



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1353774 A1

(51) 4 C 07 C 131/02, A 61 K 31/15

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

- (21) 3702235/23-04
(22) 08.02.84
(31) 414/83
(32) 08.02.83
(33) HU
(46) 23.11.87. Бюл. № 43
(71) Эдът Дьедьсерведьесети Дьяр (HU)
(72) Золтан Будаи, Тибор Мезеи,
Аранка Лай, Луиза Петец, Каталин
Грашшер и Енике Сирт (HU)
(53) 547.233(088.8)
(56) Патент Венгрии № 162298,
кл. C 07 C 131/02, 1977.
Патент СССР № 633472,
кл. C 07 C 131/03, 1978.

(54) ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ ОКСИМА, ИХ ГИДРО-
ХЛОРИДЫ ИЛИ БУТЕНДИОАТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ
АНТИАРИТМИЧЕСКИМ, УСИЛИВАЮЩИМ НАР-
КОЗ, А ТАКЖЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

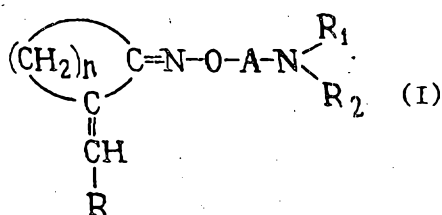
(57) Изобретение касается простых
эфиров оксимов (ПЭОК), в частности
получения соединений общей формулы

$(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{CHR}) - \text{C} = \text{N} - \text{O} - \text{A} - \text{NR}_1\text{R}_2$, где в
случае: 1) $n = 4$, а) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{A} =$
 $= (\text{CH}_2)_3$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ - или $(\text{R}_1 +$
 $+ \text{R}_2)\text{N} = \text{N}$ -фенилпиперазин; б) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$;
 $\text{A} = (\text{CH}_2)_2$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ -i; в) $\text{R} =$
 $= 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{A} = (\text{CH}_2)_3$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 =$
 $= \text{C}_3\text{H}_7$ -i, г) $\text{R} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{A} =$
 $= (\text{CH}_2)_2$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; 2) $n = 5$;
 $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{A} = (\text{CH}_2)_2$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$
или C_3H_7 -i; 3) $n = 6$; а) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$;

$\text{A} = (\text{CH}_2)_2$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$ -i; б) $\text{R} =$
 $= \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{A} = (\text{CH}_2)_3$ и $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$,
причем 2-ПЭОК имеет Z, E - конфигура-
цию, а 1-ПЭОК и 3-ПЭОК имеют E, E-
конфигурацию, а также их гидрохлори-
дов или бутендиоатов, которые обла-
дают антиаритмической активностью.
Соединения 1а-ПЭОК, 2-ПЭОК и 3б-ПЭОК
обладают антиаритмическим и усиливаю-
щим наркоз действием, а соединения
1а-ПЭОК, 1б-ПЭОК, 3а- и 3б-ПЭОК - ан-
тиаритмическим и обезболивающим дей-
ствием. Цель - создание более актив-
ных с дополнительными положительными
эффектами веществ указанного класса.
Их синтез ведут реакцией соответст-
вующего оксима и N-фенил-N'-(3-хлор-
пропил)-пиперазина дигидрохлорида
или бутендиоата в присутствии КОН в
среде диметилсульфоксида. Новые сое-
динения имеют токсичность $\text{LD}_{50} =$
 $= 400\text{-}1000$ мг/кг, терапевтический ин-
декс по усилению наркоза 5-500 при
эффективной дозе 10-200 мг/кг, а по
обезболивающему действию 6,7-24,2
и 43-200 мг/кг соответственно, при-
чем все они обладают антиаритми-
ческим действием. Ингибирование ако-
нитина при дозе 0,5-4 мг/кг (внутри-
венно) составляет 35,3-86,2%. В це-
лом их активность лучше известных
аналогов - мепробамата, парацетамо-
ла и лидокаина. 3 с.п. ф-лы, 4 табл.

