



(19) KG (11) 2066 (13) C1
(51) C07D 295/00 (2018.01)
C07D 319/00 (2018.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И
ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответ-
ственность заявителя (владельца)

(21) 20170127.1

(22) 17.11.2017

(46) 29.06.2018, Бюл. № 6

(71) (73) Хаперская Л. С. (KG)

(72) Хаперская Л. С.; Сарымзакова Р. К.; Медетбекова Ж. М.; Ибрагимова А. А. (KG)

(56) Синтез N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных / А. А.

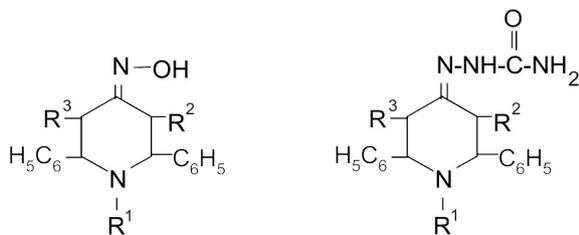
Ибрагимова, Ж. М. Медетбекова, С. А. Адылов, Л. С. Хаперская. - Бишкек: Вестник КНУ, 2009. -
Серия 5, Вып. 2. - С. 64-67

(54) N-замещенные гамма-пиперидоны

(57) Изобретение относится к получению новых химических соединений, в частности
гетероциклических соединений пиперидинового ряда, которые привлекают внимание
исследователей разнообразием свойств.

Задачей изобретения является создание новых более эффективных лекарственных
препаратов, наряду с разработкой простых методов синтеза новых гетероциклических соединений
на основе N-гамма пиперидонов.

Поставленная задача решается получением N-замещенных γ -пиперидонов: оксимы (1) и
семикарбазоны (2) общей формулы:



(I)

(II)

для общей формулы (I) - оксимы: где R¹ - водород, метил, этил, оксобутил, γ -фенил-пропаргил,
бензоил; R² - пропил, изопропил, амил; R³ - фенилметил; для общей формулы (II) -
семикарбазоны: где R¹ - водород, метил, этил, оксобутил, γ -фенилпропаргил, бензоил; R² -
пропил, изопропил, амил; R³ - фенилметил.

1 н. п. ф., 2 пр., 2 табл.

Изобретение относится к получению новых химических соединений, в частности
гетероциклических соединений пиперидинового ряда, которые привлекают внимание
исследователей разнообразием свойств.

Производные пиперидина достаточно широко используются в медицине. К настоящему
времени синтезированы и изучены десятки тысяч соединений этого ряда, более трехсот из них
применяют в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Множество соединений
пиперидинового ряда, с успехом применяют в клинической практике для обезболивания [Синтез
и фармакологические свойства некоторых 3,4-дегидрокси-пиперидонов / Л. С. Станишевский, А.

С. Захаревский, А. М. Звонок, Е. В. Юшкевич, Л. А. Мелентович, А. П. Луговский. - М.: Медицина // Хим. фарм. ж. - 1990. - Вып. 24. - № 2. - С. 114-117].

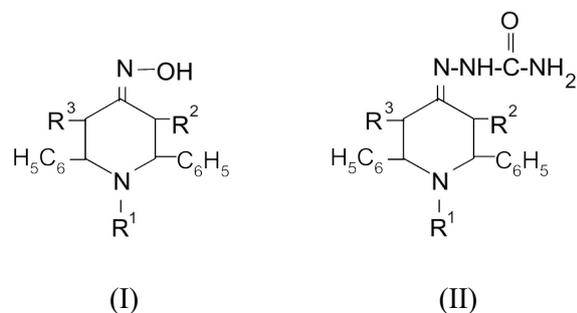
Ни один из известных анальгетиков не отвечает современным требованиям медицины, главным образом, из-за высокой токсичности, плохой растворимости, наркотического действия и угнетения сердечной деятельности. Поэтому одной из важных причин получения и исследования новых производных гамма пиперидонов является поиск новых лекарственных препаратов более эффективных и менее токсичных, чем ранее известные.

