



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1316563** **A3**

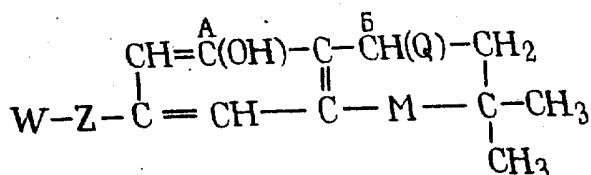
(51)4 C 07 D 405/12, 413/12, 417/12, ,
311/58, C 07 C 103/38//A 61 K 31/35

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

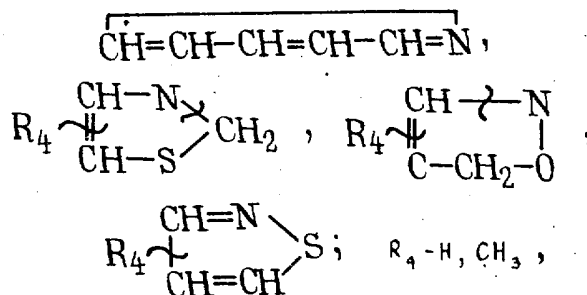
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3568915/23-04
(22) 15.03.83
(31) 358751; 457171
(32) 16.03.82; 13.01.83
(33) US
(46) 07.06.87. Бюл. № 21
(71) Пфайзер Инк. (US)
(72) Джеймс Фредерик Егглер, Майкл Росс Джонсон и Лоренс Шерман Мелвин мл. (US)
(53) 547.712.07(088.8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1965, с. 445.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИЦИКЛИЧЕСКИХ БЕНЗОКОНДЕНСИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ
(57) Изобретение касается бициклических соединений бензопиранового или тетралинового ряда, в частности веществ общей формулы



где M - O, CH₂; Z - C₄-C₉-алкилен или O-Алк при Алк - C₄-C₉-алкилен;
Q - C(O)Q₁ при Q₁ - NHC(O)R₁, NR₂R₃, NHOH, CH₂CN, CH₂C(O)OC₂H₅; W - H, C₆H₅; R₂ и R₃ - H, C₁-C₄-алкил; R₁ - H, C₁-C₄-алкил, C₆H₅, C₆H₅CH₂, C₆H₅(CH₂)₂ или группа



которые как обладающие обезболивающим действием могут быть использованы в медицине. Для выявления физиологической активности веществ бензопиранового или тетралинового ряда получены новые вещества I. Процесс ведут превращением группы при B-углеродном атоме: -C(O)-n-NO₂-C₆H₅-C(O)Q, и далее группы при A-углеродном атоме: -OH-CH₂-C₆H₅-OH, причем первое превращение ведут с использованием HQ₁ или Met Q₁, где Met - Na, K, Li, в среде растворителя при 20-157°C, а второе - гидрогенолизом в присутствии Pd-катализатора в среде растворителя. Вещества (I) представляют собой в основном кристаллические продукты с т.пл. 143-240°C, но некоторые маслянистые жидкости. Обезболивающее действие веществ I лучше, чем известных аналогов. Также наблюдается противорвотный и противопносный эффект. 6 табл.

(19) **SU** (11) **1316563** **A3**

Изобретение относится к получению новых бициклических бензоконденсированных соединений, которые обладают обезболивающим действием и могут быть использованы как средства против поноса и как агенты для лечения и предотвращения имезиса и тошноты, особенно при введении лекарств против новообразований.

Целью изобретения является получение новых соединений - производных бензопирана или тетралина, обладающих ценными биологически активными свойствами.

Пример 1. 4-N-Ацетилкарбоксимидо-5-окси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран.

А. р-Нитрофенил-5-бензилокси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран-4-карбоксилат.

Смесь 3,3 г (7,53 ммоль) 5-бензилокси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран-4-карбоновой кислоты, 5,0 г (21,3 ммоль) п-нитрофенилтрифторацетата и 100 мл сухого пиридина в атмосфере азота перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов. Пиридин выпаривают под вакуумом, добавляют этиловый эфир к остатку и все это промывают 1 н. гидроокисью натрия, водой, 10%-ной соляной кислотой, рассолом, высушивают $MgSO_4$ и растворитель выпаривают до получения 4,5 г сырого масла. Это масло берут в пентане и охлаждают до получения 3,38 г кристаллов, т.пл. 87-87,5°C.

В. 4-N-Ацетилкарбоксимидо-5-бензилокси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран.

К 301 мг (5,1 ммоль) ацетамида добавляют 35 мл сухого тетрагидрофурана и пропускают азот через раствор,

во время добавления 103 мг гидрида натрия (99%) (4,3 ммоль). Полученную смесь перемешивают всю ночь в атмосфере азота, добавляют 400 мг

5 (0,716 ммоль) сложного р-нитрофенил эфира, полученного в части А, и перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение одного часа.

10 Смесь выливают в лед-воду, подкисляют до pH 3 10%-ной соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают рассолом, насыщенным раствором бикарбоната натрия, снова рассолом и высушивают $MgSO_4$. Выпаривание

15 растворителя позволяет получить 416 мг сырого твердого вещества. Сырое вещество берут в метиленхлориде, промывают раствором бикарбоната натрия, рассолом, высушивают ($MgSO_4$) и растворитель выпаривают, получая 331 мг

20 пены. При добавлении гексана осаждаются кристаллы, 249 мг. Обработка их горячим гексаном дает 216 мг при охлаждении и фильтрации, т.пл. 157-158°C.

Н-ЯМР ($ODCl_3$), ч./млн, δ : 2,20 (с, 3Н), 3,80 (т, 1Н), 5,0 (с, 2Н), 6,50 (с, 2Н), 7,30 (с, 5Н), 8,10 (с, 1Н).