(19) SU (11) 1353774 A1

Изобретение относится к новым соединениям - простым эфирам оксима формулы



где в случае, если $n = 4$, R - фенил, A - триметилен, а R_1 и R_2 каждый означает изопропил, или вместе с атомами азота образуют N-фенилпиперазин, или R - фенил, A - этилен, а R_1 и R_2 - изопропил, или R - 4-хлорфенил, A - триметилен, а R_1 и R_2 - изопропил, или R - 4-хлорфенил, A - этилен, а R_1 и R_2 - метил; если $n = 5$, R - фенил, A - этилен, R_1 и R_2 - метил или изопропил; если $n = 6$, R - фенил, A - этилен, R_1 и R_2 - изопропил, или R - фенил, A - триметилен, R_1 и R_2 - метил, с тем условием, что, если $n = 5$, R - фенил, A - этилен, а R_1 и R_2 - изопропил, то соединение формулы (I) имеет Z,E-конфигурацию, а во всех остальных случаях соединение общей формулы (I) имеет E,E-конфигурацию, их гидрохлоридам или бутендиоатам, обладающим антиаритмической активностью.

Соединения общей формулы (I), где $n = 4$, R - фенил, A - триметилен, R_1 и R_2 - изопропил или совместно с атомом азота образуют N-фенилпиперазин; $n = 5$, R - фенил, A - этилен, R_1 и R_2 - метил или изопропил; $n = 6$, R - фенил, A - этилен, R_1 и R_2 - изопропил, или R - фенил, A - триметилен, R_1 и R_2 - метил; $n = 4$, R - 4-хлорфенил, A - этилен, R_1 и R_2 - метил, при указанном ограничении для Z,E или E,E-конфигурации, обладают дополнительно усиливающим наркоз действием.

Соединения общей формулы (I), где $n = 4$, R - фенил, A - триметилен, R_1 и R_2 - изопропил или совместно с атомом азота образуют N-фенилпиперазин, или R - 4-хлорфенил, A - триметилен, R_1 и R_2 - изопропил; $n = 5$, R - фенил, A - этилен, R_1 и R_2 - изопропил, или R - фенил, A -

триметилен, R_1 и R_2 - метил, их гидрохлориды или бутендиоаты, обладают дополнительно обезболивающим действием.

5 Цель изобретения - выявление новых производных в ряду оксимоэфиров, обладающих более высокой антиаритмической активностью и дополнительно проявляющие усиливающее наркоз и 10 обезболивающее действие.

Пример 1. Получение 2-[(E)-фенилметил]-1-[(E)-(4'-фенилпиперазинил-пропоксиимино)]-циклогексана.

15 В аппарат, снабженный мешалкой, отвешивают 50 мл воды, 40 г гидроокиси натрия и 10 г гидроокиси калия. После полного растворения добавляют раствор 20,1 г (0,1 моль) 2-(E)-фенил-метиленилциклогексан-1-он(E)-окси- 20 ма в 30 мл диметилсульфоксида, причем добавляют туда же 32,73 г (0,105 моль) N-фенил-N'-(3-хлорпропил)-пиперазиндигидрохлорида несколькими порциями. Во время добавления 25 температура поднимается до 50-55°C. Реакционную смесь оставляют для дальнейшего прохождения реакции при комнатной температуре на несколько 30 часов, выливают в 150 г ледяной воды и экстрагируют бензолом. Получают 33,09 г целевого соединения, выход 82%. Гидрохлорид плавится при 189,5-193,5°C мол.м. 440,04.

35 Вычислено, %: C 70,97; H 7,79; Cl 8,06; N 9,55.

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}$.

Найдено, %: C 70,97; H 7,98; Cl 7,94; N 9,46.

40 Пример 2. Получение 2-[(E)-(м-хлорфенилметил)]-1-[(E)-(4'-бензилпиперазинил-пропоксиимино)]-циклогептана.

