



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(SU) 1443798 A3

(SU) 4 C 07 D 211/04//A 61 K 31/445

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

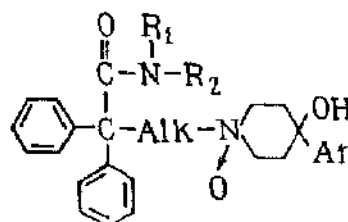
- (21) 4028251/23-04
(22) 08.10.86
(31) 786566
(32) 11.10.85
(33) US
(46) 07.12.88. Бюл. № 49
(71) Жансен Фармасетика Н.В. (BE)
(72) Лауренс Валс (NL) и Людвиг
Пауль Кауманс (BE)
(53) 547.822.3.07 (088.8)
(56) Патент США № 3714159,
кл. C 07 d 87/46, 544-130, опублик.
1973.

Общая органическая химия./Под ред.
Н.В.Кочеткова. М.: Химия, 1985, т.8,
с.18.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ α, α -ДИФЕНИЛ-4-
-АРИЛ-4-ОКСИ-1-ПИПЕРИДИНБУТАНАМИД-N-
ОКСИДОВ ИЛИ ИХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению α, α -дифенил-4-арил-4-

окси-1-пиперидинбутанамид-N-оксидов
формулы

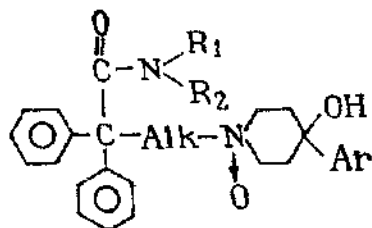


или их стереоизомеров, где Alk -
 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$; R_1 и R_2 -
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил, Ar - фенил, возможно
имеющий до 2 заместителей, выбранных
из галоида и трифторметила, которые
обладают фармакологическими свойст-
вами. Цель - разработка способа по-
лучения новых соединений, обладающих
указанными свойствами. Получение ве-
дут N-окислением 10-50%-ным раство-
ром H_2O_2 или 3-хлорпербензойной кис-
лотой исходного соединения в реакци-
онно-инертном растворителе. 1 табл.

(SU) 1443798 A3

РПО-К

Изобретение относится к области получения новых гетероциклических соединений - производных пиридина, в частности к способу получения соединений общей формулы



или их стереоизомеров, где Alk - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$;

R_1 и R_2 - $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил;

Ar - фенил, возможно имеющий до 2 заместителей, выбранных из галоида и трифторметила, обладающих антидиарейным действием.

Целью изобретения является создание на основе известных методов способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример 1. Смесь из 26,5 г 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутанамида, 17,1 г 30%-ного раствора перекиси H_2O_2 водорода, 200 г метанола и 315 г метилбензола перемешивают сначала в течение 20 ч при 60°C и затем в течение 96 ч при 70°C . Реакционную смесь выпаривают. Остаток очищают с помощью капиллярной хроматографии (ЖХВД - жидкостная хроматография высокого давления) на силикагеле, используя в качестве элюента смесь трихлорметана, метанола и метанола, насыщенного аммиаком (90:9:1 по объему). Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из смеси 2,2'-оксибиспропана и небольшого количества метанола. Продукт отфильтровывают и сушат в кране для сушки с метилбензолом в течение 30 мин при температуре перегонки с обратным холодильником, подают 2,0 г (7%) транс-4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутанамида-N-оксид, т.пл. $149,7^\circ\text{C}$.

Пример 2. Смесь из 21,5 г 4-[4-хлор-3-(трифторметил)-фенил]-4-окси-N,N-диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутанамида, 8,6 г 30%-ного раствора перекиси водорода и 260 г 4-метил-2-пентанона перемешивают в течение

24 ч при 80°C . После охлаждения на ледяной бане осажженный продукт отфильтровывают и сушат, получают 10,4 г (46%) (А)-4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-окси-N,N-дифенил-1-пиперидинбутанамида-N-оксид, т.пл. $185,3^\circ\text{C}$.