30 С. 21,6 мг продукта части В, 45 мг 5%-ного палладия на угле и 25 мл этилацетата встряхивают в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 2,5 ч. Фильтрацией и выпариванием фильтрата получают 158 мг продукта, т.пл. 146-147°C.

35 Повторяя методику части В с соответствующим амидом формулы $R_{19}CONH_2$, сульфонамидом формулы $R_{17}SO_2NH_2$ или мочевиной вместо ацетамида и гидрированием полученного продукта методом, изложенным в части С, получают следующие имидосоединения формулы I, где Q - $CONHCOR_{19}$, $CONHSO_2R_{17}$ или $CONHCONH_2$:

Q = $CONHCOR_{19}$,
где R_{19}

Характеристики соединения

$CH(CH_3)_2$

Т. пл. 143-148°C

$C(CH_3)_3$

Массовый спектр, м/е: M^+ 431, основание 360

¹Н-ЯМР ($CDCl_3$), ч./млн, δ : 4,05 (т, 1Н), 6,50 (м, 2Н), 7,1 (с, 1Н)

3	1316563	4
C_6H_5	Т.пл. 172-173°C	
$C_6H_5CH(CH_3)$	Т.пл. 141-146°C	
(диастереомер А))	Массовый спектр, м/е: M^+ 479 1H -ЯМР ($CDCl_3$), ч./млн, δ : 3,85 (т, 1H), 4,3 (к, 1H), 6,2 (м, 2H), 7,2 (с, 5H)	
$C_6H_5CH(CH_3)$	Т.пл. 144-149°C	
(диастереомер В)	Массовый спектр: м/е: M^+ 479 основание 105 1H -ЯМР ($CDCl_3$), ч./млн, δ : 3,90 (т, 1H), 4,40 (к, 1H), 6,35 (м, 2H), 7,25 (с, 5H)	
$C_6H_5CH_2$	-	
n- C_4H_9	-	
$Q_3 = CONHCONH_2$	Т.пл. 154-158°C Массовый спектр, м/е: M^+ 390 ($M-NH_3$) 373	
$Q_3 = CONHSO_2R_n$, где $R_n - CH_3$	Т.пл. 155-156°C Массовый спектр, м/е: M^+ 425, основа- ние 303	

П р и м е р 2. 5-Окси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран-4-гидроксамовая кислота.

А. Смесь 5,0 г 5-бензилокси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран-4-карбоновой кислоты, 500 мг 5%-ного катализатора - палладия на угле и 150 мл этилацетата гидрируют в течение 18 ч при давлении три атмосферы. После удаления катализатора и выпаривания растворителя получают 4,25 г пены. Очистка хроматографией на силикагеле при элюировании 2:1 гексаном/этиловым эфиром позволяет получить 1,84 г продукта, т.пл. 147-148°C.

В. п-Нитрофенил-5-окси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран-4-карбоксилат.

Смесь 4,25 г (12,3 ммоль) продукта части А, 8,67 г (37 ммоль) п-нитрофенилтрифторацетата и 50 мл сухого пиридина перемешивают в течение 65 ч при комнатной температуре. Смесь вы-

35 паривают, чтобы удалить пиридин, и остаток обрабатывают так, как описано в примере 1А, до получения 5,085 г (88%) требуемого сложного эфира.
40 1H -ЯМР ($CDCl_3$), ч./млн, δ : 6,5 (м, 2H), 6,7 (с, OH), 7,03-7,3 (м, 2H), 8,0-8,3 (м, 2H).

С. Смесь 43 мг (1,066 ммоль) измельченной в порошок гидроокиси натрия в 10 мл пиридина в атмосфере азота перемешивают и нагревают для растворения, затем охлаждают до 0°C, добавляют 111 мг (1,6 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина, и перемешивают 15 мин. Раствор 250 мг (0,533 ммоль) продукта части В в 3,0 мл пиридина добавляют, смеси позволяют нагреться до комнатной температуры, оставляя ее с перемешиванием на всю ночь. Пиридин выпаривают, остаток берут в воду и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают водой, насыщенным рассолом и высушивают $MgSO_4$. Выпаривание растворителя позволяет по-

лучить 260 мг сырого продукта, который загружают в колонку с 30 г силикагеля. Элюирование 1:1 гексаном/этиловым эфиром для 10 фракций, затем этилацетатом – до элюирования требуемого продукта. Выпаривание растворителя (фракции 18-20) дает 158 мг целевого соединения.

Массовый спектр (M^+ 363). 1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ : 6,20 (4H, 2 ароматическое, NH, OH), 10,0 (1H, обмены с D_2O).

Пример 3. N-2-Пиридил-5-окси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2H-бензопиранкарбоксамид.

А. N-2-Пиридил-5-бензилокси-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2H-бензопиранкарбоксамид.

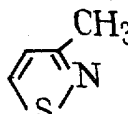
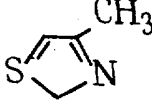
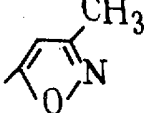
Смесь 1,118 г (2,0 ммоль) 4-нитрофенил-5-бензилокси-2,2-диметил-7-(1,2-диметилгептил)-3,4-дигидро-2H-бензопиранкарбоксилата, 376 мг (4,0 ммоль) 2-аминопиридина и 4 мл пиридина помещают в запаивную трубку и нагревают 18 ч при 155-157°C. После охлаждения трубку вскрывают, смесь концентрируют досуха под вакуумом, остаток растворяют в этиловом эфире, промывают 1 н. соляной кислотой (25 мл), 1 н. гидроокисью натрия (3 x 25 мл), водой (2 x 25 мл) и раствором (25 мл). Промытый эфирный раствор высушивают ($MgSO_4$), растворитель выпаривают до получения 966 мг масла. Масло очищают хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя смесью гексан/метиленхлорид (1:4), затем 15%-ным этиловым эфиром в метиленхлориде. Фракции, содержащие продукт, объединяют и растворитель выпаривают под вакуумом до получения 823 мг (80%) требуемого амина.