45 В аппарат, описанный в примере 1, отвешивают 50 мл воды, и 50 г гидроокиси калия. После полного растворения добавляют 24,97 г (0,1 моль) 2-[(E)-(м-хлорфенилметил)]-циклогептан-1-он-(E)-окси- 50 ма в 25 мл ацетонитрила. После часовой выдержки при 60°C для дальнейшего прохождения реакции добавляют небольшими порциями 35,72 г (0,11 моль) N-бензил-N'-(3-хлорпропил)-пиперазинадигидрохлорида. По окончании добавления реакционную смесь подвергают дальнейшей реакции при 60°C на несколько часов, выливают на 100 г дробленого льда,

экстрагируют дихлорэтаном и органический слой выпаривают. Получают 36 г целевого соединения, выход 79,8%.

2-(Е)-Бутендиоат (1/2) плавится при 196-199°C, мол. м. 684,20.

Вычислено, %: С 61,44; Н 6,18; Cl 5,18; N 6,14.

$C_{35}H_{42}ClN_2O_5$.

Найдено, %: С 61,58; Н 6,34; Cl 5,21; N 6,24.

УФ: $\lambda_{\text{макс.}} = 274 \text{ нм}$ ($\epsilon = 137006$).

Пример 3. Получение 2-[(Е)--(п-хлорфенилметил)-1-[(Е)-(3'-диизопропиламино-пропоксиимино)]-циклогексана.

В аппарат, снабженный мешалкой, отвешивают 50 мл воды, 40 г гидроокиси натрия и 10 г гидроокиси калия. После полного растворения добавляют при 50-60°C раствор 23,57 г (0,1 моль) 2-[(Е)-(п-хлорфенилметил)-циклогексан-1-он (Е)-оксима в 30 мл диметилсульфоксида и 15,65 г (0,1 моль) 1-бром-3-хлорпропана. Реакционную смесь оставляют стоять при этой температуре несколько часов. Отделяют верхнюю маслообразную фазу (26,5 г), добавляют 100 мл диметилформамида и 20,2 г (0,2 моль) N,N-диизопропиламина. Смесь перемешивают при 100°C 5 ч, выливают на 200 г ледяной воды, экстрагируют бензолом, бензольный слой промывают до нейтральной реакции и выпаривают. Получают 32,05 г целевого соединения в форме бледно-желтого масла, выход 85%. 2-(Е)-Бутендиоат (1/1) плавится при 87-89,5°C мол.м. 493,06.

Вычислено, %: С 63,34; Н 7,56; Cl 7,19; N 5,68.

$C_{26}H_{37}ClN_2O_5$.

Найдено, %: С 63,28; Н 7,6; Cl 7,15; N 5,63.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 280 \text{ нм}$ ($\epsilon = 17456$).

Точка плавления 2-(Е)-бутендиоат. (1/1/1) соли достигает 117-119°C, мол.м. 511,05.

Вычислено, %: С 61,10; Н 7,69; Cl 6,94; N 5,48.

$C_{26}H_{39}ClN_2O_6$.

Найдено, %: С 61,15; Н 7,73; Cl 6,95; N 5,43.

Пример 4. Получение 2-[(Е)-фенилметил)-1-[(Е)-(3'-диизопропиламино-пропоксиимино)]-циклогексана.

Поступают, как указано в примере 3, с тем отличием, что в качестве исходного материала используют 20,13 г (0,1 моль) 2-(Е)-фенилметил-циклогексан-1-он(Е)-оксим. Получают 28,47 г целевого соединения, выход 83,1%. 2-(Е)-Бутендиоат (1/1) соль плавится при 129-131°C, мол.м. 458,61.

Вычислено, %: С 68,09; Н 8,35; N 6,10.

$C_{26}H_{38}N_2O_5$.

Найдено, %: С 67,94; Н 8,47; N 6,15.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 275 \text{ нм}$ ($\epsilon = 14196$).

Пример 5. Получение 2-[(Z)-фенилметил)-1-[(Е)-(2'-диизопропиламиноэтоксинимино)]-циклогептана.