Пример 3. Смесь из 20 г 4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-окси-N,N-диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутанамида, 8 г 30%-ного раствора перекиси водорода и 240 г 4-метил-2-пентанона перемешивают в течение 24 ч при 80°C . Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане. Осажденный продукт отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Остаток очищают с помощью капиллярной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь трихлорметана и метанола (90:10 по объему). Собирают вторую фракцию и элюент выпаривают. Остаток далее очищают путем капиллярной хроматографии (ЖХВД) на силикагеле, используя смесь гексана, трихлорметана, метанола и гидроксида аммония (45:50:5:0,05 по объему) в качестве элюента. Собирают чистые фракции и элюент выпаривают. Остаток перемешивают в 2,2'-оксибиспропане. Продукт отфильтровывают и высушивают, получают 1,2 г (В)-4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-окси-N,N-диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутанамида-N-оксид-сесквигидрат, т.пл. $152,9^\circ\text{C}$.

Пример 4. К перемешиваемому раствору из 133,0 г 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутанамида в 2000 г 4-метил-2-пентанона добавляют 57,0 г 30%-ного раствора перекиси водорода. Все вместе перемешивают в течение 20 ч при 80°C . После охлаждения в течение ночи осадок отфильтровывают (фильтрат 1 отставляют в сторону) и кипятят в 4-метил-2-пентаноне. Нерастворившуюся часть отфильтровывают и фильтрат вместе с фильтратом 1 выпаривают. Остаток очищают с помощью капиллярной хроматографии на силикагеле, используя смесь трихлорметана и метанола (90:10 по объему) в качестве элюента. Собирают вторую фракцию и элюент выпаривают. Остаток очищают дважды: сначала с помощью капиллярной хроматографии на силикагеле, используя смесь трихлорметана, метанола и гидроксида аммония (90:9:1 по

объему) в качестве элюента, и затем с помощью капиллярной хроматографии на силикагеле, используя смесь трихлорметана, гексана, метанола и метанола, насыщенного аммиаком (45:45:9:1 по объему) в качестве элюента. Собирают чистые фракции и элюент выпаривают. Остаток перемешивают в 2,2'-оксибиспропане. Продукт отфильтровывают и высушивают, получают 2,3 г транс-4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида, т.пл. 146,6°C.

Пример 5. Смесь из 23 г 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида, 12 г 50%-ного раствора перекиси водорода, 200 г метанола и 320 г метилбензола перемешивают в течение 24 ч при 60°C. Реакционную смесь выпаривают. Остаток очищают капиллярной хроматографией (ЖХВД) над силикагелем, используя в качестве элюента смесь из трихлорметана, метанола и метанола, насыщенного аммиаком (90:90:1 по объему). Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из смеси 2,2'-оксибиспропана и небольшого количества метанола. Продукт отфильтровывают, обезвоживают в распылителе с метилбензолом и получают 1,5 г (6%) транс-4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида. Точка плавления 150°C.

Пример 6. В перемешиваемый раствор из 20 г 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида и 260 г 4-метил-2-пентанона добавляют 19 г 10%-ного раствора перекиси водорода. Весь раствор перемешивают 96 ч при 80°C. После охлаждения в течение ночи осадок отфильтровывают и обезвоживают. Остаток очищают капиллярной хроматографией (ЖХВД) над силикагелем, используя в качестве элюента смесь из трихлорметана, метанола и метанола, насыщенного аммиаком (90:90:1). Очищенные фракции собирают и элюент выпаривают. Продукт отфильтровывают, обезвоживают и получают 1,3 части (5%) транс-4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида. Точка плавления 150°C.

Пример 7. В охлажденный (0°C) и перемешанный раствор из 20 г 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида и 200 г

трихлорметана добавляют смесь из 10 г 3-хлорпербензойной кислоты и 300 г трихлорметана. Таким образом, полученную смесь перемешивают 4 ч в ледяной ванне. Реакционную смесь перемешивают 4 ч в ледяной ванне. Реакционную смесь последовательно промывают раствором карбоната калия и водой, после чего органический слой разделяют, выпаривают, обезвоживают и получают 2,1 части (9%) транс-4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида. Точка плавления 150°C.

Фармакологические испытания.

Испытание с касторовым маслом на крысах. 5 самок крыс линии Wistar на ночь привязывают. Каждому животному внутривенно вводят испытуемое соединение в нужной дозе. Через час каждому животному дают 1 мл касторового масла перорально. Каждое животное содержат в отдельной клетке и спустя 2 ч после введения касторового масла отмечают наличие или отсутствие диареи. Величину ЭД₅₀ определяют как такую дозу в мг/кг веса тела, при которой диарею не отмечали у 50% испытуемых животных.