В. Смесь 691 мг каждого упомянутого амида и 10%-ного Pd/C катализатора, 1,08 г 1,4-циклогексадиена и 25 мл сухого этанола гидрируют по методике примера 2. После удаления растворителя под вакуумом получают 680 мг сырого дебензилированного продукта. Этот продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метиленхлоридом, затем метиленхлоридом, содержащим 10% этилового эфира, наконец, одним эфиром до получения 515 мг (90%) дебензилированного материала, который кристаллизуется из этилацетата/гек-

сана, обеспечивая выход 398 мг (70%) продукта, т.пл. 166-167°C; массовый спектр, m/e : 424 (молекулярный ион), 119 основание.

С. Применяя подходящий амин $ArNH_2$ вместо 2-пиридиламина, получают с помощью упомянутой методики соединения, представленные в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

10	A	Т.пл., °C	Массовый спектр (m/e)
15		238,5-239	M^+ 430 основание 127
20		-	M^+ 534 основание 91
25		208-209	M^+ 444 основание 141
30		-	M^+ 425 основание 96
35		-	-

Пример 4. 4-Нитрофенил-5-бензилокси-2,2-диметил-7-(2-метилпропил)-3,4-дигидро-2H-бензопиран-4-карбоксилат.

А. 5-Бензилокси-2,2-диметил-7-(2-метилпропил)-3,4-дигидробензопиран-4-карбоновая кислота.

Смесь 7,8 г (22,2 ммоль) 5-бензилокси-4-циано-2,2-диметил-7-(2-метилпропил)-3,4-дигидро-2H-бензопирана, 12,5 г таблеток KOH и 200 мл этиленгликоля нагревают в азоте с вертикальным холодильником в течение 18 ч и охлаждают до температуры окружающей среды. Смесь подкисляют до pH 3 концентрированной соляной кислотой, экстрагируют этилацетатом и экстракты высушивают $MgSO_4$. Выпаривание растворителя дает масло, которое бе-

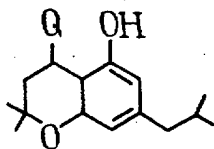
рут в этиловый эфир, промывают водой, рассолом, высушивают $MgSO_4$ и растворитель выпаривают, обеспечивая получение 8,25 г сырого продукта в виде кислоты, которую очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя этиловым эфиром/метиленхлоридом в соотношении 1:4, просто эфиром и, наконец, метанолом/этиловым эфиром в соотношении 1:9, до получения 6,13 г выхода, который дает кристаллы из метиленхлорида/гексана, т.пл. 152-158°C.

В. Смесь 3,0 г (8,15 ммоль) кислоты, полученной в части А, 2,87 г (12,2 моль) п-нитрофенила трифторацетата и 40 мл сухого пиридина перемешивают при комнатной температуре в течение 60 ч. Пиридин выпаривают под вакуумом, остаток промывают 1 н. соляной кислотой (3 x 25 мл), 1 н. гидроокисью натрия (4 x 25 мл), водой, рассолом и высушивают $MgSO_4$. Выпаривание растворителя обеспечивает получение 4,0 г сырого продукта в виде пены, который кристаллизуется из метиленхлорида/гексана до получения 3,67 г целевого соединения, т.пл. 125-126°C.

Пример 5. 5-Окси-2,2-диметил-7-(2-метилпропил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран-4-карбоновая кислота, т.пл. 185-187°C.

Получают каталитическим гидрированием соответствующего 5-бензил эфира, используя описанные способы.

Пример 6. А. Используя способы примеров 1 и 3, но исходя из п-нитрофенила сложного эфира, полученного в примере 4, и подходящего амида или мочевины, получают таким же образом следующие соединения:



Q	Т.пл., °C
CONHCOCH ₃	156-157
CONHCOCH(CH ₃) ₂	117-120
CONH ₂	206-207
CONHCOC ₆ H ₅	-
CONH-Тетразол-5-ил	-

CONHCO		-
CONHCOC(CH ₃) ₃		-
CONHCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂		-
CONHSO ₂ CH(CH ₃) ₂		-
CONHSO ₂ C ₆ H ₅		-

Пример 7. А. Используя 3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-8-бензилокси-1-тетралин (получен в патенте США № 4188495), получают количественный выход соответствующего ненасыщенного нитрила - 8-бензилокси-1-циано-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-3,4-дигидронафталина в виде оранжевого масла.

В. Масло, полученное в части А, гидрируют по методике примера 1С, получая соответствующий тетралин - 8-бензилокси-1-циано-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)тетралин с 89%-ным выходом в виде оранжевого масла.

С. Тетралиннитрил гидролизуют в этиленгликоле гидроокисью калия по методике примера 4А, получая соответствующую кислоту - 8-бензилокси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-тетралин-1-карбоновую кислоту в виде белой пены с 39%-ным выходом.

Д. Смесь 1,6 г продукта части С, 20 мл метанола и 320 мг 5%-ного палладия на угле (катализатора) гидрируют при давлении в три атмосферы в течение трех часов и продукт выделяют фильтрацией и выпариванием фильтрата. Получают 1,2 г бесцветной твердой пены, которая является на 92,5% чистой смесью диастереомеров по данным HPLC-анализа на Zobax Sil-колонке зарегистрированная торговая марка E. I du Pont de Nemours and Co. Inc. (Wilmington Del), 2%-ный изопропиловый спирт в гексане при 1 мл/мин, ¹H-NMR (CDCl₃), ч./млн. δ : 0,8 (с, 3H), 1,0 (с, 3H), 1,2 (д, 4H), 1,74 (м, 6H), 2,5 (м, 4H), 3,7 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 6,1 (с, 2H), 7,1 (с, 5H), 8,1 (широкий с., 1H), который согласуется со структурой для 8-окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-тетралин-1-карбоновой кислоты.

