



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1704406** **A1**

(51) **С 07 С 225/20, А 61 К 31/13**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 4787704/04

(22) 11.12.89

(71) Днепропетровский химико-технологический институт, Институт химической физики АН СССР и Днепропетровский медицинский институт

(72) А.В.Присяник, А.С.Москаленко, Т.В.Хохлова, Е.Т.Зленко, А.К.Ярош, В.П.Лещинская, Е.В.Братусь, Е.М.Лемченко и Р.Г.Костяновский

(53) 547.233(088.8)

(56) Патент Великобритании № 1425606, кл. С 07 С 97/07, 1972.

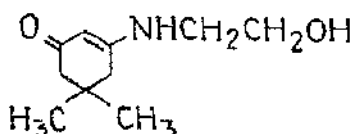
То же, № 581034, кл. С 07 С 97/07, 1976.

Crable P., Nalpern B.O, Santos J. Tetrahedron, 1973, 29(24), p.4285-4290.

Кораблев В.М. и др. Противогипоксические средства, Минск, Беларусь, 1976, с.13.

Изобретение относится к новым биологически активным веществам, обладающим способностью изменять восприятие боли.

В качестве нового биологически активного вещества предложено химическое соединение 1-β-оксиэтиламино-3-кето-5,5-диметилциклогексен-1 формулы



Ближайшими структурными аналогами, обладающими анальгетическими

1-92

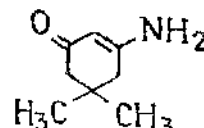
2

(54) 1-β-ОКСИЭТИЛАМИНО-3-КЕТО-5,5-ДИМЕТИЛЦИКЛОГЕКСЕН-1, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Изобретение относится к аминам, в частности к 1-β-оксиэтиламино-3-кето-5,5-диметилциклогексену, обладающего анальгетической активностью, что может быть использовано в медицине. Цель - создание нового, более активного вещества указанного класса. Синтез ведут реакцией димедона с моноэтаноломином. Выход 94%; брутто ф-ла  $C_{10}H_{17}NO_2$ , т.пл. 85-86°C, токсичность  $LD_{50} = 2011 \pm 89,4$  мг/кг. Новое соединение повышает порог болевой чувствительности на 25-28% по сравнению с аналогами. 3 табл.

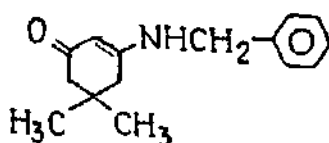
свойствами, являются разнообразные енаминокетоны, полученные на основе димедона. Однако в патенте не приводятся анальгетических характеристик ни одного из обширного ряда заявленных соединений, что не позволяет выбрать наиболее эффективный препарат в качестве аналога для сравнения. Известны следующие структурные аналоги:

1-амино-3-кето-5,5-диметилциклогексен формулы

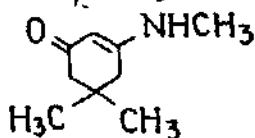


(19) **SU** (11) **1704406** **A1**

1-бензиламино-3-кето-5,5-диметил-циклогексен-1 формулы



1-метиламино-3-кето-5,5-диметил-циклогексен-1 формулы



охватывающие различные типы енамин-окетонов на основе димедона, заявленные в качестве анальгетиков.

В медицинской практике в качестве классического анальгетика используют морфин. Однако морфин, помимо тяжелых побочных эффектов и высокой токсичности, обладает существенным недостатком, связанным с необходимостью применения растительного сырья - снотворного мака, выращивание которого создает опасность широкого распространения среди населения и развития наркомании. Существующие синтетические заменители морфина - промедол, фентанил, пентазоцин и другие, невыгодны в экономическом аспекте из-за многостадийности технологического процесса их производства.

Целью изобретения является выявление в ряду производных димедона нового соединения, обладающего более высокой анальгетической активностью и низкой токсичностью.

Указанная цель достигается при применении 1-β-оксиэтиламино-3-кето-5,5-диметилциклогексена-1 указанной общей формулы в качестве анальгетического средства.

