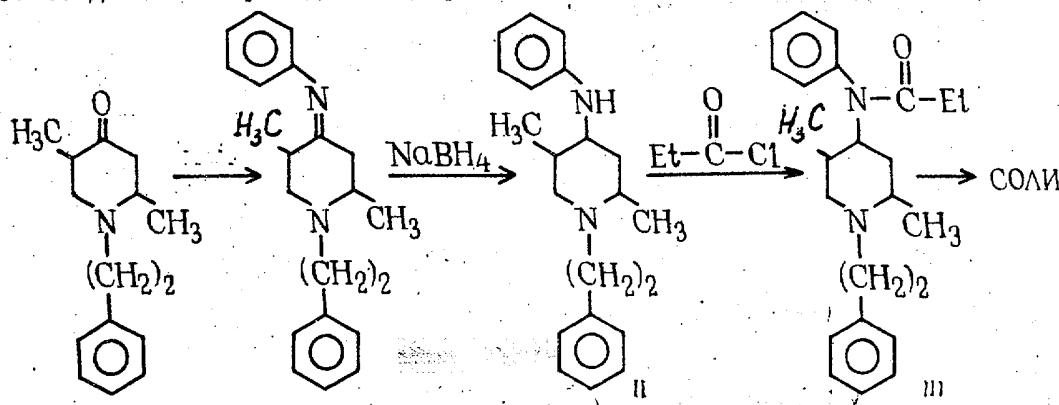
Как видно из вышеприведенной схемы в качестве исходного соединения для синтеза фентанила используют N-бензилпиперидон-4, который конденсацией с анилином переводят в основание Шиффа. Последнее гидрируют алюмогидридом лития в N-бензил-4-анилониперидин. Далее полученный продукт ацилируют ангидридом пропионовой кислоты, после чего снимается N-бензильная защита над палладиевым катализатором. Полученный 4-N-пропиониланилониперидин алкилируют фенэтилгалогенидом и далее полученное соединение переводят в цитрат.

Цель изобретения — способ получения 1-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-N-пропионил анилониперидина или его солей, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Эта цель достигается новым соединением формулы:



или его солями, которые получают по схеме:

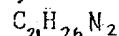


В качестве исходного соединения для синтеза применяют 1-(2-фенэтил)-2,5-диметилпиперидон-4, что позволяет сократить число возможных стадий синтеза на две, за счет того, что снятие бензильной группы и последующее алкилирование фенэтилгалогенидом исключают из синтеза. Указанный пиперидон конденсируют с анилином, после чего полученный продукт I восстанавливают боргидридом натрия, затем полученные соединение II ацилируют хлорангидридом пропионовой кислоты в соединение III, которое выделяют или переводят в соли, например в гидрохлорид, цитрат или оксалат обычным методом.

При м е р. а) 1-(2-Фенэтил)-2,5-диметилпипериден-4-анилин [I].

Раствор 23,1 г (0,1 моль) 1-(2-фенэтил)-2,5-диметилпиперидона-4, 37,2 г (0,4 моль) анилина, 0,25 г η -толуолсульфокислоты в 300 мл сухого бензола кипятят с ловушкой Династарка до полного отделения воды - 1,8 мл (0,1 моль). По окончании раствор охлаждают, промывают 10%-ным раствором карбоната натрия, водой и сушат под сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 16,8 г (55%) продукта с т.кип. 189-190°C / 1 мм, в виде вязкой жидкости.

Найдено, %: C 82,48; H 8,53; N 9,03.

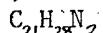


Вычислено, %: C 82,35; H 8,49; N 9,15.

б) 1-(2-Фенэтил)-2,5-диметил-4-анилинопиперидин (II):

К раствору 3,06 г (0,01 моль) (I) в 100 мл сухого метанола при перемешивании при 25°C постепенно добавляют 0,38 г (0,01 моль) боргидрида натрия. По окончании метанол отгоняют в вакууме. К остатку добавляют 4 мл 3% раствора гидроокиси натрия. Продукт экстрагируют эфиrom, сушат над сульфатом магния и после отгонки растворителя перегоняют в вакууме. Получают 3 г (93%) продукта с т.кип. 197-198°C / 1 мм в виде вязкой жидкости.

Найдено, %: C 81,55; H 9,17; N 8,91.



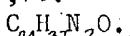
Вычислено, %: C 81,81; H 9,09; N 9,09.

в) 1-(2-Фенэтил)-2,5-диметил-4- N -пропиониланилинопиперидин (III).

