

(19)



(10) **LT 4005 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4005**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 211/64**
C07D 401/06
A61K 31/445

(21) Paraiškos numeris: **IP1731**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 07 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00818, 1990 12 17**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8904298, 1989 12 21, SE**

(72) Išradėjas:

Anna-Lena Ask, SE
Rune Verner Sandberg, SE

(73) Patent savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

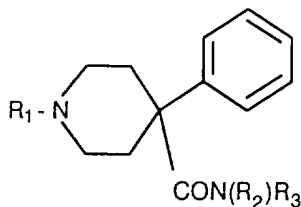
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Pakeisti 4-fenil-4-piperidinkarboksamidai, jų gavimo būdas ir farmacinė kompozicija

(57) Referatas:

Aprašomi IV formulės junginiai, kurie vartojami kaip vietiniai anestetikai ir analgetikai, taip pat jų gavimo būdas bei farmaciniai preparatai šių junginių pagrindu.



(IV)

Šio išradimo objektu yra nauji junginiai, turintys kaip vietinį anestezuojantį, taip ir analgetinį poveikį, jų panaudojimas gaminant farmacinius preparatus ir jų gavimo būdas.

Petidinas yra dažnai naudojamas analgetikas. Jis taip pat turi silpną anestezuojantį poveikį. Anestezuojantis/analgetinis petidino veikimas po spinalinio įvedimo dažnai yra nepakankamas šių dviejų poveikių atžvilgiu. Vietoj to paprastai naudojami bupivakaino ir fentanilo arba morfino deriniai. Narkotiniai analgetikai turi visą eilę rimtų trūkumų, tokių kaip, pvz., tolerantiškumo išsivystymas, narkomanija, kvėpavimo slopinimo rizika. Todėl reikalingi agentai, duodantys vietinę anesteziją su liekamuoju analgetiniu poveikiu. Tokie agentai turi būti panaudojami po spinalinių arba epiduralinių injekcijų kaip vietinės anestezuojančios priemonės. Be to, junginiai paprastai duoda pooperacinį pagerėjimą arba nuima skausmą.

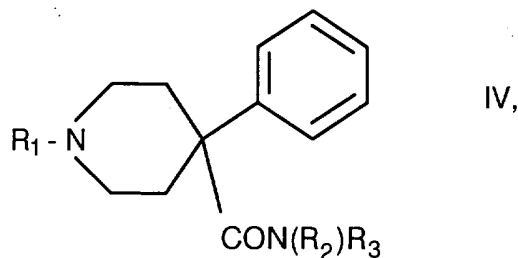
Ilardy D. G. kartu su bendradarbiais J. Med. Chem. 8, psl. 847-851 (1965) aprašo kai kurių petidino analogų sąryšį tarp struktūros ir aktyvumo, kurie duoda analgetinį poveikį.

Švedų patente Nr. 96980 aprašyta 1-metil-1-fenil-piperidin-4-karboksirūgštis ir du jos amidai. Minėtame patente nepateikiamas joks konkretus farmacinis poveikis, o yra tik nurodymas, kad junginiai gali būti panaudojami gaminant naujas vaistines priemones.

Iš FR patento Nr. 2156470 žinomi 1-(3,3-difenilpropil)-piperidino dariniai, kurie dėl savo didelio lipidinio tirpumo gali būti aktyvūs tik kaip analgetikai, bet ne vietiniai anestetikai. Acta Pol. Pharm. 1979, 36(4), psl. 439-4 (Chemical Abstracts 93 (1980) 7970V) darbe aprašomi kai kurie 1-butil-4-fenil-4-piperidinkarboksirūgšties amidai. Šie amidai, tikriausiai, turi analgetinį, o ne vietinį anestezuojantį poveikį.