Заявляемое химическое соединение синтезировано впервые и ранее в качестве анальгетического средства не применялось. Синтез этого соединения представлен примером 1.

Пример 1. Синтез 1-β-оксиэтиламино-3-кето-5,5-диметилциклогексена-1 осуществляли по известным методикам.

К 14 г (0,1 моль) димедона, растворенного в 100 мл хлороформа, прибавляют 6,1 г (0,1 моль) моноэтанол-амина и кипятят с обратным холодильником, снабженным насадкой Лина-Старка, в течение 1,5 ч до полного прекращения выделения воды. По окончании

реакции 1/3 растворителя отгоняют, реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси хлороформ:

эфир = 10:2.  
Выход продукта 17,2 г (94%), т.пл. 85-86°C.

$C_{10}H_{17}NO_2$

Мол.масса 183,255.

Найдено, %: С 65,53, Н 9,10, N 7,81.

Вычислено, %: С 65,51; Н 9,35; N 7,64.

ИКС ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1515 (C=C), 1553 (C=O), 3214 (NH).

Спектр ПМР (в  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.:

1. 06 (с), (6H, 2CH<sub>3</sub>),

2. 17 (с) (2H, CH<sub>2</sub>),

2. 22 (с) (2H, CH<sub>2</sub>),

3. 81 (т) (2H, CH<sub>2</sub>),

5. 10 (с) (1H, CH),

5. 64 (с) (1H, OH).

J CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> = 5,0 Гц,

J CH<sub>2</sub>-NH = 5,0 Гц

J CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> = 5,0 Гц.

Пример 2. 14 г (0,1 моль)

димедона растворяли в 150 мл толуола, добавляли 10,7 г (0,1 моль) бензиламина и кипятили в течение 1,5-2 ч с насадкой Лина-Старка до полного прекращения выделения воды. По окончании реакции массу охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из хлороформа. Выход продукта с т.пл. 129-130°C (лит. данные 130-131°C) составил 20,9 г (91%).

Химические соединения формулы I-IV: 1-амино-3-кето-5,5-диметилциклогексен-1 (препарат 1), 1-бензиламино-3-кето-5,5-диметилциклогексен-1 (препарат 2), 1-метиламино-3-кето-5,5-диметилциклогексен-1 (препарат 3), 1-β-оксиэтиламино-3-кето-5,5-диметилциклогексен-1 (препарат 4), были испытаны на биологическую активность. Биологические исследования предусматривают определение острой токсичности и болеутоляющей (анальгетической) активности на белых мышах и крысах. За базовый объект сравнения принят морфин.

Результаты исследований представлены в табл. 1 и 2.

Первая серия биологических исследований предусматривала изучение ос-

трой токсичности препаратов 1-4 по методу Litchfield Wilcoxon в модификации В.Б.Прозоровского.

Опыты проводят на половозрелых белых мышах обоего пола, массой 20-30 г. Один из препаратов 1-4 вводят внутрибрюшинно в виде водных растворов. Тестируют 4 возрастающие дозы препарата на 30 мышах. Результаты испытаний представлены ниже.

Токсичность препаратов 1-4 на мышах.

Вариант опыта	LD <sub>50</sub> , мг/кг	
Морфин гидрохлорид	345	
Препарат 1	1025±150	
Препарат 2	221,3±8,3	
Препарат 3	679,0±52,0	20
Препарат 4	2011±89,4	

Сопоставление LD<sub>50</sub> препаратов 1-4 и морфина гидрохлорида свидетельствует о меньшей токсичности препаратов 1, 3, 4. Препарат 4 отличается наиболее низкой токсичностью, его можно отнести к IV классу опасности, т.е. к малотоксичным веществам.

Следующие серии экспериментов проводят на белых мышах и крысах для определения болеутоляющей (анальгетической) активности препаратов 1-4 по сравнению с классическим анальгетиком - морфина гидрохлоридом. Болевую чувствительность у мышей определяют используя традиционный метод термического (+53°C) раздражения лап (тест горячей пластины), а у крыс - электрического раздражения лап при регистрации голосовой реакции (писк) после подачи на сетчатый пол электрического тока. Использование нескольких тестов позволяют решить 2 задачи: убедиться в болеутоляющей эффективности препаратов 1-4 при разных болевых раздражителях, а также выяснить область центральной нервной системы, где предположительно осуществляется анальгетическое действие Hoffmeister F., 1966, Kroneberg J., Hanh E., 1985).