В аппарат, снабженный мешалкой, отвешивают 21,53 г (0,1 моль) 2-(Z)-фенилметил-циклогептан-1-он (Е)-оксима и 22,02 г (0,11 моль) 1-диизопропиламино-2-хлорэтангидрохлорида. К смеси добавляют 150 мл кислоты и 18,9 г (0,35 моль) метилата натрия, включают мешалку и отгоняют 30 мл смеси кислоты и метанола при атмосферном давлении, реакционную смесь перемешивают при кипении несколько часов, выливают на 200 г дробленого льда, отделяют кислотную фазу и выпаривают. Получают 31,3 г целевого соединения в виде бледно-желтого масла, выход 91,4%. 2-(Е)-Бутендиоат (1/1) в виде соли плавится при 117-120°C, мол.м. 458,6.

Вычислено, %: С 68,09; Н 8,35; N 6,11.

$C_{26}H_{38}N_2O_5$.

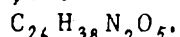
Найдено, %: С 67,92; Н 8,42; N 6,07.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 258 \text{ нм}$ ($\epsilon = 11182$).

Пример 6. Получение 2-[(Е)-фенилметил)-1-[(Е)-3'-диизопропиламино-пропоксиимино)]-циклогексана.

Следуют примеру 1, однако в качестве исходного материала применяют 20,13 г (0,1 моль) 2-(Е)-фенилметил-циклогексан-1-он(Е)-оксима и 23,55 г (0,11 моль) 1-диизопропиламино-3-хлорпропангидрохлорида. Получают 31,99 г целевого соединения, выход 93,4%, 2-(Е)-бутендиоат (1/1) плавится при 128,5-131,5°C, мол.м. 458,61.

Вычислено, %: С 68,09; Н 8,35;
N 6,10.



Найдено, %: С 68,28; Н 8,35;
N 6,28.

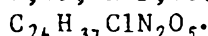
У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 275 \text{ нм}$ ($\epsilon = 14196$).

Пр и м е р 7. Получение 2-[(Е)-
-(п-хлорфенилметилден)]-1-[(Е)-(3'-
-диизопропиламино-пропоксиимино)]-
-циклогексана.

Поступают, как указано в примере
1, с той разницей, что исходным ма-
териалом служит 23,57 г (0,1 моль)
2-[(Е)-(п-хлорфенилметилден)]-циклогек-
сан-1-он (Е)-оксима и 23,55 г
(0,11 моль) 1-диизопропиламино-3-
-хлорпропанагидрохлорида. Получают
35,63 г целевого соединения, выход
94,5%. 2-(Е)-Бутендиоат (1/1) пла-
вится при 87-89,5°C, мол. м. 493,06.

Вычислено, %: С 63,34; Н 7,56;

Cl 7,19; N 5,68.



Найдено, %: С 63,30; Н 7,54;

Cl 7,13; N 5,60.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 280 \text{ нм}$ ($\epsilon = 17456$).

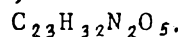
Пр и м е р 8. Получение 2-[(Е)-
-фенилметилден]-1-[(Е)-(2'-диметилами-
но-2'-метил-1-этоксимино)]-цикло-
гептана.

К суспензии 2,4 г (0,1 моль)
гидрида натрия в 50 мл безводного
толуола добавляют каплями при посто-
янном перемешивании при 85°C раствор
21,53 г (0,1 моль) 2-(Е)-фенилмети-
ленциклогептан-1-он-(Е)-оксима и
200 мл безводного толуола. Смесь
нагревают до кипения 2 ч, после чего
добавляют раствор 16,6 г (0,105 моль)
2-диметиламино-2-метил-1-хлорэтана
и 30 мл безводного толуола. Реакци-
онную смесь нагревают до кипения до-
полнительно 6 ч, охлаждают до 30°C,
промывают 100 мл воды и экстрагиру-
ют водным раствором 15 г (0,1 моль)
виннокаменной кислоты (или 0,15-мо-
лярным разбавленным водным раствором
хлористоводородной кислоты). Реакцию
водной фазы доводят до щелочной до
рН 10 посредством гидроокиси аммония,
отделившееся основное маслообразное
вещество экстрагируют дихлорэтаном
и растворитель выпаривают. Получают
20,49 г целевого соединения в виде
масла слабой желтоватой окраски, вы-

ход 68,2%. 2-(Е)-Бутендиоат (1/1)
плавится при 121-123°C, мол.м. 416,51.