Nustatyta, kad junginiai, atitinkantys IV formulę arba jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, duoda ne tik netikėtai gerą efektą kaip spinaliniai ir

epiduraliniai anestetikai, bet taip pat suteikia papildomą analgetinį poveikį, kuris dar ilgai tęsiasi po to, kai sumažėja anestezuojantis efektas. Todėl nebūtinai aktyvių junginių derinimas ir, vadinasi, galima išvengti anksčiau minėto pavojaus. Atitinkantys išradimą junginiai, turi sekančią formulę:



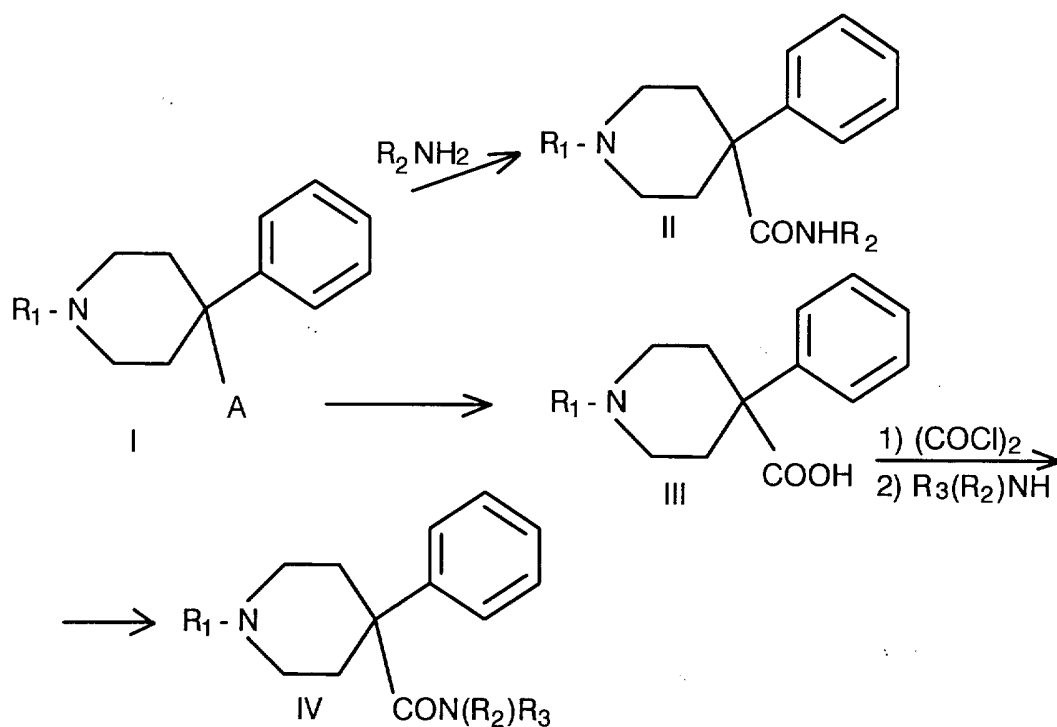
kurioje R_1 yra alkilo grupė su 2-6 anglies atomais arba alkoksialkilo grupė $R_4O-(CH_2)_m-$, kurioje R_4 yra alkilo grupė su 1-4 anglies atomais, o m lygus 2-4, R_3 ir R_2 yra vienodi arba skirtingi, ir kiekvienas yra alkilo grupė, turinti iki 6 anglies atomų, arba R_2 ir R_3 kartu sudaro grandinę $(CH_2)_n$, kur n lygus 4-6, arba vienas iš R_2 ir R_3 yra vandenilis, o kitas - linijinės arba šakotos alkilo grupės su 1-6 anglies atomais, o taip pat ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Pirmenybė teikiama junginiams, kurių IV formulėje R_1 , R_2 ir R_3 yra alkilo grupės.

Ypač tinkamas junginys, kuriame R_1 yra heksilas, R_2 - metilas arba etilas, o R_3 - etilas.

Atitinkamai išradimui, pranašesnėmis druskomis yra farmakologiškai priimtinos druskos. Ypač tinkamas yra hidrochloridas.

IV formulės junginiai gaunami sekančiu būdu:



kur R_1 , R_2 ir R_3 turi aukščiau nurodytas reikšmes.

I formulės junginiai, kuriuose A yra $-CN$ arba $-CO_2C_2H_5$ grupė, o R_1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, buvo gaunami iš atitinkamo antrinio amino ($R_1=H$), išskyrus junginius, kur R_1 yra CH_3 grupė, o A - $-CO_2C_2H_5$ grupė, kuri yra komerciškai prieinamu petidino junginiu.

II formulės junginiai gaunami tiesiogiai iš I junginio, kuriame A yra grupė (žiūr. 1 pav.), sąveikaujant su alkilaminu arba gaunami tokiu pat būdu, kaip IV formulės junginiai. Jie, visų pirma, gaunami hidrolizuojant I formulės junginius, gaunant III formulės karboksirūgštis, kurios po to sąveikauja su oksalilchloridu ir atitinkamu aminu, duodami IV formulės junginį.

