

Г. С. АХМЕТОВА

СИНТЕЗ 1-(3-ЭТОКСИПРОПИЛ)-4-ФЕНИЛ-4-ГИДРОКСИ-ПИПЕРИДИНА И ЕГО НЕКОТОРЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

(Представлена академиком НАН РК К. Д. Пралиевым)

На основе 1-(3-этоксипропил)-4-оксопиперидина синтезирован его третичный фениловый спирт и сложные эфиры последнего. Уксусный эфир 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-гидроксипиперидина проявляет анальгетическую активность.

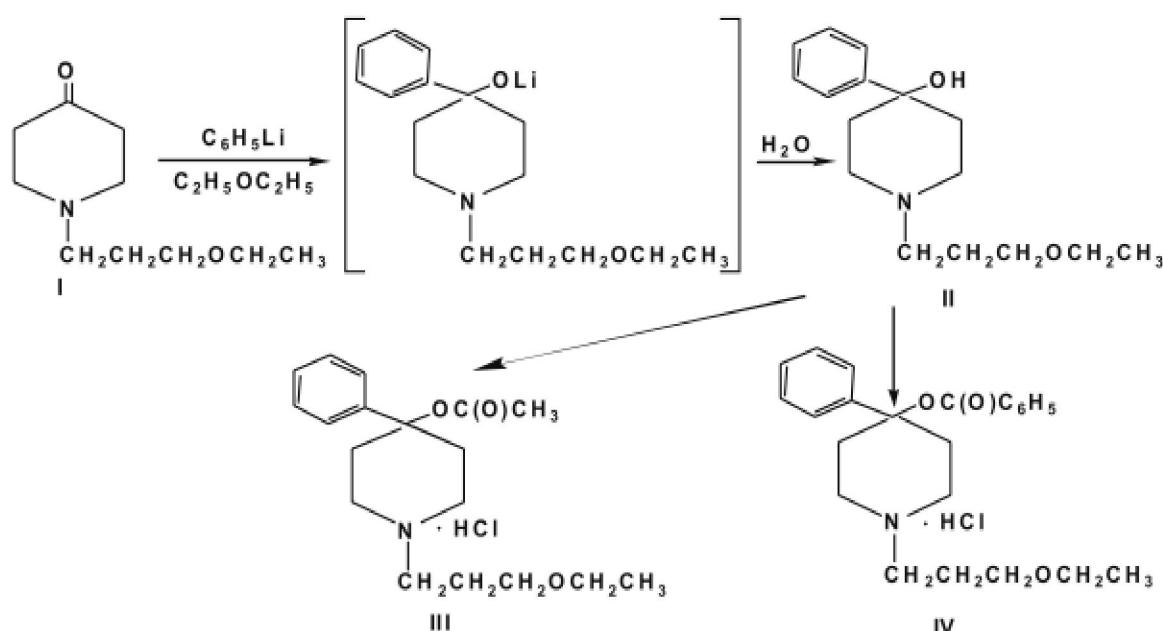
Проблема обезболивания всегда являлась и является одной из важнейших проблем практической медицины. Одним из главных направлений в решении этой проблемы является изыскание и изучение новых высокоеффективных и безвредных болеутоляющих средств, в частности, анальгетиков. Исследования в этой области приобретают особую значимость в нашей Республике, где потребность в указанных средствах удовлетворяется за счет их импорта.

Среди сложных эфиров 4-фенил-4-пиперидолов были найдены соединения, обладающие весьма высокой обезболивающей активностью [1-4], значительно превышающей активность морфина. С целью создания эффективного и безвредного синтетического заменителя морфина, в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук (ИХН) им. А.Б.Бектурова был создан гидрохлорид пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-фенил-4-гидроксипиперидина [5], названный просидолом. Последний находит широкое применение в медицинской практике [6-8].

Учитывая острую потребность отечественной медицины в болеутоляющих средствах, были продолжены исследования по синтезу новых фармакологически активных соединений. В этой связи был осуществлен синтез 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-оксипиперидина (I) и его сложных эфиров (III,IV).

Взаимодействие 1-(3-этоксипропил)-4-оксопиперидина (I) [9] с фениллитием в абсолютном диэтиловом эфире с последующим разложением образовавшегося литиевого алкоголята водой приводит к образованию фенилпиперидола (II) с 85 %-ным выходом.

С целью изучения фармакологических свойств, выяснения влияния природы ацильного остатка этирификацией пиперидола II смесью уксусного ангидрида и хлористого ацетила, хлористым бензоилом при комнатной температуре без растворителя были получены гидрохлориды 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-ацилоксипиперидолов (III,IV) [10] с хорошими выходами, представляющие собой устойчивые, хорошо кристаллизирующиеся вещества белого цвета.