Результаты эксперимента показали (табл.1), что в дозе, равной 1/10 LD<sub>50</sub>, т.е. 201,1 мг/кг, препарат 4 через 30 мин после его введения вызывал у мышей снижение боле-

вой чувствительности по сравнению с исходным уровнем на 49,2%, а через 60 и 90 мин соответственно - 118,1 и 61,2% (P<0,02). Только спустя 2 ч уровень болевой чувствительности приблизился к исходным показателям.

В контрольной серии у мышей, получивших инъекцию 0,9%-ного раствора натрия хлорида, в этот период наблюдалось либо почти полное отсутствие сдвигов ноцицептивной чувствительности, либо ее незначительное обострение через 60 и, особенно, 90 мин. Избранный авторами в качестве объекта сравнения классический наркотический анальгетик - морфин, в дозе 3 мг/кг вызывает через 30 мин после введения снижение болевой чувствительности на 47,2%. Однако у морфина дальнейшего снижения болевой чувствительности на 60 и 90 мин по сравнению с эффектом препарата 4, не наблюдалось. В более низкой дозе - 1/20 LD<sub>50</sub> (100,6 мг/кг), препарат 4 также вызывал снижение болевой чувствительности с максимальной эффективностью на 60-ой мин (104,9% по сравнению с исходным фоном, P<0,05).

При исследовании анальгетической активности с использованием электрической болевой стимуляции на белых крысах массой 180-240 г выявлено, что препарат 4 (1/10 LD<sub>50</sub> внутрибрюшинно) вызывает отчетливое повышение болевого порога через 30 и 90 мин после введения (на 25,6 и 28,8% соответственно, P<0,05) (табл.2).

Применение антагониста наркотических анальгетиков - налоксона в дозе 1 мг/кг препятствует проявлению болеутоляющих свойств как у морфина, так и у препарата 4, что может свидетельствовать об их анальгетическом действии, реализуемом через опиоидные рецепторные системы мозга.

Учитывая, что у препарата 4 анальгетический эффект реверсируется налоксоном, можно предположить, что главным недостатком будет, как и у других наркотических анальгетиков группы морфина, угнетение или остановка дыхания (Вальдман, 1972). Исходя из этого предположения, следующую серию экспериментов проводят на крысах, у которых в исходном состоянии, а затем на 30-ой мин после введения препарата 4 подсчитывают количество

дыхательных экскурсий за 1 мин. Результаты этой серии экспериментов показывают, что в исходном состоянии частота дыхательных экскурсий составляет  $130 \pm 5,76$  за 1 мин, а спустя 30 мин после введения вещества, когда начался его анальгетический эффект, частота увеличивается до  $150,5 \pm 10,47$  экск/мин. Следовательно, у препарата 4 отсутствует угнетающее влияние на дыхание, в отличие от морфина.

Исследования биологической активности препаратов 1-3 проводят по аналогичной методике. Обнаружено, что препараты 1-3, обладающие болеутоляющими свойствами, обнаруживают выраженную анальгетическую активность (табл.1). Способность к подавлению болевых реакций изученных препаратов 1-3 в дозе  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> сохраняется в течение 60-120 мин с максимальной активностью для препаратов 2 и 3 на 60-ой мин после введения ( $87,4$  и  $93,5\%$  по сравнению с исходным фоном, соответственно) и на 30-ой мин ( $83,7\%$ ) для препарата 1.

Таким образом, препарат 4 обладает анальгетическими (болеутоляющими) свойствами и обладает преимуществами по сравнению с препаратами 1-3 и

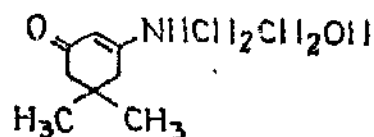
с морфином по следующим показателям: при сравнимой анальгетической активности обладает более низкой токсичностью, не вызывает угнетения дыхания, обладает большей активностью по высоте эффекта.