Nurodyti I 1 - I 6 pavyzdžiai aprašo tarpinių junginių gavimą, gaunant IV formulės junginius.

I junginiai

I 1 pavyzdys

Etil-1-heksil-4-piperidinkarboksilato hidrochloridas

Norpetidinas (23.5 g, 0.10 mol), heksiljodidas (23.5 g, 0.11 mol), bevandenis Na_2CO_3 (11.7 g, 0.11 mol) ir 250 ml acetonitrilo šildomi su grįžtamuoju šaldytuvu ir maišomi 1.5 val. Mišinys nufiltruojamas, o tirpiklis pašalinamas. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 , tirpalas praplaunamas 100 ml 1N NaOH tirpalo, po to vandeniu ir džiovinamas (K_2CO_3). Po to į gautą tirpalą pilama HCl dietilo eteryje, tirpikliai pašalinami, o likutis perkristalizuojamas iš etilacetato. Gauta 22.5 g hidrochlorido, kurio lydymosi temperatūra 156-158°C. Lyd. t. pagal J. Med. Chem. 8, psl. 847-851 (1965) yra 158°C.

I 2 pavyzdys

Etil-1-[4-etoksibutil]-4-fenil-4-piperidinkarboksilato hidrochloridas

Norpetidinas (15.636 g, 67 mol), 4-etoksibutilchloridas (10.67 g, 70 mol), Na_2CO_3 (77.7 g, 73 mol), KI (0.6 g) ir 150 ml acetonitrilo šildomi su grįžtamuoju šaldytuvu maišant 72 val. Mišinys filtruojamas, tirpiklis pašalinamas. Likutis ištirpinamas dietilo eteryje, gautas tirpalas praplaunamas vandeniu ir džiovinamas (Mg_2SO_4). Perdistiliavus, gauta 17.9 g bazės, vir. t. 160-165°C (0.05 mm). Vir.t. pagal J. Chem Soc. 3062 (1958) yra 180°C/1 mm. Hidrochlorido lyd. t. 143-145°C.

I 3 pavyzdys1-(2-Etoksietil)-4-ciano-4-fenil-piperidinas

Pavadinime nurodytas junginys buvo gautas, kaip aprašyta I 2 pavyzdyje iš 4-ciano-4-fenil-piperidino ir 2-brometiletilo eterio, tik nededant KI. Reakcijos trukmė virinant su grįžtamuoju šaldytuvu - 6 val. Junginio vir. t. 130-132°C/0.005 mm.

II junginiai**I 4 pavyzdys**1-Heksil-4-fenil-4-piperidinkarboksirūgšties hidrochloridas

Etilo eterio (22.6 g, 64 mmol), 225 ml 20% druskos rūgšties ir 70 ml acto rūgšties mišinys šildomas 30 val. su grįžtamuoju šaldytuvu. Po atšaldymo, mišinys išpilamas į 200 ml ledinio vandens, rūgštis nufiltruojama ir džiovinama ore. Išėiga 12.9 g. Filtratas nugarinamas, o likutis veikiamas acetonitrilu, gaunant dar 4 g rūgšties. Perkristalizavus iš acetonitrilo, gauta 16.9 g, lyd. t. 193-195°C. Rūgštis turi kristalizacijos tirpiklio.

I 5 pavyzdys1-[4-Etoksibutil]-4-fenil-piperidinkarboksirūgšties hidrochloridas

Etilo eterio (17.9 g, 53.7 mmol), 55 ml 2N NaOH ir 6 ml etanolio mišinys šildomas su grįžtamuoju šaldytuvu maišant 24 val. Tirpalas ekstrahuojamas dietilo eteriu, o po to parūgštinamas praskiesta druskos rūgštimi. Tirpiklis pašalinamas, o liekana ekstrahuojama acetonu. Acetoninis tirpalas nufiltruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Kristalinis likutis

džiovinamas virš CaCl_2 vakuuminiame eksikatoriuje ir perkristalizuojamas iš mišinio THF-etilacetatas. Produkto išeiga 11.7 g, lyd. t. 131-133°C.