Строение синтезированных веществ подтверждены данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^{13}C и ИК спектра, индивидуальность –

тонкослойной хроматографией. Выходы, физико-химические характеристики полученных соединений II–IV приведены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Выходы и физико-химические характеристики соединений

№ соед.	Выход, %	R_f	Т. пл., °C	ИК спектр, нм^{-1}			
				C—O—C	C=O сл.эф.	O—H	Ph
II	85,0	0,35	101–102	1120	–	3602	704–760
II·HCl	85,7	0,35	141–142	1144	–	3592	704–760
III	66,0	0,73	191–193	1240	1740	–	696–760
IV	83,6	0,92	112–114	1100	1724	–	716–764

В ИК спектре пиперидола II (табл. 1) отсутствует интенсивная полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1720 см^{-1} и появляется полоса поглощения в области 3602 см^{-1} , характерная для гидроксильной группы, а также появляются полосы поглощения фенильного кольца в области 704 – 760 см^{-1} .

ИК спектры сложных эфиров III, IV характеризуются появлением интенсивных полос поглощения сложноэфирных карбонилов при 1740 и 1724 см^{-1} , в области 696 – 760 и 716 – 764 см^{-1} име-

ются дублетные полосы, характерные дляmono-замещенных фенильных групп и простых эфирных связей в области 1100 и 1240 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^{13}C (табл. 2) синглетный сигнал C_4 атома углерода соединения II смещается в более сильное поле и проявляется в области $71,0$ м.д., также появляются сигналы фенильного радикала в области $124,5$ – $148,4$ м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C уксусного (III) и бензойного эфиров (IV) (табл. 2) присутствуют синглетные сигналы углерода сложноэфирных карбо-

Таблица 2. Значения химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C соединений II–IV (δ, м.д.)

№ соед.	$\text{C}_{2,6}$	$\text{C}_{3,5}$	C_4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	Ph	C=O сл.эф.
II	49,4 т	38,2 т	71,0 с	55,6 т; 27,1 т; 69,0 т; 66,0 т; 15,1 к	148,4 с; 128,2 д; 126,8 д; 124,5 д	–
III	48,7 т	32,5 т	78,2 с	55,5 т; 24,3 т; 67,0 т; 66,4 т; 15,0 к	141,3 с; 128,7 д; 128,0 д; 124,2 д	169,1 с
IV	48,9 т	32,8 т	78,9 с	55,6 т; 24,3 т; 67,0 т; 66,3 т; 15,0 к	133,6 с; 128,7 д; 125,0 д; 124,3 д	164,5 с

нилов в области 169,1 и 164,5 м.д., синглетный сигнал C_4 атомов углерода этих соединений резонируют в области 78,2 и 78,9 м.д.

Спектры ЯМР ^{13}C (табл. 2) с широкополосной развязкой от протонов для соединений II и III полностью соответствуют их предполагаемому углеродному составу. Отнесение сигналов углеродных атомов проведено по спектрам монорезонанса ЯМР ^{13}C , исходя из формы и ширины отдельных компонент мультиплетов.

Гидрохлорид 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-ацетоксипиperiцина (III) под лабораторным шифром АН-30 изучен на анальгетическую активность и острую токсичность в Новокузнецком научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (РФ) [10]. Данные сопоставлялись с показателями трамала. Результаты исследования представлены в табл. 3-5.

Анальгетическое действие соединения АН-30 исследовали, используя метод химического (тест «корч»), термического (тест «горячая пластинка») и механического (метод Сангайло) раздражения

жения [11]. Соединение и эталонный препарат вводили подкожно, начиная с дозы 1/5 от ЛД₅₀. Контрольные животные получали дистиллированную воду.

Острая токсичность соединения АН-30 в 2,8 раз больше, чем у трамала (табл. 3).

Таблица 3. Острая токсичность

№ п/п	Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг внутрибрюшинно
1	АН-30	70
2	Трамал	200

Исследование анальгетических свойств соединения АН-30 показало, что АН-30 в 1,5-5,9 раз превосходит трамал при химическом и термическом (тест «горячая пластинка» и тест «отдергивание хвоста») раздражении и в 11,4 раза при механическом раздражении (табл. 4). По широте фармакологического действия соединения АН-30 превосходит трамал в 2,0 – 4,0 раза при двух видах болевого раздражения (табл. 5).

Таблица 4. Аналгетическая активность при химическом, термическом и механическом раздражении

Соединение	Химическое раздражение (мыши), ЭД ₅₀ , мг/кг	ЭД ₅₀ , мг/кг подкожно по полной анальгезии		
		Термическое раздражение (мыши)		Механическое раздражение (крысы)
		«горячая пластинка»	«отдергивание хвоста»	сдавливание хвоста
АН-30	2,80 (1,60÷4,9)	6,00 (4,84÷7,44)	6,8 (4,02÷11,49)	0,86
Трамал	4,20 (3,10÷5,7)	12,00 (7,40÷19,4)	>40	9,8 (6,4÷4,9)

Таблица 5. Индекс широты фармакологического действия при химическом, термическом и механическом раздражении

Соединение	Индекс широты фармакологического действия (ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀ по полной анальгезии)			
	Химическое раздражение (мыши)	Термическое раздражение (мыши)		Механическое раздражение (крысы)
		«горячая пластинка»	«отдергивание хвоста»	сдавливание хвоста
АН-30	25,0	11,7	10,3	81,4
Трамал	47,6	16,7	5,0	20,4

Соединение АН-30 является опиатным анальгетиком, поскольку наркотин снижает его анальгетический эффект в опытах *in vivo*, а чистый антагонист опиатных рецепторов – наркотин ингибировал блокирующий эффект соединения АН-30 на сокращения отрезка кишки в условиях электростимуляции. По способности связывать-

ся с опиатными рецепторами соединение АН-30 значительно уступает морфину.