К раствору 3,08 г (0,01 моль) (II), 1,5 г (0,015 моль) триэтиламина в 100 мл сухого бензола при 0°C, при перемешивании добавляют 1,4 г (0,015 моль) хлорангидрида пропионовой кислоты в 10 мл бензола, охлаждение прекращают и перемешивание продолжают 30 ч при комнатной температуре. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, фильтрат промывают 10%-ным раствором бикарбоната натрия, водой и бензол отгоняют. Остаток растворяют в эфире, отфильтровывают от осадка и фильтрат сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя получают 3,3 г (90%) продукта в виде вязкой жидкости разлагающейся при перегонке.

Найдено, %: C 79,10; H 8,78;

20 N 7,71.

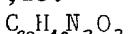


Вычислено, %: C 79,12; H 8,79; N 7,69.

Строение промежуточных и целевых 25 продуктов подтверждено ИК и ЯМР-спектрами.

Нитрат 1-(2-Фенэтил)-2,5-диметил-4- N -пропиониланилинопиперидина. К раствору (III) в сухом эфире при перемешивании добавляют насыщенный эфирный раствор лимонной кислоты до полного осаждения продукта. По окончании продукта отфильтровывают, многократно промывают эфиrom и высушивают. Выход 95%, т.пл. 95-96°C.

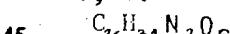
Найдено, %: C 64,65; H 7,53; N 5,23.



Вычислено, %: C 64,66; H 7,18; N 5,03.

Оксалат получен аналогичным способом. Выход 95-96%, т.пл. 75-76°C.

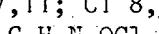
Найдено, %: C 68,57; H 7,43; N 6,11.



Вычислено, %: C 68,70; H 7,54; N 6,18.

Гидрохлорид получен аналогично: выход 96-97%, т.пл. 105-106°C.

50 Найдено, %: C 71,93; H 8,31; N 7,11; Cl 8,97.



Вычислено, %: C 71,89; H 8,29; N 6,99; Cl 8,84.

Изучали анальгетическое действие 55 1-(2-Фенэтил)-2,5-диметил-4- N -пропиониланилинопиперидина и его цитрата, оксалата и гидрохлорида. Анальгети-

ческое действие определяют на мышах (тест "горячая пластинка") и крысах (тест механического раздражения хвоста).

Токсичность проверяют на белых мышах — самцах массой 18–21 г. Испытуемые соединения и контрольные препараты — фентанил, морфин и промедол вводят внутривенно в объеме 0,4 мл. Каждую дозу вещества испытывают на 10 мышах. Число погибших животных в каждой группе учитывали через 24 ч. ЛД₅₀ определяли (как и ЕД₅₀ в последующих опытах) по Литчфилду и Уилкоксону (доверительный интервал при Р = 0,05).

О наличии морфиноподобного действия судят по развитию у мышей "симптома Штрауба" после внутривенного введения соединений в дозе 0,07–0,09 мг/кг, и по предупреждению нарорфином (10–50 мг/кг) болеутоляющего действия соединений и контрольных препаратов — фентанила, морфина и промедола, использованных в дозах, вызывающих 99%-ный эффект. При изучении антиноцицептивного действия испытуемых соединений установили, что наибольшей анальгетической (морфиноподобной) активностью обладает цитрат соединения (III).

Сравнительная фармакологическая характеристика соединения (III) и его солей представлена в таблицах 1–4.

Как следует из табл. 2, наибольшим анальгетическим действием обладает цитрат 1-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-Н-пропиониламиноиперидин, его действие по ЕД₅₀ в 2,8 раза эффективнее фентанила и в 1,9 раза и превосходит его по индексу широты терапевтического действия (ЛД₅₀/ЕД₅₀). Сравнение их эквиэффективных доз (ЕД₉₉) показывает, что по длительности анальгетического действия цитрат соединения (III) почти вдвое превосходит фентанил.

Цитрат соединения (III) менее токсичен чем фентанил, но больше, чем морфин и промедол соответственно в 5,5 и 1,8 раза, однако он превосходит по силе болеутоляющего действия морфин в 93 и промедол в 84 раза. Терапевтический индекс цитрата соединения (III) 738 наибольший среди представленных наркотических анальгетиков.

В опытах на крысах (табл. 3) сопоставляют по способности цитрата соединения (III), фентанила, морфина и промедола подавлять одно из характерных проявлений болевого синдрома — вокализацию (писк) в ответ на механическое раздражение хвоста (по Сангайло). Используют крысы обоего пола массой 180–200 г. Каждую дозу испытывают на 6 крысах. Как видно из табл. 3, цитрат соединения (III) в 1,2 раза превосходит по активности фентанил. Длительность действия цитрата соединения (III) и фентанила после введения эквиэффективных доз (ЕД₉₉) соответственно составляет 60 и 40 мин. По силе анальгетического (морфин = 1) действия цитрат соединения III имеет наибольший показатель — 236 (фентанил — 187).