Е. Реакция упомянутой кислоты (3,14 ммоль) с п-нитрофенилтрифтор-ацетатом (3,45 ммоль) в пиридине методом примера 2В дает 1,1 г (69%) п-нитрофенил-8-окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)тетралин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

Ф. Используя бензил-эфир, полученный в части С, по методике части Е можно получить п-нитрофенил-8-бензилокси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-тетралин-1-карбоксилат в виде масла с выходом 90%. ТСХ: R_f 0,68 с гексан/этилацетатом, 2:1 (растворитель).

Пример 8. 8-Окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)тетралин-1-карбоксамид.

А. Реакция 2,3 г (3,9 ммоль) п-нитрофенил-8-бензилокси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-тетралин-1-карбоксилата в избытке жидкого аммиака при -70°C в течение 30 мин и выпаривание избытка аммиака дает желтую пасту, которая при силикагелевой хроматографии, элюированная с помощью смеси 1:1 этилацетат/гексан, позволяет получить 730 мг амида. R_f 0,15 при ТСХ с системой растворителя 2:1 этилацетат/гексан. Исходный материал также выделяют (1,15 г).

В. Гидрированием продукта части А в 50 мл метанола с 400 мг 5%-ного катализатора Pd/C при давлении 3 атм в течение 4,5 ч с применением обычных способов можно получить сырой продукт, который очищают на силикагелевой колонке, используя в качестве растворителя этилацетат/гексан (2:1). Получают 130 мг целевого соединения в виде белого твердого вещества, т.пл. $155-157^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), ч./млн, δ : 0,8 (с, 3H), 1,0 (с, 3H), 1,16 (д, 3H), 1,7 (м, 6H), 2,47 (м, 4H), 3,57 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 6,1 (д, 3H), 7,2 (с, 5H).

С. Проводят реакцию 0,55 г (1,1 ммоль) п-нитрофенил-8-окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)тетралин-1-карбоксилата в 10 мл тетрагидрофурана с избытком газообразного метиламина при комнатной температуре, выливают полученную смесь в 10%-ную соляную кислоту, экстрагируют этилацетатом. Применяя обычные способы, получают 0,50 г N-метиламида - N-метил-8-окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-

пентилокси)тетралин-1-карбоксамид в виде пены.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), ч./млн, δ : 0,8 (с, 3H), 1,0 (с, 3H), 1,2 (д, 4H), 1,7 (м, 6H), 2,53 (м, 6H), 3,6 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 6,2 (д, 2H), 7,13 (с, 5H).

Пример 9. 8-Окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-тетралин-1-карбонилмочевина.

С помощью реакции между 1,2 г (2 ммоль) п-нитрофенил-8-бензилокси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-тетралин-1-карбоксилата, 0,3 г (5 ммоль) мочевины и 0,248 г (10 ммоль) гидрида натрия в 12 мл диметилсульфоксида при комнатной температуре в течение одного часа выделяют продукт методом примера 1В. Удаляя группу бензил гидрированием по методике примера 1С, можно получить чистое целевое соединение с общим выходом 36%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), ч./млн, δ : 0,77 (с, 3H), 1,1 (м, 8H), 1,7 (м, 4H), 2,5 (м, 4H), 3,6 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 5,7 (с, 1H), 6,1 (с, 2H), 7,1 (с, 5H), 8,2 (с, 2H).

Пример 10. Реагирование 1,1 г (1,9 ммоль) п-нитрофенил-8-окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)тетралин-1-карбоксилата, 1,0 г (17 ммоль) ацетамида, 361 мг (15 ммоль) гидрида натрия в 70 мл тетрагидрофурана по методу примера 1, части В и С, позволяет заготовить 8-окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-1-N-ацетилкарбоксимид с 55%-ным выходом продукта в виде пены.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), ч./млн, δ : 0,7 (с, 3H), 1,0 (с, 3H), 1,16 (д, 3H), 1,6 (м, 6H), 2,3 (с, 3H), 2,5 (м, 4H), 3,73 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 6,1 (с, 2H), 7,1 (с, 5H), 8,5 (NH).

Пример 11. 3-[8-Окси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)-тетралин-1-ил]-3-оксопропионитрил.

К раствору 2,4 мл 2,1 М п-бутиллития в 3,7 мл тетрагидрофурана при -78°C добавляют раствор 0,26 мл (5 ммоль) ацетонитрила в 3,7 мл ТГФ, и смесь перемешивают в течение одного часа при -78°C . Добавляют раствор 1,1 г (2,0 ммоль) п-нитрофенил-8-бензилокси-3,3-диметил-6-(5-фенил-2-пентилокси)тетралин-1-карбоксилата в 3,7 мл ТГФ и продолжают перемешивать при -78°C в течение 30 мин. Реакци-

онную смесь нагревают до комнатной температуры, гасят 7 мл 10%-ной соляной кислоты и экстрагируют этиловым эфиром. Выделение продукта, как и в предшествующем примере позволяет получить 1,13 г сырого бензил-эфира, который дает 500 мг очищенного промежуточного продукта с помощью силикагелевой хроматографии: массовый спектр — молекулярный ион, 495.

Удаление группы бензила гидрированием по методу примера 1С дает чистое целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃), ч./млн, δ : 0,8 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,2 (м, 5H), 1,7 (м, 4H), 2,5 (м, 4H), 3,5 (с, 2H), 4,0 (м, 2H), 6,1 (с, 2H), 7,1 (с, 5H).

Обезболивающие свойства предлагаемых соединений определяются опытами использованием теплового ноцицептивного возбудителя, такого как удар по мышинному хвосту, или химического ноцицептивного возбудителя, такого как измерение способности соединения подавлять скрючивание у мышей, вызванное фенилбензохиноновым раздражителем.