Таким образом, соединение АН-30 является эффективным опиатным анальгетиком со слабым наркогенным потенциалом. Данное соединение может представлять интерес для практической медицины в качестве обезболивающего средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пралиев К.Д., Беликова Н.А., Соколов Д.В., Куриленко В.М., Хлиенко Ж.Н., Моисеева Л.М. Синтез производных пиперидина и декагидрохинолина, их анальгетические и психотропные свойства. IX. 1-(4¹-н-Бутикситибутил)-4-фенил-4-пропионилоксипиперидин и полупродукт его гидрирования // Хим.-фарм. журн. 1980. Т. 14, № 9. С. 58-61.
2. Пралиев К.Д., Беликова Н.А., Хлиенко Ж.Н., Соколов Д.В., Куриленко В.М., Моисеева Л.М. Синтез производных пиперидина и декагидрохинолина, их анальгетические и психотропные свойства. XVI. Новые N-аналоги десметилпиродина // Хим.-фарм. журн. 1984. Т. 18, № 10. С. 1203-1208.
3. Пралиев К.Д., Есеналиева М.З., Соколов Д.В., Куриленко В.М., Хлиенко Ж.Н. Синтез производных пиперидина и декагидрохинолина, их анальгетические и психотропные свойства. VIII. N-замещенные 2,3-диметил-4-фенил-4-окси-пиперидины и их пропионовые эфиры // Хим.-фарм. журн. 1980. Т. 14, № 10. С. 37-40.
4. Пралиев К.Д. С- и N-замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, стереохимия, превращения и свойства. Новые синтетические анальгетики и анестетики. // Мат-лы I Междунар. конф. «Азотистые гетероциклы и алкалоиды», г. Москва, 9-12 октября 2001. С. 130-138.
5. Патент РК № 527 (Патент РФ № 1262908, Патент Швейцарии № 6786224, Патент Италии № 1232984, Патент Великобритании № 2234241, Патент Франции № 2650999 Ф, патент ФРГ DE 3924466) Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина, обладающий анальгетической активностью // Пралиев К.Д., Ю В.К., Соколов Д.В., Босяков Ю.Г., Куриленко В.М., Хлиенко Ж.Н., Моисеева Л.М., Четвериков В.Н., Тетенчук Э.В., Нурахов С.Н. Опубл. 27.07.94. Бюлл. изобр. 1994. № 1.
6. Бабаян Э.А. «Просидол» – оригинальный отечественный синтетический анальгетик центрального действия // Новые лекарственные препараты. 2006. Вып. 7. С. 3-6.
7. Осипова Н.А., Арбузова Г.Р. «Просидол» – уникальный отечественный опиоидный анальгетик в универсальной неинвазивной лекарственной форме // Новые лекарственные препараты. 2006. Вып. 7. С. 7-15.
8. Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В., Самойленко В.В. Перспективы применения «просидола» для лечения хронической боли у онкологических больных // Новые лекарственные препараты. 2006. Вып. 7. С. 16-25.
9. Предпатент 15018 РК. 1-(3-Этоксиэтил)-4-оксипиперидин в качестве полупродукта в синтезе веществ, обладающих фармакологической активностью / Пралиев К.Д., Ю В.К., Ахметова Г.С., Пралиев С.Ж., Амантаева А.К., Шин С.Н.; опубл. 15.11.2004. Бюл. № 11.
10. Предпатент 17753 РК. 1-(3-Этоксиэтил)-4-фенил-4-ацетоксипиперидин и полупродукт его получения / Амантаева А.К., Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Ю В.К., Моисеева Л.М., Лукьянова М.С., Колтунова А.А., Воронина Е. И.; опубл. 15.09.06. Бюл. № 9. 5 с.
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. 398 с.

Резюме

1-(3-этоксиэтил)-4-оксипиперидин негізінде оның үшіншілік фенил спирті және соңғысының күрделі эфирлері синтезделген. 1-(3-этоксиэтил)-4-фенил-4-гидроксипиперидиннің сірке эфирі анальгетикалық белсенділікті көрсетеді.

Summary

On a base of 1-(3-ethoxypropyl)-4-oxopiperidine tertiary phenyl alcohol and its esters (acetate, benzoate) had been synthesized. Acetic ester of 1-(3-ethoxypropyl)-4-phenyl-4-hydroxypiperidine possess analgesic activity.

УДК 547.823:615.212

АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», г. Алматы

Поступила 4.06.10г.