Величина ЭД₅₀ для предлагаемого соединения и для известного 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α' -дифенил-1-пиперидинбутанамид-N-оксида (лопер- амида) приведена в таблице.

Испытание на возникновение эффекта поджигания хвоста у крыс. 5 самок крыс линии Wistar на ночь привязывают. Каждому животному вводят внутривенно необходимую дозу испытуемого соединения. Обработанных таким образом животных помещают в клетки для индивидуального содержания в неподвижном состоянии. После введения испытуемого соединения 5 см нижней части хвоста погружают в чашку, наполненную водой с постоянной температурой 55°C. Через 10 с после погружения наблюдают типичную реакцию - поджигание хвоста. Величины ЭД₅₀ в мг/кг веса тела определяют как такую дозу испытуемого соединения, которая подавляет у 50% испытуемых животных возникновение типичной реакции - отдергивания (поджигания) хвоста в течение времени более 10 с. Упомянутые величины ЭД₅₀, полученные для соединения изобретения и для 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-

диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутан-амида (т.е. лоперамида) также приведены в таблице.

Из этих величин ЭД₅₀ можно заключить, что предшествующее соединение подавляет возникновение типичного рефлекса - поджигания хвоста, в то время как соединение (I) не показывает такой активности.

Определение токсичности.

Самкам крыс линии Wistar в/венно вводят испытуемое соединение в различных дозах. Величины ЛД₅₀ определяют как такую дозу в мг/кг веса тела, которая летальна для 50% испытуемых животных. Упомянутые величины ЛД₅₀, полученные для соединения изобретения и для 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил- α,α -дифенил-1-пиперидинбутан-амида (т.е. лоперамида), приведены в таблице. Исходя из этих величин, можно заключить, что соединения предлагаемого способа демонстрируют более низкую токсичность.

Определение границ безопасности и противодиарейного специфического действия.

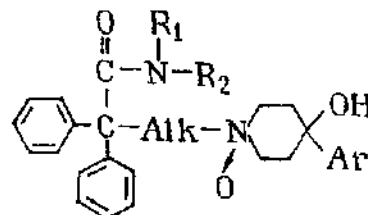
Границу безопасности для противодиарейного действия определяют как соотношение величин ЛД₅₀ к ЭД₅₀ в испытании с касторовым маслом. Противодиарейное специфическое действие определяют как отношение ЭД₅₀, полученное в испытании с поджиганием хвоста, к величине ЭД₅₀, полученной в испытании с касторовым маслом. Эти величины также приведены в таблице.

Как граница безопасности для противодиарейного действия, так и специфическое противодиарейное действие соединений изобретения превосходит

те же показатели для предшествующих соединений.

5 Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения α,α -дифенил-4-арил-4-окси-1-пиперидинбутанамид-N-оксидов общей формулы



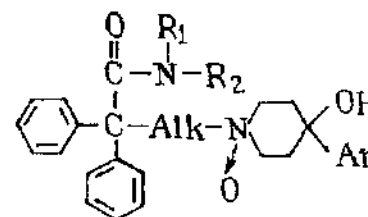
или их стереоизомеров,

где Alk - группа $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

R₁ и R₂ - (C₁₋₄)-алкил;

Ar - фенил, возможно имеющий до 2 заместителей, выбранных из галоида и трифторметила,

отличающийся тем, что производное пиперидина общей формулы



подвергают N-окислению 10-50%-ым раствором H₂O₂ или 3-хлорбензойной кислотой в реакционно-инертном растворителе.

Соединение	Испытание с касторовым маслом ЭД ₅₀ , мг/кг	Испытание на эффект поджигания хвоста, мг/кг ЭД ₅₀ /ЛД ₅₀	Граница безопасности противодиарейного действия	Специфическое противодиарейное действие
Лоперамид	0,095	2,83 5,92	62,3	29,8
I	0,21	>20 28,3	135	>95

Редактор А.Ворович	Составитель Н.Банникова Техред Л.Олийнык	Корректор М.Демчик
--------------------	---	--------------------

Заказ 6402/58	Тираж 370	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