Опыты с использованием теплового ноцицептивного возбудителя.

Опыты по обезболиванию на мышах с использованием горячих пластин.

Используемый метод модифицирован. Контролируемое тепловое возбуждение прикладывают к лапе мыши с помощью алюминиевой пластины толщиной 1/8". Рефлектор инфракрасной тепловой лампы мощностью 250 В помещают под дно алюминиевой пластины. Терморегулятор, соединенный с термисторами на поверхности пластины, задает программу лампам нагрева, с тем чтобы поддерживать температуру постоянной, (57°C). Каждая мышь опускается в стеклянный цилиндр (диаметр 6 1/2), находящийся на горячей пластине, и отсчет времени начинается с того момента, когда лапка животного коснется пластины. Через 0,5 и 2 ч после лечения соединением, применяемым в эксперименте, мышей наблюдают на первое "ударное" движение одной или обеих задних лапок или до тех пор, пока не пройдет 10 с без таких движений. Морфин имеет MPE₅₀ = 4-5,6 мг/кг/с (подкожное применение).

Обезболивающие эксперименты с мышами, подвергнутыми удару по хвосту.

Каждую мышь помещают в соответствующий металлический цилиндр, так чтобы хвост высывался через один из концов. Цилиндр располагается таким образом, что хвост лежит прямо над скрытой тепловой лампой. При постановке эксперимента алюминиевый флажок, закрывающий лампу, отдергивается, позволяя световому пучку проходить через щель и фокусироваться на кончике хвоста. Одновременно включается секундомер. Мыши, которым не давали лекарства, обычно реагируют через 3-4 с после экспозиции лампы. Конечная точка для мышей, подвергнутых лечению, — 10 с. Опыт с каждой мышью проводят через 0,5 и 2 ч после принятия морфина и испытуемого соединения. Морфин имеет MPE₅₀ 3,2-5,6 мг/кг (SC).

Метод погружения хвоста.

Метод представляет собой усовершенствованную процедуру с приемником, предложенную Ben lassel et al. Самца белой мыши (19-21 г) породы charles River CD-1 взвешивают и помечают для идентификации. Обычно в каждой группе для лечения лекарством находится пять животных, каждому из которых соответствует контрольное животное. С целью общей проверки новые опытные агенты назначают сначала в дозе 56 мг/кг внутрь брюшины или подкожным вливанием в объеме 10 мл/кг. Перед принятием лекарства и через 0,5 и 2 ч после него каждую мышь помещают в цилиндр. Каждый цилиндр снабжен отверстиями для обеспечения адекватной вентиляции и закрывается круглой нейлоновой пробкой, через которую пропущен хвост животного. Цилиндр удерживают в вертикальном положении и хвост полностью погружают в водяную ванну с постоянной температурой 56°C. Конечным моментом каждого испытания является энергичное судорожное подергивание хвоста в сочетании с двигательной реакцией. В некоторых случаях после принятия лекарства реакция может быть менее сильной. Чтобы предотвратить чрезмерное повреждение ткани, опыт завершают и хвост удаляют из ванны через 10 с. Ответное скрытое состояние записывается в секундах с точностью до 0,5 с. Контроль-носитель (без лекарства) и стандарт известной силы испытываются одновременно с кандидатами на скрининг. Ес-

ли активность испытуемого агента не вернется к установленным величинам в течение 2-часового испытания, латентный период реакции определяется через 4 и 6 ч. Конечные измерения проводятся через 24 ч, если активность все еще наблюдается в конце экспериментального дня.

Опыт с использованием химического ноцицептивного возбуждения.

Подавление скрючивания, вызванного фенилбензохиноновым раздражителем.

Группу из 5 мышей Carworth Farm CF-1 предварительно обрабатывают подкожно или орально физиологическим раствором, морфином, кодеином или опытным соединением. Двадцать минут (если обработка подкожная) или пятьдесят минут (если обработка оральная) спустя каждую группу обрабатывают внутрибрюшинной инъекцией фенилбензохинона, известного раздражителя, вызывающего брюшинные сокращения. Через 5 мин мышей наблюдают на наличие или отсутствие скрючивания в течение 5 мин после введения раздражителя. Установлено, что предварительная обработка лекарством MPE₅₀ блокирует скрючивание.

Опыты с использованием давления как ноцицептивного возбуждения.

Эффект Haffner по методике защемления хвоста - модификация методики Haffner Experimentelle Prutung Schmerzstillender, Mittel Deutch - применяют для установления эффектов опытных соединений на агрессивную атаку, вызванную в ответ на возбуждение защемлением хвоста.

Используют самцов белых крыс (50-60 г) породы Charls River (Sprague-Dawley) CD. Перед обработкой лекарством и спустя 0,5, 1,2 и 3 ч после обработки зажимом "бульдог" (Johns Hopkins 2,5 дюйма) зажимают основание

крысиного хвоста. Конечной точкой каждого испытания является явное агрессивное поведение по направлению к раздражающему возбудителю с латентностью атаки, выраженной в секундах. Зажим удаляется через 30 с, если атака больше не повторяется и латентный период реакции записывается как 30 с. Морфин имеет активность 17,8 мг/кг

10 (i.p.).

Опыты с использованием электрического ноцицептивного возбуждения.

Опыты "раздирание-прыжки".

Это усовершенствованная методика "раздирание - подпрыгивание". Применяется для определения болевых порогов. Используются самцы белых крыс (175-200 г) породы Charles River (Sprague-Dawley) CD. Перед получением лекарства лапу каждой крысы погружают в 20%-ный глицерин-солевой раствор. Животных затем помещают в камеру и подвергают последовательности 1-секундных ударов по лапе, которые проводятся с повышающейся интенсивностью с интервалами 30 с. Это ряды 0,26; 0,39; 0,52; 0,78; 1,05; 1,31; 1,58; 1,86; 2,13; 2,42; 2,72 и 3,04 мА. Поведение каждого животного оценивается по наличию раздирания, писка, подпрыгивания или быстрого движения при ударной атаке.

