

СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-(2-ЭТОКСИЭТИЛ)-4-ГИДРОКСИ(АЦИЛОКСИ)-ПИПЕРИДИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Институт химических наук им. А. Б. Бектурова МОН РК, Алматы, Казахстан;
Университет Гента, Гент, Бельгия

На основе γ -пиперидонов созданы высокоэффективные синтетические анальгетики промедол [1] и просидол [2], местные анестетики и антиаритмики рихлокаин (гидрохлорид 1-аллил-2,5-диметил-4-бензоилоксипиперидина) [3] и казкаин (гидрохлорид 1-(2-этоксипиперидина) [4].

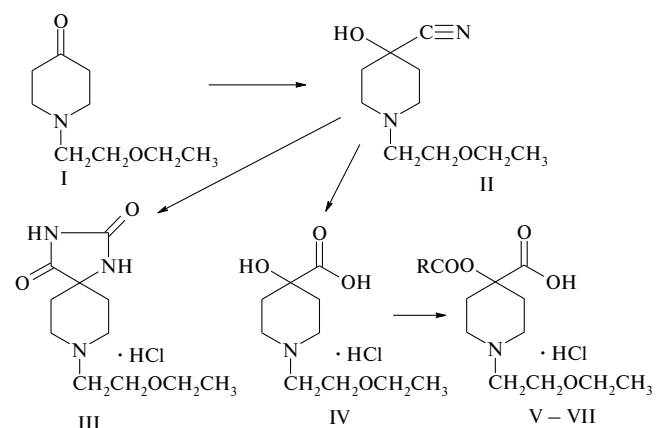
Учитывая огромный потенциал γ -пиперидонов для синтеза новых биологически активных веществ, мы исследовали их взаимодействие с цианистым водородом и изучили превращения образующихся при этой реакции циангидринов в соответствующие пиперидиновые аналоги кокаина, построенные по типу α -эйкаи-на [5] и α -кокаина [6].

И. Н. Назаровым и Б. В. Унковским проводились исследования реакции цианистого водорода с разнообразными 1-алкил-2,5-диметил-4-пиперидонами. Синтез циангидринов осуществляли взаимодействием концентрированных водных растворов гидрохлоридов γ -пиперидонов с рассчитанным количеством цианистого натрия [7]. Более удобным и простым препаративным методом получения цианистых соединений оказался метод, в котором использовали ацетонциангидрин в качестве источника цианистого водорода. Этим путем с хорошим выходом удалось синтезировать циангидрины альдегидов и кетонов [8]. Гидролиз циангидринов 1-алкил-2,5-диметил-4-пиперидонов приводит к соответствующим оксикислотам, которые далее превращены в амиды и сложные эфиры [9]. Показано [10], что при ацилировании оксифиров образуются сложные эфиры, обладающие местноанестезирующей активностью.

В этой связи целесообразным было синтезировать циангидрин кетона I [11] — полупродукта просидола,

казкаина и ряда других препаратов [12 – 16]. В настоящей работе описан синтез кристаллического циангидрина 1-(2-этоксипиперидина) (II) с выходом 67,5 % реакцией 1-(2-этоксипиперидина (I) с ацетонциангидрином.

Реакцией циангидрина II с карбонатом аммония после подкисления получен гидрохлорид 1-(2-этоксипиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-диона (III). Его спектр ЯМР ^{13}C идентичен спектру соединения, синтезированного ранее по методу Бухерера-Бергса [17].



R = CH₃ (V), C₂H₅ (VI), Ph (VII)

Кислотный гидролиз циангидрина II приводит к гидрохлориду пиперидинкарбоновой оксикислоты (IV). В спектре ЯМР ^{13}C с моно-резонансом соединения IV синглетные сигналы в области 175,3 и 67,7 м.д. отнесены к атомам углерода карбоксильной группы и C₄ пиперидинового цикла, сигналы атомов углерода пиперидинового цикла C_{2,6} и C_{3,5} в виде триплетов наблюдаются при 47,3 и 30,3 м.д. Сигналы при 65,2 (т), 63,6 (т), 54,6 (т), 14,5 (кв) м.д. отнесены к углеродам этоксиэтильного заместителя. Ацилированием гидрохлорида оксикислоты IV соответствующими хлорангидридами получены сложные эфиры — ацетат (V), пропионат (VI) и бензоат (VII) в виде хлористоводородных солей.