Вычислено, %: С 66,32; Н 7,75;

N 6,73.



Найдено, %: С 66,48; Н 7,95;

N 6,70.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 262 \text{ нм}$ ($\epsilon = 17595$).

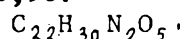
Пр и м е р 9. Получение 2-[(Е)-
-фенилметилден]-1-[(Е)-(2'-диметилами-
но-2'-метил-1-этоксимино)]-циклогек-
сана.

Поступают, как указано в примере
2, с той разницей, что исходным мате-
риалом служат 20,13 г (0,1 моль)
2-(Е)-фенилметилденциклогексан-1-он-
-(Е)-оксима и 16,6 г (0,105 моль) 2-
-диметиламино-2-метил-1-хлорэтана.

Получают 26,9 г целевого соединения,
выход 93,9%. 2-(Е)-Бутендиоат в виде
соли (1/1) плавится при 113-117°C,
мол.м. 402,48.

Вычислено, %: С 69,54; Н 7,51;

N 6,96.



Найдено, %: С 65,98; Н 7,60;

N 7,00.

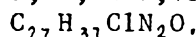
У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 273 \text{ нм}$ ($\epsilon = 13475$).

Пр и м е р 10. Получение 2-[(Е)-
-фенилметилден]-1-[(Е)-(2'-диизопропил-
аминоэтоксимино)]-циклооктана.

Действуют по примеру 5, однако в
качестве исходных материалов исполь-
зуют 22,93 г (0,1 моль) 2-(Е)-фенил-
метилденциклооктан-1-он-(Е)-оксима и
22,02 г (0,11 моль) 1-диизопропил-
амино-2-хлорэтана. Получают 32,22 г
целевого соединения, выход 93,2%.
Гидрохлорид плавится при 159-161°C,
мол. м. 393,0.

Вычислено, %: С 70,29; Н 9,47;

Cl 9,02; N 7,13.



Найдено, %: С 69,78; Н 9,32,

Cl 9,11, N 7,32.

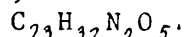
У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 276 \text{ нм}$ ($\epsilon = 14170$).

Пр и м е р 11. Получение 2-[(Е)-
-фенилметилден]-1-[(Е)-(3'-диметил-
амино-пропоксиимино)]-циклооктана.

Действуют по примеру 8, однако в
качестве исходных веществ применяют
22,93 г (0,1 моль) 2-(Е)-феноксима-
тиленциклооктан-1-он-(Е)-оксима и
17,39 г (0,1 моль) 1-диметиламино-3-
-хлорпропангидрохлорида и добавляют
3,9 г (0,1 моль) амида натрия. Таким

образом, получают 19,14 г целевого соединения, выход 63,7%. 2-(Е)-бутендиоат плавится при 136-139°C, мол.м. 416,52.

Вычислено, %: С 66,32; Н 7,75;
N 6,73.



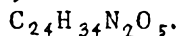
Найдено, %: С 66,74; Н 7,96;
N 6,65.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 276 \text{ нм}$ ($\epsilon = 14395$).

Пример 12. Получение 2-[(Е)-фенилметилден]-1-[(Е)-(2'-диметиламиноэтоксинио)]-циклогептана.

Действуют по примеру 2, однако здесь исходными материалами служат 21,53 г (0,1 моль) 2-(Е)-фенилметилденциклопентан-1-он-(Е)-оксима и 18,07 г (0,105 моль) 1-диметиламино-2-хлорэтангидрохлорида. Получают 28,99 г целевого соединения, выход 92,2%. 2-(Е)-Бутендиоат (1/1) плавится при 86-88°C, мол. м. 430,53.