Последовательность ударов с возрастающей интенсивностью получает каждая крыса непосредственно до и через 0,5; 2,4 и 24 ч после принятия лекарства.

Результаты упомянутых опытов записываются как процент от максимально возможного эффекта (% МВЭ). % МВЭ каждой группы статистически сравнивается с % МВЭ стандарта и контрольной величиной перед приемом лекарства. % МВЭ рассчитывается следующим образом:

$$\% \text{ МВЭ} = \frac{\text{время опыта} - \text{контрольное время}}{\text{время выключения} - \text{контрольное время}} \times 100$$

Установлено, что соединения формулы I особенно полезны как противорвотные и противотошнотные агенты для млекопитающих для предотвращения рвоты и тошноты, вызванных введением антинеопластических агентов.

Противорвотные свойства соединений формулы I определяют на неанестезиро-

ванных кошках согласно известной методике.

Антагонизм PGE₂ (простагландин E). Понос у мышей.

Противопоносная активность соединений формулы I определяется по усовершенствованной методике Dajani et al. European Jour. Pharmacol., 34,

105-113, 1975. Это метод надежного выявления поноса у не обработанных иным способом мышей в течение 15 мин. Животные, у которых перед обработкой нет поноса, считаются защищенными. Запорные эффекты измеряются как ответ "все или ничего", причем понос определяется как жидкий стул, очень отличающийся от нормального фекального вещества, которое состоит из хорошо сформированных шариков, крепких и относительно сухих.

Используют белых мышей, самцов, породы Charles River CD-1.

Их помещают группами в клетки и, начиная с этого момента, эксперименты проводят в течение одной недели. Вес животных во время проведения опытов 20-25 г. Таблетированную крысиную пищу поставляют вдоволь. За 18 ч до начала опытов пищу удаляют.

Животных взвешивают и метят для идентификации. Обычно используют до пяти животных в каждой группе, которая обрабатывается лекарством. Мышей весом 20-25 г помещают группами в клетки и держат голодными в течение ночи перед экспериментом. Воды дают вдоволь. Животным дают PGE [0,32 мг/кг (i.p.) в 5%-ном этиловом спирте] через один час после принятия лекарства и немедленно помещают отдельно в прозрачные акриловые ящики размером 15 x 18 см. Разового использования картонный лист на дне ящика проверяют на наличие поноса через 15 мин. Группа, обрабатываемая растворителем +PGE₂, и группа, обрабатываемая растворителем, служат в качестве контрольных.

Данные анализируют, используя версовую линейную регрессию, с применением метода максимальной вероятности. Компьютерная программа печатает результаты анализа формата линейной регрессии, включая степени свободы, сумму квадратов, среднеквадратичное и критические значения $F_{0,5}$ и пси/Chi квадрат. Если регрессия значительна, ED_{30} , ED_{50} , ED_{70} , ED_{90} и затем 95%-ный интервал подсчитываются.

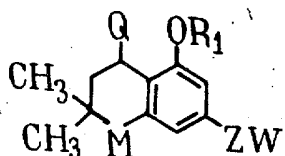
Соединения формулы I являются активными обезболивающими, противопоносными, противорвотными и противо-

тошнотными соединениями, назначаемыми орально или парентерально в форме композиции. Композиции включают фармацевтический носитель, выбранный в зависимости от способа назначения и обычной фармацевтической практики, например, они могут быть назначены в форме таблеток, пилюль, порошков или гранул, содержащих такие эксципиенты, как крахмал, молочный сахар, определенные типы глины и т.д. Они могут быть назначены в капсулах, смесях, с теми же или эквивалентными эксципиентами или в виде оральной суспензии, растворов, эмульсий, сиропов и эликсиров, которые могут содержать вкусовые и цветные агенты. Для орального назначения терапевтических агентов формулы I таблетки или капсулы, содержащие от около 0,01 до около 100 мг, являются подходящими для большинства применений.

Суспензии и растворы этих лекарств обычно приготавливают непосредственно перед использованием для того, чтобы избежать их неустойчивости (окисления или осаждения) во время хранения. Для этого используются в основном, сухие твердые композиции, которые перестроены для инъекционного назначения.

Врачи определяют дозу, которая наиболее подходяща для пациента в каждом отдельном случае. Она колеблется в зависимости от возраста, веса и зависит от особенностей организма пациента и способа приема. Обычно начальная обезболивающая доза так же, как и начальная доза для предотвращения или лечения тошноты для взрослых составляет 0,01-500 мг в день в разовой или разделенной дозах. Во многих случаях нет необходимости превышать ежедневную дозу в 100 мг. Подходящая оральная доза составляет 0,01-50, парентеральная - 0,01-100 мг в день, предпочтительно 0,01-20 мг в день.

Результаты скрининговых обезболивающих и противопоносных испытаний соединений формулы I приведены в табл. 2.