В последние годы полигидроксилированные пиперидины и пирролидины представляют значительный интерес в лечении таких заболеваний, как рак и диабет. Некоторые соединения из этого класса оказались перспективными для лечения вирусных инфекций, в том числе ВИЧ. Кроме синтетических аспектов проблемы, важное значение имеет определение стереохимии образующихся соединений, так как возможный физиологический эффект напрямую зависит от взаиморасположения их в пространстве [Синтез и противовирусная активность замещенных пиперидинов и пергидрохинолинов / П. В. Решетов, А. П. Кривенько, Е. И. Бореко, Г. В. Владыко, Л. С. Коробченко - М.: Хим. фарм. ж. - 1990. - Вып. 24. - № 12. - С. 27-29]. Так, среди производных ацетиленовых спиртов с пиперидиновой основой найдены вещества, обладающие высокой анестезирующей, ростоускоряющей, гербицидной, бактерицидной активностью, а также другими ценными свойствами [Синтез N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных / А. А. Ибрагимова, Ж. М. Медетбекова, С. А. Адылов, Л. С. Хаперская. - Бишкек: Вестник КНУ, 2009. - Серия 5, Вып. 2. - С. 64-67].

Гетероциклические (азотистые, серные и кислородные) кетоны, способные вступать в реакцию Фаворского с образованием ацетиленовых спиртов на основе гамма - пиперидонов имеет следующий недостаток: реакция или ее начальная стадия проводится при отрицательной температуре, что является следствием недостаточной устойчивости гетероциклических кетонов на заключительной стадии.

Задачей изобретения является создание новых более эффективных лекарственных препаратов, наряду с разработкой простых методов синтеза новых гетероциклических соединений на основе N-гамма пиперидонов.

Поставленная задача решается получением N-замещенных γ -пиперидонов: оксимы (I) и семикарбазоны (II) общей формулы:



для общей формулы (I) - оксимы: где R^1 - водород, метил, этил, оксобутил, γ -фенил-пропаргил, бензоил; R^2 - пропил, изопропил, амил; R^3 - фенилметилен; для общей формулы (II) - семикарбазоны: где R^1 - водород, метил, этил, оксобутил, γ -фенилпропаргил, бензоил; R^2 - пропил, изопропил, амил; R^3 - фенилметилен.

Способ получения N-замещенных γ -пиперидонов: оксимов (I) и семикарбазонов (II) основан на взаимодействии с N-замещенными 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-она (исходного кетона) с солянокислым гидроксиламином (оксимы) и с солянокислым семикарбазидом (семикарбазоны). Реакции проводят при температуре 80 °С в среде органического растворителя. Во всех случаях реакции проходят гладко, и целевые продукты получают с достаточно высокими выходами.

Пример 1.

Синтез проводят в среде абсолютизированного этилового спирта при температуре 80 °С. В круглодонной колбе снабженной обратным холодильником, в 10 мл абсолютизированного этилового спирта растворяют 0,1 г (0,2 ммоль) гидрохлорида N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,1 г (0,4 ммоль) солянокислого гидроксиламина. Реакционную смесь кипятят в течение 5 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют

тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе бензол: диоксан (40:1). По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 0,05 г (50 %) белого кристаллического гидрохлорида оксима N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с Т. пл. = 188-190 °С. Rf = 0,51 в системе бензол: диоксан = 40:1.

Данные по ИК - спектроскопии подтверждают следующее отнесение полос поглощения: 3040 см⁻¹ (C_{ар}-H), 3242 см⁻¹ (N-OH), 1226 см⁻¹ (C-N), 1620 см⁻¹ (C=N), 1498 см⁻¹ (N₀₂), 2485 см⁻¹ (-N⁺H).

По вышеописанному способу получают аналогичные продукты, название и свойства которых приведены в следующей таблице.