Вычислено, %: С 66,95; Н 7,96;
N 6,51.



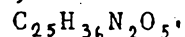
Найдено, %: С 67,12; Н 8,06;
N 6,46.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 264 \text{ нм}$ ($\epsilon = 16395$).

Пример 13. Получение 2-[(Е)-фенилметилден]-1-[(Е)-(2'-диизопропиламиноэтоксинио)]-циклогексана.

Поступают по примеру 2, однако исходными веществами здесь служат 20,13 г (0,1 моль) 2-(Е)-фенилметилденциклогексан-1-он-(Е)-оксим и 22,02 г (0,11 моль) 1-диизопропиламинохлорэтангидрохлорида. Получают 30,99 г целевого соединения, выход 94,3%. Соль 2-(Е)-бутендиоата (1/1) плавится при 103-104°C, мол.м. 444,58.

Вычислено, %: С 67,54; Н 8,16;
N 6,30.



Найдено, %: С 67,54; Н 8,34;
N 6,34.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 275 \text{ нм}$ ($\epsilon = 17304$).

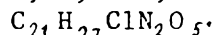
Пример 14. Получение 2-[(Е)-(п-хлорфенилметилден)]-1-[(Е)-(2'-диметиламиноэтоксинио)]-циклогексана.

Поступают по примеру 1 с тем отличием, что исходными материалами здесь служат 23,57 г (0,1 моль)

2-[(Е)-(п-хлорфенилметилден)]-циклогексан-1-он-(Е)-оксима и 12,24 г (0,105 моль) 1-диметиламино-2-хлорэтана. Получают 28,60 г целевого соединения, выход 93,2%. 2-(Е)-Бутендиоат (1/1) плавится при 169-171°C, мол. м. 422,92.

Вычислено, %: С 59,64; Н 6,44;

Cl 8,38; N 6,62.



Найдено, %: С 59,42; Н 6,38;

Cl 8,27; N 6,67.

У.Ф.: $\lambda_{\text{макс.}} = 275 \text{ нм}$ ($\epsilon = 19292$).

Соединения общей формулы (1) обладают ценными свойствами, заключающимися в усилении наркоза, обезболивании и способности нормализовать ритм сокращения сердечной мышцы. Фармакологическая активность предлагаемых соединений демонстрируется следующими стандартными испытаниями.

Острая токсичность при испытании на мышах.

Острую токсичность определяют на самцах и самках белой мыши породы "CFLP". Масса тела животных находится в пределах 18-24 г. Испытуемое

соединение вводят через рот при дозировке 20 мл/кг. После обработки животных помещают в предназначенную для них коробку и выдерживают на подстилке, позволяющей ее царапать при комнатной температуре. Животные получают предназначенный для мышей корм и водопроводную воду в неограниченных количествах. После обработки животных наблюдают в продолжение 4 дней и показатели токсичности определяют графическим методом.

Действие усиления наркоза.

Мышам массой тела 20-24 г вводят внутривенно гексобарбитал в дозе 40 мл/кг. Измеряют длительность сна у обработанных и необработанных животных. Испытуемые соединения проявляют эффект усиления наркоза если средняя продолжительность сна у обработанных животных становится в 2,5 раза большей по сравнению с средним значением таковой у контрольной группы. Значения ED_{50} вычисляют на основании полученных данных, которые представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
14	2000	10	200,0
5	800	40	20,0
11	1000	2	500,0
9	600	23	26,0
8	800	22	36,4
1	2000	200	10,0
10	400	80	5
Мепробамат	1100	260	4,2

Соединения, принятые для сравнения: А - не активно при дозе 50 мг/кг; Б - не активно при дозе 140 мг/кг; В - не активно при дозе 100 мг/кг; Г - не активно при дозе 320 мг/кг; Д - не активно при дозе 170 мг/кг.