Q	R ₁	ZW	MPE ₅₀ , мг/кг, при введении					
			оральном			подкожном		
			PGE ₂	MTF	PBQ	PBQ	MTF	PGE ₂
CONH-	H	B	>10	>100	>10	>10	>100	>10
CONH-	H	B	>10	>100	>10	>10	>100	>10
CONH-	H	B	>10	>100	10	>10	>100	>10
CONH-	H	B	>10	>100	>10	>10	>100	>10
CONHCONH ₂	H	B	>10	-	>10	>10	-	10
CONHCOCHCH ₃ C ₆ H ₅	H	B	-	7,3	0,22	0,08	0,21	0,07
CONHCOCH ₃	H	B	3,6	31,2	2,8	7,9	320	4,1
CONHCOCH ₃	A	B	1,1	79,6	2,7	3,8	320	1,9
CONHCOC ₆ H ₅	H	B	>10	>100	2,1	>10	>100	>10
CONHCOCH(CH ₃) ₂	H	B	>10	320	1,2	>10	320	3,7
CONHCOC(CH ₃) ₃	H	B	>10	-	>10	>10	-	>10
COOH		B	-	-	>100	-	-	-
HN-	H	B	>10	>100	>10	>10	>100	>10
COCH ₂ CO ₅ Et	H	B	>10	-	>10	>10	-	>10
COCH ₂ CN	H	B	>10	-	-	-	-	>10
CONHOH	H	B	>10	>100	>10	>10	>100	>10
CONH ₂	H	B	-	-	-	2	16,4	2

Q	R ₁	ZW	MPE ₅₀ , мг/кг, при введении					
			оральном			подкожном		
			PGE ₂	MTF	PBQ	PBQ	MTF	PGE ₂
CONH ₂	H	C	-	-	43% 100	-	-	-
COOH	H	C	-	-	>100	-	-	-
CONHCOCH ₃	H	C	-	-	50% 100	-	-	-
$\frac{M = CH}{COOH}$	H	A	-	-	-	>56	>56	>10
CONHCH ₃			-	-	-	>56	>56	>10
CONHCOCH ₃	H	A	3,2	-	28,4	>56	>56	>10
CONHCOCH ₃	A	A	5,0	-	<56	>56	-	7,0
CONH ₂	H	A	-	-	-	6,4	<56	<1
CONHCONH ₂	H	A	>32	-	>32	>32	>56	>32
CH ₂ NHCOCF ₃	H	A	>32	-	32	>32	>56	>32
COCH ₂ CN	H	A	>32	-	<32	>32	>32	>32
COCH ₂ CO ₂ Et	H	A	>32		32	32	>32	>32
CH ₂ COOH	Ac	A	-	-	-	56	-	>10
CH ₂ CONH ₂	H	A	-	-	5,6	1,0	<17,8	<1
CH ₂ CONHCOCH ₃	H	A	-	-		>56	>56	>10

Примечание. A - OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₂C₆H₅;

B - C(CH₃)₂(CH₂)₅CH₃;

C - CH₂CH(CH₃)₂;

PBQ - фенилбензохинон;

PQE₂ - антагонист простагландина E₂;

MTF - методика защемления хвоста.

Пример 13. d-1-5-Окси-4-(2-оксиэтил)-2,2-диметил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2H-бензопиран (100 мг) однородно смешивают и растворяют с 900 мл крахмала. Смесь затем загружают в телескопические желатиновые капсулы так, что каждая капсула содержит 10 мг лекарства и 90 мг крахмала.

Пример 14 (24). Основу таблеток приготавливают смешиванием следующих ингредиентов, ч:

Сахароза 80,3

Крахмал из каша-
савы 13,2

Стеарат магния 6,5

Достаточное количество d-1-5-ацетокси-4-(2-ацетиламиноэтил)-2,2-дигидро-2H-бензопирана

тил-7-(1,1-диметилгептил)-3,4-дигидро-2Н-бензопиран смешивают с этой основой, чтобы получить таблетки, содержащие 0,1; 0,5; 1,5; 10 и 25 мг лекарства.

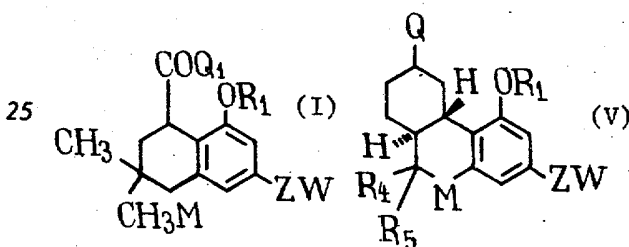
Пример 15 (25). Суспензию d-1-5-окси-3-(3-оксипропил)-2,2-диметил-7-(5-фенил-2-пентилокси)-3,4-дигидро-2Н-бензопирана получают добавлением достаточного количества лекарства к 0,5% метилцеллюлозы для получения суспензий, содержащих 0,05; 0,1; 0,5; 1,5 и 10 мг лекарства на 1 мл.

Из данных табл. 2 по флику мышинного хвоста следует, что при оральном введении мыши переносят дозы предлагаемых соединений от 7,3 до 320 мг/кг. Предпочтительная доза для орального введения составляет 0,01-300 мг в день. Эта величина соответствует 0,0002-6,0 мг/кг в день для человека весом 50 кг. Таким образом, предлагаемые соединения достаточно безопасны.

Соединения формулы I не только обладают высоким уровнем активности как периферические обезболивающие агенты, они достаточно селективны, так как обладают очень низким уровнем воздействия на центральную нервную систему и обезболивающей активностью, сравнимой с той, которой обладают структурно подобные соединения.

Опыт по дрожанию мышинного хвоста (MTF) является хорошо известным тестом для измерения активности агентов по отношению к центральной нервной системе. Тест по определению раздражения и конвульсий, вызванных фенилбензохиноном, является мерой выявления периферических обезболивающих эффектов.

В качестве меры селективного периферического обезболивающего эффекта определяют соотношение MPE_{50} по значениям, полученным при проведении тестов MTF и PBQ (MTF/PBQ). Это соотношение для соединений формулы I и известных структурно подобных соединений, характеризуемых формулой V (описаны в патентах США № 4143139 (M=O) и № 4188495 (M-CH₂), приведено в табл. 3-6:



В табл. 3 и 4 охарактеризованы соединения формулы V (патент США № 4143139) и формулы I соответственно, где M=O.