I 6 pavyzdys

1-(2-Etoksietil)-4-fenil-4-piperidinkarboksirūgšties hidrochloridas

Cianido (5.6 g) pagal I 3 pavyzdį, KOH (5.6 g), etanolio (39 ml) ir vandens (17 ml) mišinys kaitinamas autoklave 6 val., esant 140°C temperatūrai. Reakcijos mišinys parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi, nuosėdomis iškritusi druska nufiltruojama, ir filtratas nugarinamas. Likutis išsodinamas karštu acetonu. Iš acetono ekstraktų gauta 4.2 g pavadinime nurodyto junginio, kurio lyd. t. 150-155°C.

III junginiai

1 pavyzdys

N-Butil-1-metil-4-fenil-4-piperidinkarboksamidas

Petidino hidrochloridas (2.56 g, 9 mmol) ir butilaminas (5 ml) tris dienas autoklave kaitinami 180°C temperatūroje. Reakcijos mišinys padalinamas, purtant su 10 ml 1N NaOH ir dietilo eteriu, ir po to eteriniai ekstraktai džiovinami (Mg_2SO_4). Tirpiklis išgarinamas, o likutis chromatografuojamas per aliuminio oksidą, eliuentu naudojant etilacetatą. Kristalinis produktas (1.0 g) perkristalizuojamas iš n-heksano, produkto išeiga 0.59 g, lyd. t. 73-76.5°C.

2 pavyzdysN-Etil-1-heksil-4-fenil-4-piperidinkarboksamidas

Šis junginys gaunamas taip, kaip aprašyta aukščiau, iš etil-1-heksil-4-fenil-piperidinkarboksilato hidrochlorido (3.54 g, 10 mmol) ir etilamino (2.25 g, 50 mmol). Reakcijos laikas - 2 dienos. Nevalytas produktas (1.0 g) perkristalizuotas iš diizopropilo eterio, duoda 0.81 g produkto, kurio lyd. t. 221-223°C (iš 2% vandeninio acetono).

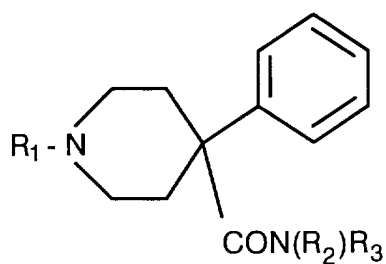
IV junginiaiBendras gavimo būdas.

Maišant piperidinkarboksirūgštis (III junginiai) (5-6 mmol) tirpalą dichloretane (20 ml), į jį sulašinamas oksalilchloridas (4 ml). Reakcijos mišinys maišomas 2 val. 50°C temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas, pridedama keletas ml tolueno, po to tirpiklis vėl pašalinamas. Likutis ištirpinamas (10 ml) CH₂Cl₂ ir gautas tirpalas sulašinamas maišant į atitinkamą amino tirpalą (35-42 mmol) CH₂Cl₂ (20 ml), po to atšaldoma lediniame vandenyje. Tada reakcijos mišinys keletą valandų maišomas kambario temperatūroje. Po to jis supurtomas su 1N NaOH (20 ml), vieną kartą su vandeniu, išdžiovinamas (K₂CO₃), ir tirpiklis išgarinamas.

Prieš paverčiant į hidrochloridą, nevalyta bazė keletą kartų papildomai valoma, pvz., chromatografuojama.

I lentelėje pateikiami kai kurie junginiai, atitinkantys išradimą.

1 lentelė



Jungi- nys	R_1	R_2	R_3	Hidrochlo- ridas, lyd. t., °C
1	CH_3	H	C_4H_9	73-76.5
2	C_6H_{13}	H	CH_3	252-254
3	C_6H_{13}	H	C_2H_5	221-223
4	C_6H_{13}	H	$CH(CH_3)_2$	145-148
5	C_6H_{13}	CH_3	CH_3	155.5-158.5
6	C_6H_{13}	CH_3	C_2H_5	137-141
7	C_6H_{13}	C_2H_5	C_2H_5	151-154
8	C_6H_{13}	$(CH_2)_5$	$(CH_2)_5$	217-219
9	$C_2H_5O(OH_2)_4$	CH_3	CH_3	125-128
10	$C_2H_5O(OH_2)_4$	CH_3	C_2H_5	115-117
11	$C_2H_5O(OH_2)_4$	$(CH_2)_5$	$(CH_2)_5$	130-132
12	$C_2H_5OCH_2-CH_2$	C_2H_5	C_2H_5	142-144
13	$C_3H_7O(CH_2)_2$	C_2H_5	C_2H_5	
14	$C_4H_9O(CH_2)_2$	C_2H_5	C_2H_5	

Farmaciniai preparatai

Ruošiant farmacinius preparatus, naujas junginys ištirpinamas skystame tirpiklyje, kuris yra tinkamas injekcijoms. Naudojami preparatai yra vandeniniai tirpalai, kurie turi nuo 2.5 iki 40.0 mg/ml aktyvaus junginio, perskaičiavus į hidrochloridą.