Установлено, что соединения II, IV – VII обладают антибактериальными свойствами, хотя и уступают по активности стрептомицину (табл. 1).

Соединения V – VII обладают также анальгетической активностью, сопоставимой с таковой для трама-ла (табл. 2).

Таблица 1

Острая токсичность и антибактериальная активность соединений II, IV – VII

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Антибактериальная активность		
		<i>Salmonella cholerae suis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
II	26,91	1	1	2
IV	426,6	3	3	2
V	89,12	2	2	4
VI	1500	4	3	4
VII	1500	3	2	1
Стрептомицин	213,8	0	0	0
МПБ (контроль)		4	4	4

Циангидрин 1-(2-этоксиэтил)-4-кетопиперидина (II). Смесь 1,7 г (0,01 моль) 1-(2-этоксиэтил)пиперидона-4 с 1 мл (0,01 моль) ацетонциангидрина оставляют на 15 ч при комнатной температуре. Образовавшийся белый осадок перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 1,15 г (67,5 %) циангидрина 1-(2-этоксиэтил)пиперидона-4 (II), т.пл. 75 – 77 °С. $C_{10}H_{18}N_2O_2$.

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 121,4 с ($C\equiv N$); 66,8 с (C_4), 49,3 т ($C_{2,6}$), 36,6 т ($C_{3,5}$) (пиперидиновое кольцо); 67,5 т, 66,2 т, 56,8 т, 14,8 кв (этоксиэтильный заместитель).

Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-диона (III). Растворяют 1,5 г (0,008 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-цианпиперидина (II) в 75 мл воды, добавляют 1,5 г (0,016 моль) карбоната аммония. Смесь нагревают при постоянном перемешивании при 50 °С в течение 3 ч. Затем досуха упаривают воду, остаток промывают бензолом и растворяют в метаноле. Метанольный раствор подкисляют изопропанольным раствором HCl до кислотной реакции. Отфильтровывают выпавший неорганический осадок, фильтрат упаривают досуха, остаток промывают хлороформом и перекристаллизовывают из метанола. Получают 0,5 г (24 %) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-диона (III), т.пл. 282 – 284 °С. $C_{11}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$.

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м.д.: 158,37 с (C_{12}), 178,43 с (C_{11}) (атомы углерода гидантоинового цикла); 30,06 т ($C_{3,5}$), 48,96 т ($C_{2,6}$), 67,19 с (C_4) (пиперидиновое кольцо); 63,56 т, 67,19 т, 56,43 т, 14,46 кв (этоксиэтильный заместитель).

Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты (IV). Раствор 1,0 г (0,005 моль) циангидрина 1-(2-этоксиэтил)пиперидона-4 (II) в 3 мл концентрированной соляной кислоты нагревают на кипящей водяной бане 3 ч; затем упаривают досуха и сухой остаток кипятят в метаноле. Метанольный раствор фильтруют, фильтрат упаривают; остаток экстрагируют хлороформом, экстракт упаривают досуха. Добавляют 5 мл соляной кислоты (1:1) и

нагревают 2 ч на кипящей водяной бане. Раствор упаривают досуха, остаток промывают пентаном, сушат. Получают 0,9 г (70,3 %) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-карбокси-4-оксипиперидина (IV), т.пл. 120 – 122 °С. $C_{10}H_{19}NO_4 \cdot HCl$.

ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 175,3 с ($COOH$), 67,7 с (C_4), 47,3 т ($C_{2,6}$), 30,3 т ($C_{3,5}$) (пиперидиновое кольцо); 65,2 т, 63,6 т, 54,6 т, 14,5 кв (этоксиэтильный заместитель).

Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-ацетоксипиперидин-4-карбоновой кислоты (V). Смесь 0,5 г (0,002 моль) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-карбокси-4-оксипиперидина (IV) и 1,5 мл (0,02 моль) хлористого ацетила в 3 мл уксусного ангидрида оставляют при комнатной температуре на 15 ч, затем реакционную массу упаривают в вакууме досуха. Остаток промывают пентаном, получают 0,4 г (69,0 %) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-карбокси-4-ацетоксипиперидина (V), т.пл. 138 – 140 °С. $C_{12}H_{21}NO_5 \cdot HCl$.

ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 171,2 с ($COOH$), 20,4 кв, 168,9 с (ацетильная группа); 74,1 с (C_4), 47,1 т ($C_{2,6}$), 28,1 т ($C_{3,5}$) (пиперидиновое кольцо); 63,7 т, 65,2 т, 54,4 т, 14,5 кв (этоксиэтильный заместитель).

Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-пропионилокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты (VI). Растворяют при нагревании 0,5 г (0,002 моль) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-карбокси-4-оксипиперидина (IV) в 3 мл пропионового ангидрида, добавляют 1,74 мл (0,02 моль) хлористого пропионила и оставляют при комнатной температуре на 15 ч, затем реакционную массу упаривают в вакууме досуха. Остаток растирают пентаном, получают 0,45 г (73 %) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-карбокси-4-пропионилоксипиперидина (VI), т.пл. 118 – 120 °С. $C_{13}H_{23}NO_5 \cdot HCl$.

ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м.д.: 176,2 с ($COOH$), 8,5 кв, 27,6 т, 174,8 с (атомы углерода пропионильной группы); 75,5 с (C_4), 48,5 т ($C_{2,6}$), 29,3 т ($C_{3,5}$) (пиперидиновое кольцо); 67,2 т, 63,5 т, 56,6 т, 14,5 кв (этоксиэтильный заместитель).

Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-бензоилокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты (VII). К 1,3 г (0,005 моль) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-карбокси-4-оксипиперидина (IV) при перемешивании прибавляют 0,6 мл (0,005 моль) хлористого бензоила, смесь нагревают при 125 – 130 °С в течение 20 мин. После охлаждения реакционную массу промывают эфиром и хлороформом, получают 0,7 г (38,5 %) гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-карбокси-4-бензоилокси-пиперидина (VII), т.пл. 188 – 189 °С. $C_{17}H_{23}NO_5 \cdot HCl$.

ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 171,1 с ($COOH$), 128,4 д, 129,3 д, 133,5 д, 128,7 с, 164,1 с (атомы углерода бензоильной группы); 75,1 с (C_4), 28,3 т ($C_{2,6}$), 47,2 т ($C_{3,5}$) (пиперидиновое кольцо); 63,7 т, 65,2 т, 54,3 т, 14,5 кв (этоксиэтильный заместитель).

Таблица 2
Анальгетическая активность соединений V – VII

Соединение	Продолжительность исходного латентного периода, мин	Время наступления эффекта, мин	Продолжительность анальгезии, мин	Продолжительность полной анальгезии, мин
V	3,2 ± 0,24	5	50 ± 4,6*	25,0 ± 6,3*
VI	3,7 ± 0,42	5	15,1 ± 1,0*	10,8 ± 1,02*
VII	3,4 ± 0,37	15	140 ± 17,3*	86,0 ± 11,5*
Трамал (ЛД ₅₀ = 175 мг/кг)	3,4 ± 0,29	5	75,0 ± 9,1*	полной анальгезии не наблюдалось

* Достоверность повышения порога болевой чувствительности ($p \leq 0,01$).

Острую токсичность соединений II, IV – VII при внутрибрюшинном введении изучали на белых беспородных мышях обоего пола массой 17 – 23 г.