Для выявления нейротропного действия цитрата соединения (III) используют феномен суммационной способности ЦНС. По условиям эксперимента потоговом-суммационную реакцию считают угнетенной (измененной), если при раздражении электрическим током стандартных параметров животные не отвечают двигательной реакцией в течение 60 с (кролики) или 30 с (мыши). До введения испытуемого препарата реакция животных на раздражение составляет 2–3 с. В опытах на кроликах каждую дозу проверяют на 4 животных, на мышах — на 6 животных. Как видно из табл. 4, цитрат соединения III понижает суммационную способность ЦНС в дозах в 10 раз меньших, чем фентанил.

Влияние цитрата соединения (III) на гладкомышечные элементы бронхов изучали на кошках (массой 1,8–2 кг), обездвиженных дитилином. Каждую дозу вещества испытывают на 4 животных. Установили, что фентанил в дозах 0,01–0,02 мг/кг (внутривенно) вызывает спастическое сокращение бронхов. Цитрат соединения (III) в тех же условиях бронхоспазм не вызывает.

Цитрат соединения (III) обладает слабым местноанестезирующим действием (опыты на изолированных нервах пягушки и роговице глаза кролика).

При многодневном внутривенном введении цитрата соединения (III) кроликам патологических изменений внутренних органов, состава крови и мочи не обнаружили.

Местнораздражающее действие цитрата соединения (III) изучают в концентрации в 100 раз превосходящую предполагаемую для использования (0,5%). Опыты производят на морских свинках обоего пола массой 250-300 г при внутрикожном введении в объеме 0,2 мл. Установили, что в указанной концентрации цитрат соединения (III) местноанестезирующее действие не вызывает.

5

10

Цитрат соединения (III) обладает выраженным морфиноподобным, анальгетическим действием, имеет преимущество перед фентанилом, морфином и промедолом. Оказывает более длительное болеутоляющее действие, чем фентанил. Отсутствие бронхоспастического эффекта выгодно отличает цитрат соединения (III) от фентанила.

Таблица 1

Сравнительная анальгетическая активность основания 1-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-Н-пропиониламилиниопиридина и опиатов по тесту механического раздражения хвоста (крысы, в желудок)

Соединение	ЕД ₅₀ , (мг/кг)	Сила анальгетического действия по отношению к морфину
Морфин	18 (10,28-31,5)	1
Фентанил	0,086 (0,056-0,13)	204
Основание III соединения III	0,07 (0,04-0,11)	257

Таблица 2
Сравнительная токсичность и анальгетическая активность солей соединения (III) и опиатов (мыши, внутрибрюшно)

Соединение	LD_{50} (МГ/КГ)	ED_{50} (МГ/КГ)	ED_{99} (МГ/КГ) длительность эффекта, мин.	Сила анальгетиче- ского действия по отношению к морфину	Индекс широты терапе- тического дейст- вия
Морфин	440 (408,5-483,9)	10 (2,8-18,5)	21/80±10 1	1	44
Промедол	144 (119-189,2)	9 (4,5-15)	17/60±10 1,1	1,1	16
Фентанил	76 (69-89)	0,305 (0,23-0,39)	0,48/30±0 32,7	32,7	249
Цитрат соеди- нения (III)	79 (57-104,6)	0,107 (0,085-0,134)	0,22/58±2 93,4	93,4	738
Гидрохлорид соединения	58 (42,1-76,1)	0,14 (0,091-0,214)	0,29/55±2 71,4	71,4	414
Оксалат со- единения (III)	75 (66,3-86,4)	0,218 (0,084-0,2)	0,24/55±4 76,9	76,9	585

Сравнительная анальгетическая активность солей соединения (III) и опиатов (крысы, подкожно)

Соединение	ЕД ₅₀ (мг/кг)	ЕД ₉₉ (мг/кг) дли- тельность эффек- та в мин	Сила анальге- тического действия по отношению к морфину
Морфин	0,9 (0,62~1,29)	3/105±15	1
Промедол	0,1 (0,06~0,17)	1/65±10	9
Фентанил	0,0048 (0,0026~0,0072)	0,020/40±5	187
Цитрат со- единения (III)	0,0038 (0,0023~0,0058)	0,017/60±2	236
Гидрохлорид соединения (III)	0,0091 (0,0034~0,016)	0,024/60±5	100
Оксалат со- единения (III)	0,0074 (0,0025~0,013)	0,021/50±5	121

Таблица 4
Сравнительное действие солей соединения III
и фентанила на суммационную способность ЦНС
(пороговые эквиэфективные дозы, мг/кг)

Соединение	Кролики	Мышь
Фентанил	0,03±0,005	1,00±0,25
Цитрат соедине- ния (III)	0,003±0,001	0,08±0,02
Хлоргидрат со- единения (III)	0,006±0,002	0,1±0,05
Оксалат соеди- нения (III)	0,01±0,005	0,22±0,1