Biologiniai tyrimai**Spinalinė anestezija**

Atitinkamų išradimo junginių spinalinė anestezija bandyta su pelėmis. Kiekvienoje grupėje bandymams buvo naudojamos šešios pelės. Kontroliniais junginiais buvo petidinas, pradinės medžiagos junginiams 2-8, o būtent, etil-1-heksil-4-fenil-4-piperidin-karboksilato hidrochloridas (I 1 pavyzdys), ir junginiai 9 ir 10 - etil-1-[4-etoksibutil]-4-fenil-4-piperidin-karboksilato hidrochloridas (I 2 pavyzdys), žinomi iš minėto aukščiau J. Med. Chem. darbo. Rezultatai pateikiami sekančioje 2 lentelėje.

2 lentelė

Motorinio slopinimo ir pilnos anestezijos (uodegos nusvirimas) vidutinė trukmė pelėms po 5 mkl tiriamo tirpalo subarachnoidinės injekcijos.

Trukmė skaičiuojama nuo injekcijos įvedimo momento.

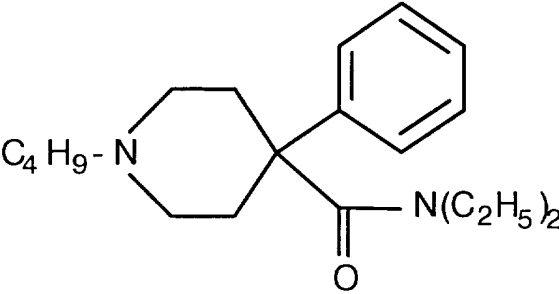
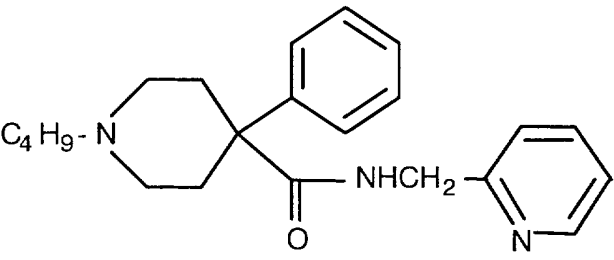
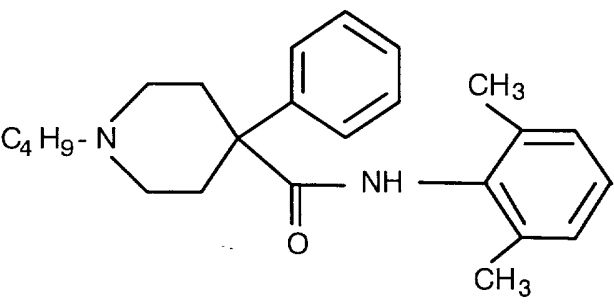
Junginys	Koncentracija, %	Motorinio slopinimo trukmė, min.	Uodegos nusvirimas, min.
3	1	10	15
4		14	35
5		14	20
6		20	40
7		27	50
8		19	40
9		3	10
10		6	10
11		6	10
12		3	10
I 1		15	40
I 2		5	25
3	2	22	30
4		24	30
5		21	25
6		36	55
7		48	85
8 ¹		49	>120
9		6	10
10		7	10
11		12	35
12		6	10
I 2		10	15
Petidinas		4	15
1	4	17	20
Petidinas		10	25

¹ Gyvūnai buvo nervingi, cypė.

Kaip matoma iš 2 lentelės, junginiai, atitinkantys išradimą, duoda geresnį lokalinį anestezuojantį efektą, nei žinomas analgetikas petidinas. Kadangi anestezuojantis veikimas gerai derinasi su analgetiniu efektu, išradimo junginiai yra žymiai vertingesni, nei petidinas. Jie taip pat geru rezultatu gali pakeisti vieno analgetinio ir vieno anestetinio agento kombinaciją.