Антибактериальную активность оценивали в отношении грамположительных (стафилококки) и грам-отрицательных (*E.coli* и сальмонеллы) микроорганизмов. Рост микроорганизмов определяли на мясопептонном бульоне и выражали через стандарт мутности от 0 до 4. За “4” (контроль) принята мутность мясопептонного раствора за счет роста бактерий (свыше 1 млн микробных клеток на 1 мл бульона), “3” — от 1000 до 1 млн микробных клеток, “2” — от 50 до 1000 микробных клеток, “1” — до 50 микробных клеток, “0” — прозрачный раствор. Препаратом сравнения служил стрептомицин.

Анальгетическую активность соединений V – VII в дозе 1 мг/кг при внутрибрюшинном введении в сравнении с трамалом исследовали на белых крысах массой 150 – 200 г на модели “Tail-flick” по показателям “время наступления эффекта” (повышение порога болевой чувствительности более чем на 25 % по сравнению с исходным), “продолжительность анальгезии” (общая продолжительность анальгетического эффекта), “продолжительность полной анальгезии” (промежуток времени, в течение которого у животных порог болевой чувствительности повышается не менее чем на 100 %). Первое раздражение осуществляли через 5 мин после введения исследуемых веществ. Анальгетическую активность каждого исследуемого вещества оценивали на 6 животных.

Таким образом, при взаимодействии 1-(2-этоксиэтил)-4-кетопиперидина с ацетонциангидрином легко образуется соответствующий циангидрин II, представляющий интерес в качестве промежуточного соединения при синтезе новых фармакологически активных

веществ. Продукт гидролиза циангидрина — оксикислота IV проявляет антибактериальную активность. Гидрохлориды 1-(2-этоксиэтил)-4-ацилоксиперидинкарбоновых кислот обладают также анальгетической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, В. А. Руденко, *Изв. АН СССР, ОХН*, 504 (1949).
2. Патент РФ 1262908; Патент РК № 527; *Бюл. изобрет. РК*, № 1 (1994).
3. А. с. СССР № 127973; *Бюл. изобрет.*, № 5 (1976).
4. Патент РФ 1704417; Патент РК № 3146; *Бюл. изобрет. РК*, № 1 (1996).
5. G. Merling, *Apoth. Ztg.*, 293, 418 (1896); Патент Германии 90254; *Zbl.* 1, 1111 (1897).
6. R. Willstatter, *Ber.*, **29**, 1575, 2216 (1896).
7. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, *Ж. общ. химии*, **26**, 3181 – 3191 (1956).
8. И. Н. Назаров, А. А. Ахрем, А. В. Камерницкий, *Ж. общ. химии*, **25**, 1345 (1955).
9. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, *Ж. общ. химии*, **26**, 3486 – 3500 (1956).
10. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, Ю. Б. Волькенштейн, *Ж. общ. химии*, **26**, 3500 – 3509 (1956).
11. Патент РФ 1336502, патент РК 1221; *Бюл. изобрет.*, РК № 4 (1994).
12. К. Д. Пралиев, К. А. Ботбаева, И. А. Поплавская, С. А. Тараков, *Изв. МН-АН РК, сер. хим.*, № 3, 41 – 45 (1998).
13. К. Д. Пралиев, К. А. Ботбаева, И. А. Поплавская и др., *Изв. МН-АН РК, сер. хим.*, № 3, 78 – 80 (1998).
14. К. Д. Пралиев, К. А. Ботбаева, И. А. Поплавская и др., *Тез. докл. II конгр. ассоциации кардиологов Казахстана*, Алматы (1998), с. 74.
15. K. D. Praliev and V. K. Yu, *Abstrs. of the Int. conf. on Natural Products and Physiological Active Substances (ICNPAS-98)*, Novosibirsk (1998), p. 142.
16. К. Д. Пралиев, В. К. Ю, Е. Е. Фомичева, Г. С. Ахметова, *Новости науки Казахстана*, № 4, 24 – 26 (2000).
17. К. Д. Пралиев, В. К. Ю, Е. Е. Фомичева и др., *Изв. МН-АН РК, сер. хим.*, № 3, 32 – 38 (1998).

Поступила 24.05.01