Данные по влиянию исследуемых соединений на болевую чувствительность в дозах, соответствующий  $1/10$  ЛД<sub>50</sub> представлены в табл. 3.

Таким образом, применение описываемого соединения позволяет повысить болевой порог чувствительности на  $25-28\%$  по сравнению с известными структурными аналогами. Наряду с этим, описываемое соединение обладает наименьшей токсичностью по сравнению с остальными.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1-β-оксиэтиламино-3-кето-5,5,-диметилциклогексен-1, формулы



обладающий анальгетической активностью.

Т а б л и ц а 1

Влияние препарата 4 на болевой порог мышей при термическом раздражении

Вариант опыта	Кол-во опытов	Латентный период чувствительности, с				
		Исходный фон	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Контроль (0,85% NaCl)	5	$5,0 \pm 0,42$	$4,9 \pm 0,6$ -2,0	$5,2 \pm 0,71$ +4,0	$4,9 \pm 0,46$ +2,0	$5,9 \pm 0,36$ +18,0
Морфин	7	$5,0 \pm 0,33$	$7,36 \pm 0,44^*$ +47,2	$6,86 \pm 0,36^*$ +37,2	$7,0 \pm 0,7^*$ +40	$6,4 \pm 0,24^*$ +28,0
Препарат 4	7	$6,42 \pm 0,56$	$9,58 \pm 0,79^*$ +49,2	$14,0 \pm 0,9$ +118,1	$10,35 \pm 1,03^*$ +61,3	$7,92 \pm 0,71$ +23,4
Препарат 4 + + налоксон	5	$6,4 \pm 0,21$	$5,6 \pm 0,38$ -14	$7,6 \pm 1,04$ +18,8	$4,6 \pm 0,26^*$ -39,0	$6,0 \pm 0,2$ -6,6

\*  $P < 0,05$

\*\* Данные в таблице представлены в абсолютных величинах (верхняя строка) и изменениях в процентах (нижняя строка) по отношению к исходному уровню.

Т а б л и ц а 2

Влияние препарата 4 на порог болевого электрокожного раздражения у крыс

Вариант опыта	Кол-во животных	Величина болевого порога в МВ				
		Исходный фон	Интервалы после инъекции, мин			
			30	60	90	120
Контроль	7	40,6±3,1	35,9±2,6	37,7±3,0	34,9±0,8	40,4±4,2
Препарат 4	7	31,6±0,4	39,7±3,8 <sup>*</sup>	36,1±3,7	40,7±4,3 <sup>*</sup>	32,0±2,0
% изменений к фону			+25,6 <sup>*</sup>	+14,2	+28,8 <sup>*</sup>	0

\*  $P < 0,05$

Т а б л и ц а 3

Влияние препаратов 1-4 в дозе 1/10 ЛД<sub>50</sub> на болевой порог белых мышей при термическом раздражении

Вариант опыта	Кол-во опытов	Латентный период чувствительности, с				
		Исходный фон	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Контроль (0,85%-ный NaCl)	5	5,0±0,42	4,9±0,6	5,2±0,71	4,9±0,46	5,9±0,36
Препарат 1	5	4,1±0,17	5,8±1,12	7,3±1,00 <sup>*</sup>	8,1±1,68 <sup>*</sup>	5,3±0,67
Препарат 2	5	3,8±0,41	5,1±1,0	7,1±1,19 <sup>*</sup>	6,0±0,81 <sup>*</sup>	4,7±0,41
Препарат 3	5	3,2±0,23	3,8±0,5	4,9±0,75 <sup>*</sup>	4,4±0,62	4,4±0,54
Препарат 4	7	6,42±0,66	9,58±0,79 <sup>*</sup>	14,0±0,9	10,35±1,03 <sup>*</sup>	7,92±0,71

\*  $P < 0,05$

Составитель Л.Иоффе

Редактор Н.Никольская

Техред А.Кравчук

Корректор И.Шекмар

Заказ 78/ЛСП

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