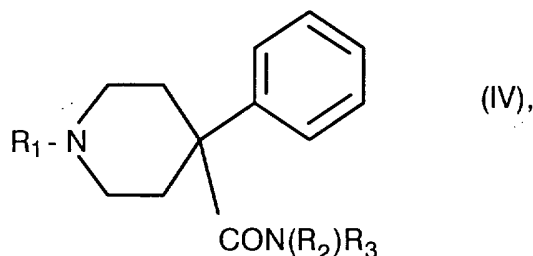
Kaip matome, geriausiai panaudojimui tinka 6 arba 7 junginys.

Sulyginamieji bandymai

Junginiai	Koncen- tracija, %	Motori- nio slopi- mo trukmė, min.	Uodegos nusviri- mas, min.
	1	10	15
	1	8	15
	0.2	9	---

Išradimo apibrėžtis

1. Junginiai, turintys formulę IV:



kurioje R_1 yra heksilas, R_2 ir R_3 yra vienodi arba skirtingi, ir kiekvienas yra alkilo grupė, turinti iki 6 anglies atomų, arba R_2 ir R_3 kartu sudaro $(CH_2)_n$ grandinę, kurioje n lygus 4-6, arba vienas iš R_2 ir R_3 yra vandenilis, o kitas - linijinis arba šakotas alkilas su 1-6 anglies atomais, o taip pat jų farmaciškai priimtinos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad IV formulėje R_2 ir R_3 yra alkilo grupės.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad IV formulėje R_2 yra metilas, o R_3 - etilas.

4. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad IV formulėje R_2 ir R_3 abu yra etilai.

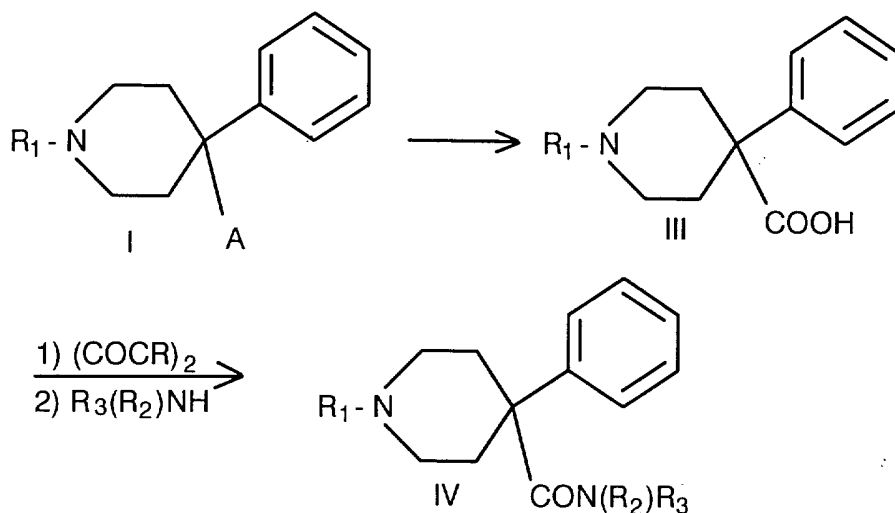
5. Farmacinis preparatas, reguliuojantis blokadą, įvedant į nugaros smegenų kanalą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi junginį pagal 1 punktą.

6. Farmacinis preparatas anestzijai ir analgezijai, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi junginį pagal 1 punktą.

7. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas farmacinių preparatų gamybai su anestezuojančiu ir analgetiniu veikimu.

8. IV formulės junginių gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) I formulės esterį arba nitrilą hidrolizuoja į atitinkamą III formulės rūgštį, kuri po to reaguoja su 1) oksalilchloridu ir 2) atitinkamu aminu, duodami galutinį IV formulės junginį:



kurioje R_1 , R_2 ir R_3 turi reikšmes, nurodytas 1 punkte, o A yra $-\text{CN}$ arba $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; arba

b) I formulės junginys, kurioje A yra $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, reaguoja su aminu R_2NH_2 ir duoda II formulės junginį, kurioje R_1 ir R_2 turi aukščiau nurodytas reikšmes, t.y. IV junginį, kuriame R_1 arba R_2 yra vandenilis.