Т а б л и ц а 3

Q ₁	R ₄	R ₅	ZW	MPE ₅₀ , мг/кг, орально		
				MTF	PBQ	MTF/PBQ
Бета-ОН	CH ₃	CH ₃	A	0,33	0,11	3,0
Бета-ОН	CH ₃	CH ₃	C	1,3	0,21	6,2
Бетан-ОН	CH ₃	CH ₃	D	0,35	0,10	3,5
Бетан-ОН	H	CH ₃	E	1,6	0,94	1,7
Морфин	-	-	-	3,8	0,8	4,8

Q ₁	R ₁	ZW	MPE ₅₀ , мг/кг, орально		
			MTF	PBQ	MTF/PBQ
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{2-пиридил} \end{array}$	H	B	>100	>10	10
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{2-тиазолил} \end{array}$	H	B	>100	>10	10
$\begin{array}{c} \text{N-S} \\ \quad \\ \text{NH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	B	>100	>10	10
$\begin{array}{c} \text{O-N} \\ \quad \\ \text{NH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	B	>100	>10	10
NHCOCHCH ₃ C ₆ H ₅	H	B	7,3	0,22	33
NHCOCH ₃	H	B	31,2	2,8	11
NHCOCH ₃	CH ₃ CO	B	79,6	2,7	29
NHCOC ₆ H ₅	H	B	100	2,1	48
NHCOCH(CH ₃) ₂	H	B	320	1,2	267
CH ₂ COCO ₂ C ₂ H ₅ N	H	B	>100	>10	10
CH ₂ CN	H	B	>100	<10	>10
NHON	H	B	>100	>10	10
NH ₂	H	B	16,4 (под- кожно)	2 (под- кожно)	8,2

Характеристика соединений форму-
лы V (патент США № 4188495) и фор-

мулы I, где M=CH₂, дана в табл.5
и 6.

Т а б л и ц а 5

Q	R ₁	R ₄	R ₅	ZW	MPE ₅₀ , мг/кг, подкожно		
					MTF	PBQ	MTF/PBQ
Бета-ОН Н	Н	CH ₃	CH ₃	A	3,3	0,78	4,2
ОН	Н	Н	Н	A	1,6	0,32	5

Т а б л и ц а 6

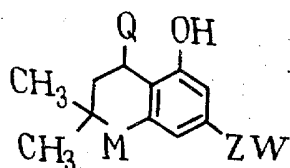
Q	R	ZW	MPE ₅₀ , мг/кг, подкожно		
			MTF	PBQ	MTF
NH	H ₂	A	56	6,4	9

В табл. 3-6 A - $(CH_3)CH_2CH_2CH_2C_6H_5$;
 B - $C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$;
 C - $OCH(CH_3)CH_2CH_2C_6H_5$;
 D - $CH(CH_3)CH(CH_3)C_5H_{11}$;
 E - $CH[CH_3(CH_2CH_2CH_2C_6H_5)]$.

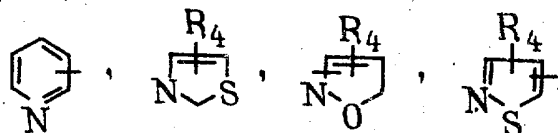
На основании данных, представленных в табл. 3-6, можно сделать вывод, что соединения формулы I характеризуются значительно большей селективностью при их использовании в качестве периферических обезболивающих агентов по сравнению со структурно им подобными соединениями, являющимися известными и указанными в патентах США № 4143139 и № 4188495.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

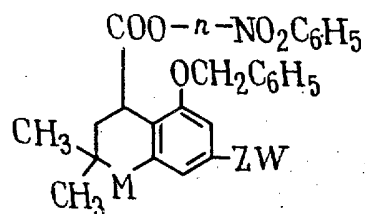
Способ получения бициклических бензоконденсированных соединений формулы I



где M - атом кислорода или CH₂;
 Z - алкилен C₄-C₉ или O (Alk₁),
 где (Alk) - алкилен C₄-C₉;
 Q - группа COQ₁, где Q₁ является членом, выбранным из группы, содержащей NHCOR₁, NHA_r, NR₂R₃, NHOH, CH₂CN или CH₂COOC₂H₅ этил;
 W - атом водорода или фенил;
 R₂ и R₃ - атом водорода или C₁-C₄-алкил;
 R₁ - атом водорода, C₁-C₄-алкил, фенил, бензил, фенилэтил; Ar выбран из группы

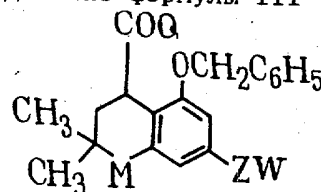


где R₄ - атом водорода или метил, отличающийся тем, что соединение формулы II



20

контактирует с соединением формулы 25 HQ или MetQ, где Met - Na, K или Li, в среде растворителя при 20-157°C и дебензилируют полученное промежуточное соединение формулы III

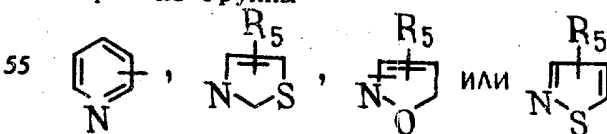


35 гидрогенолизом в присутствии палладиевого катализатора в среде органического растворителя.

Приоритет по признакам:

40 16.03.82 при M - атом кислорода или CH₂ группа; Q - COQ₁-группа, где Q - NR₂R₃, где R₂ и R₃ - атом водорода или C₁-C₄-алкил или HCOR₁, где R₁ - атом водорода, C₁-C₄-алкил или бензил; Z - алкилен C₄-C₉; W - атом водорода или фенил.

45 13.01.83 при M - атом кислорода или CH₂ группа; Q - COQ-группа, где Q - NHOH, CH₂CN, NHA_r, NR₂R₃, NHCOR, где R₁ - атом водорода, C₁-C₄-алкил, фенил, бензил или фенилэтил; R₂ и R₃ - атом водорода или C₁-C₄-алкил; Ar - выбран из группы



55 Z - алкилен C₄-C₉; W - атом водорода или фенил.