Из табл. 1 следует, что предлагаемые соединения оказывают существенно более сильное действие в отношении потенционирования наркоза, нежели известный препарат - мепробамат. Известные структурные аналоги при указанных дозировках не проявляют какого-либо усиливающего наркоз действия.

Обезболивающее действие при испытаниях на мышах.

Мыши вводят внутривенно 0,4 мл 0,5%-ной уксусной кислоты. Через 5 мин подсчитывают характерные реакции, выражающиеся в том, что мышь корчится от боли, в продолжение 5 мин. Испытуемое соединение вводят через рот за 1 ч до введения уксусной кислоты. Активность выражают в процентах от данных, полученных для контрольной группы. Результаты обезболивающего действия при испытании на мышах показаны в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Соединение по примеру 1	LD ₅₀ , мг/кг	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
2	740	43	17,2
3	1100	45	24,2
1	>2000	200	>10,0
11	1000	150	6,7
10	400	58	6,9
Парацетамол	510	180	2,8

Соединения, принятые для сравнения: Е - не активно при дозе 350 мг/кг; А - не активно при дозе 50 мг/кг; Ж - не активно при дозе 65 мг/кг.

Из табл. 2 следует, что обезболивующее действие соединений общей формулы (I) является в несколько раз более сильным по сравнению с известным парацетамолом. Известные соединения не обладают обезболивающими свойствами.

Действие, нормализующее ритм сердечных сокращений при испытании на крысах.

Эффект нормализации ритма сокращений сердечной мышцы определяют на крысах (самцах и самках массой тела 160-200 г).

Аконитин вводят внутривенно в форме шарика для инъекций (bolus injection). Отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ) происходят через 5 мин при измерении по стандартному методу. Испытуемое соединение вводят внутривенно за 2 мин до добавления аконитина. Результаты эффекта нормализации сокращений сердечной мышцы при испытании на крысах приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Соединение по примеру	Доза, мг/кг, при внутривенном введении	Ингибирование аконитина, %
-----------------------	--	----------------------------

1	2	61,6
3,7	0,5	72,0

30

35

40

Продолжение табл.3

Соединение по примеру	Доза, мг/кг, при внутривенном введении	Ингибирование аконитина, %
4,6	0,5	57,0
5	4	34,7
6	1	86,2
8,12	2	59,5
10	4	57,6
11	4	29,25
13	2	39,2
14	2	35,3
25 Лидокаин	4	23,5

Данные табл. 3 показывают, что предлагаемые соединения обладают более сильным нормализующим ритм сердечной деятельности действием в сравнении с лидокаином. Этот эффект появляется при внутривенном и пероральном введении.

В табл. 4 нормализующее ритм сердечной деятельности действие предлагаемого соединения сравнивают с известным.

Т а б л и ц а 4

Соединение по примеру	LD ₅₀ , мг/кг	Ингибирование аконитина %, ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
4	12,5	0,54	23,14
Соединение Ж для сравнения	21,19	2,00	10,59

Приведенные данные доказывают, что предлагаемые соединения превос-

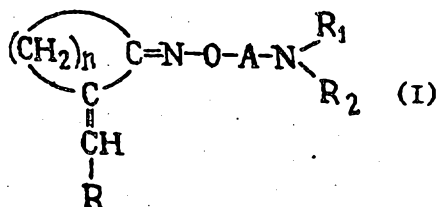
ходят известные производные по абсолютной дозе и терапевтическому индексу.

При указанных испытаниях применяются следующие соединения, принятые для сравнения: мепробамат - 2-метил-2-н-пропил-1,3-пропандиолдикарбамат; 5 парацетамол - 4-оксиацетанилид, лидокаин - N,N-диэтил-2,6-диметил-ацетанилид.