Таблица № 1

| Соединение | Выход % | Т. пл. °С | Найдено % N | Вычислено % N | Формула |
|---|---------|-----------|-------------|---------------|---|
| Оксим N-метил-2,6-дифенил-3-пропилпиперидин-4-она | 82 | 188-190 | 10,76 | 11,76 | C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O |
| Оксим 2,6-дифенил-3-изопропил-5-фенилметилпиперидин-4-она | 50 | 139 | 9,3 | 8,47 | C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O |
| Оксим N-(3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 90 | 229-230 | 6,65 | 6,89 | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ |
| Оксим N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 86 | 219-220 | 8,28 | 8,33 | C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O |
| Оксим 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 96,5 | 194-195 | 8,6 | 9,1 | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O |
| Оксим N-бензоил-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она | 55,6 | 209-210 | 6,21 | 6,8 | C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ |
| Оксим N-γ-фенилпропаргил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 95 | 156-157 | 5,85 | 6,6 | C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O |

Пример 2.

В круглодонной колбе, снабженной, обратным холодильником в 10 мл абсолютизированного этилового спирта растворяют 0,1 г (0,2 ммоль) метил гидрохлорида N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,1 г (1 ммоль) семикарбазида солянокислого. Реакционную смесь кипятят в течение 19 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе бензол: диоксан = 40:1. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона. Получают кристаллы желтого цвета гидрохлорида семикарбазона N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с Т. пл. = 185-186 °С. R_f = 0,38 в системе бензол: диоксан = 40:1.

Данные по ИК спектроскопии подтверждают следующее отнесение полос поглощения: 3064 см⁻¹ (C_{ар}-H), 1689 см⁻¹ (C=O), 1231 см⁻¹ (C-N), 1649 см⁻¹ (C=N), 1513 см⁻¹ (N₀₂), 2700 см⁻¹ (-N⁺H).

По вышеописанному способу получают аналогичные продукты, название и свойства которых приведены в следующей таблице.

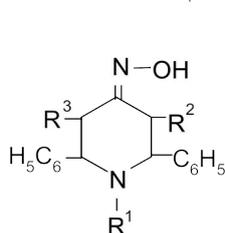
Таблица № 2

| Соединение | Выход % | Т. пл. °С | Найдено % N | Вычислено % N | Формула |
|---|---------|-----------|-------------|---------------|--|
| Семикарбазон N-метил-2,6-дифенил-3-пропилпиперидин-4-она | 61 | 185-186 | 14,65 | 15,41 | C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O |
| Семикарбазон 2,6-дифенил-3-изопропил-5-фенил-метилпиперидин-4-она | 33 | 176 | | | C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O |

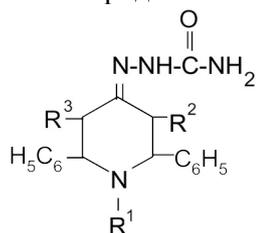
| | | | | | |
|--|------|---------|-------|-------|---|
| Семикарбазон 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она | 60 | 203-204 | 11,1 | 11,5 | C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O |
| Семикарбазон N-(3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 85 | 225-226 | 18,02 | 18,18 | C ₂₆ H ₃₄ N ₆ O ₂ |
| Семикарбазон N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 42,7 | 205-206 | 14,4 | 14,8 | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O |
| Семикарбазон N-γ-фенилпропаргил-2,6-дифенил-3-пропилпиперидин-4-она | 70 | 185-186 | 11,91 | 12,2 | C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O |
| Семикарбазон N-γ-фенилпропаргил-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она | 86 | 180-182 | 8,96 | 8,78 | C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O |

Формула изобретения

N-замещенные гамма-пиперидоны: оксимов (I) и семикарбазонов (II) общей формулы:



(I)



(II)

10

Для общей формулы (I) - оксимы: где R¹ - водород, метил, этил, оксобутил, γ-фенилпропаргил, бензоил; R² - пропил, изопропил, амил; R³ - фенилметил.

Для общей формулы (II) - семикарбазоны: где R¹ - водород, метил, этил, оксобутил, γ-фенилпропаргил, бензоил; R² - пропил, изопропил, амил; R³ - фенилметил.

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03