Для сравнения приняты соединения А - 2-бензил-1-(3'-диметиламино-пропоксиимино)-циклогексан; соединение Б - 1-[2'-метил-3'-(4"-метилпиперазинил)-пропоксиимино]-2-(п-метоксибензил)-циклогексан, соединение В - 1-(2'-метил-3'-диметиламино-пропоксиимино)-2-(о-метоксибензаль)-циклогексан; соединение Г - 2-(п-хлорбензил)-1-[3'-(4"-метилпиперазинил)-пропоксиимино]-циклогексан; соединение Д - 1-(3'-диметиламино-пропоксиимино)-2-(п-хлорбензил)-циклогексан; соединение Е - 1-(3'-диметиламино-пропоксиимино)-2-(п-метоксибензаль)-циклогексан; соединение Ж - 2-бензаль-1-(2'-диизопропиламиноэтоксиимино)-циклогептан. 10 15 20 25

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Простые эфиры оксима формулы 30



где в случае, если $n = 4$, R - фенил, А - триметилен, а R_1 и R_2 каждый означает изопропил, или вместе с атомом азота образуют N-фенилпиперазин, или R - фенил, А - этилен, а R_1 и R_2 - изопропил; или R - 4-хлорфенил, А - триметилен, а R_1 и R_2 - изопропил; или R - 4-хлорфенил, А - этилен, а R_1 и R_2 - метил; 40 45 50 55

если $n = 5$, R - фенил, А - этилен, R_1 и R_2 - метил или изопропил;

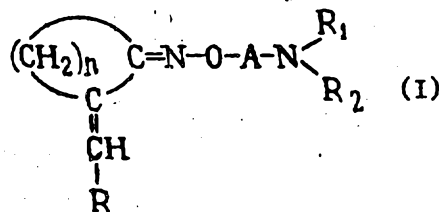
если $n = 6$, R - фенил, А - этилен, R_1 и R_2 - изопропил;

$n = 6$, R - фенил, А - триметилен, R_1 и R_2 - ме-

тил, с тем условием, что, если $n = 5$, R - фенил, А - этилен, а R_1 и R_2 - изопропил, то соединение формулы (I) имеет Z,E-конфигурацию, а во всех остальных случаях соединение общей формулы (I) имеет E,E-конфигурацию,

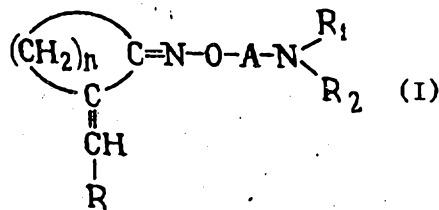
их гидрохлориды или бутендиоаты, обладающие антиаритмической активностью.

2. Простые эфиры оксима общей формулы



где $n = 4$, R - фенил, А - триметилен, R_1 и R_2 - изопропил или совместно с атомом азота образуют N-фенилпиперазин, $n = 5$, R - фенил, А - этилен, R_1 и R_2 - метил или изопропил; $n = 6$, R - фенил, А - этилен, R_1 и R_2 - изопропил; $n = 6$, R - фенил, А - триметилен, R_1 и R_2 - метил; $n = 4$, R - 4-хлорфенил, А - этилен, R_1 и R_2 - метил, при условии, что если $n = 5$, R - фенил, А - этилен, R_1 и R_2 - изопропил, соединение формулы (I) имеет Z,E-конфигурацию, а во всех остальных случаях соединение формулы (I) имеет E,E-конфигурацию, обладающие антиаритмическим и усиливающим наркоз действием. 35 40 45

3. Простые эфиры-оксима общей формулы



где $n = 4$, R - фенил, А - триметилен, R_1 и R_2 - изопропил или совместно с атомом азота образуют N-фенилпиперазин;

$n = 4$, R - 4-хлорфенил, A - три-
метилен, R_1 и R_2 - изо-
пропил;

$n = 6$, R - фенил, A - этилен, R_1
и R_2 - изопропил;

$n = 6$, R - фенил, A - триметилен,
 R_1 и R_2 - метил,

обладающие антиаритмическим и обезбо-
ливающим действием.

Редактор Н.Рогоulich

Составитель Л.Иоффе

Техред Л.Сердюкова

Корректор Н.Король

Заказ 5667/23

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4