

(19) **KG** (11) **80** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07D 211/70;**
A61K 31/44

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1498387

(21) 4202171/811

(22) 26.02.1987

(31) 19565 A/86

(32) 27.02.1986

(33) IT

(46) 01.07.1995, Бюл. №3, 1996

(71)(73) Руссель-Юклаф, FR

(72) Джулио Галлиани, Фернанде Бардзаги, Алина Бутти, Карла Бонетти, Эмилио Тоя, IT

(56) Каррер П. Курс органической химии. - М.: Госхимиздат, 1960. - С. 204

(54) **Способ получения производных 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегидоксида или их гидрохлоридов**

(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению производных 1, 2, 5, 6-тетра-гидропиридин-3- карбоксальдегидоксида ф-лы I



где R^1 -H или метил, R^2 - линейный или разветвленный насыщенный C_{1-3} - алкил, линейный или разветвленный ненасыщенный C_{2-4} - алкил, ацетил или диметиламиноэтил, или их гидрохлоридов, обладающих холиномиметической активностью. Цель изобретения - выявление новых более активных соединений указанного класса. Получение целевых продуктов ведут из гидрохлорида ф-лы

$\text{CHO}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1-\text{CH}_2)$ где R - указано выше, и гидрохлорида ф-лы $\text{NH}_2\text{OR}^2_{\text{a}}$,

где R^2_{a} - H, линейный или разветвленный насыщенный C_{1-3} - алкил, линейный или разветвленный ненасыщенный C_{2-4} - алкил. Полученное соединение ф-лы IA

$\text{NOR}^2_{\text{a}}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2$, где R^1 и R^2_{a} - указаны выше, выделяют в свободном виде или в виде гидрохлорида, и в случае, когда $\text{R}^2_{\text{a}}\text{-H}$, соединение ф-лы IA подвергают взаимодействию с соединением $\text{R}^2_{\text{b}}\text{Hal}$, где R^2_{b} - ацетил или диметиламиноэтил, Hal - галоген. Полученное соединение ф-лы

$\text{NOR}^2_{\text{b}}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2$, где R^1 и R^2_{b} указаны выше, выделяют в свободном виде или в виде гидрохлорида. 3 табл.

Изобретение относится к способу получения новых химических биологически активных соединений, а именно производных 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин - 3 - карбоксальдегидоксима или их гидрохлоридов, обладающих холиномиметической активностью. Указанное свойство предполагает возможность применения этих соединений в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегидоксима, проявляющих улучшенную холиномиметическую активность в данном ряду соединений.

Пример 1. Гидрохлорид 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима. 1.42 г гидрохлорида 1-метилгидроксиламина прибавляют к раствору, содержащему 2.74 г гидрохлорида 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегида в 10 см³ воды и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Выпаривают растворитель, остаток добавляют в ацетон, отфильтровывают, продукт кристаллизуют из этанола. Получают 1.75 г кристаллизованного продукта, т. пл. 228°C (разл.).

Вычислено, %: С 50.39; Н 7.93; N 14.69.

C₈H₁₄N₂O, HCl: 190. 681

Найдено, %: С 50.57; Н 7.94; N 14.56.

Пример 2. Гидрохлорид-1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-этилоксима.

2.42 г гидрохлорида 0-этилгидроксиламина прибавляют к раствору, содержащему 4 г гидрохлорида 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегида в 15 см³ воды. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Концентрируют досуха и кристаллизуют продукт в этаноле. Получают 3.1 г целевого продукта. Т. пл. 197°C (разл.).

Вычислено, %: С 52.80; Н 8.37; N 13.68.

C₉H₁₆N₂O, HCl: 204. 708.

Найдено, %: С 52.61; Н 8.47; N 13.47.

Пример 3. Гидрохлорид-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

5 г гидрохлорида 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегида растворяют в 30 см³ воды, прибавляют 2.85 г гидрохлорида 0-метилгидроксиламина и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Упаривают досуха, остаток кристаллизуют в этаноле и получают 4.8 г целевого продукта. Т. пл. 208°C (разл.).

Вычислено, %: С 47.59; Н 7.42; N 15.86.

C₇H₁₂N₂O HCl: 176. 654.

Найдено, %: С 47.42; Н 7.38; N 15.63.

Пример 4. Гидрохлорид 0-изопропил-N-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегидоксима.

1.24 г гидрохлорида 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегида растворяют в 10 см³ воды, прибавляют 0.86 г гидрохлорида 0-изопропилгидроксиламина и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Выпаривают растворитель и остаток кристаллизуют в этаноле. Получают 1 г целевого продукта. Т. пл. 234°C (разл.).

Вычислено, %: С 54.91; Н 8.75; N 12.81.

C₁₀H₁₈N₂O HCl: 218. 735.

Найдено, %: С 55.04; Н 8.84; N 12.73.

Пример 5. 1-Метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-ацетилоксим.

2 г 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегидоксима растворяют в 20 см³ тетрагидрофурана. Прибавляют 1.44 г триэтиламина и 1.12 г ацетилхлорида и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакционную среду промывают водой, а затем водным раствором бикарбоната натрия отделяют органический слой, сушат его и удаляют растворитель. Остаток перегоняют под давлением в 0.05 мм рт.ст. и выделяют

фракцию, т. кип. которой находится между 170 и 175°C. Получают 2.1 г целевого продукта.

Вычислено, %: C 59.32; H 7.74; N 15.37.

$C_9H_{14}N_2O$, HCl: 182. 227.

Найдено, %: C 59.54; H 7.72; N 15.49.

Пример 6. 3 [2-(N,N-Диметиламиноэтоксиимино) метил]1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин.

К раствору этилата натрия (полученному, исходя из 0.66 г натрия в 40 см³ этанола) прибавляют 2 г 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегидоксима и 2.06 г гидрохлорида хлорида бетадиметиламиноэтила. Нагревают 2 ч при температуре кипения, охлаждают и удаляют растворитель. Остаток добавляют в 2 н. раствор едкого натра и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Отделяют органический слой, сушат и отгоняют растворитель. Остаток перегоняют под давлением 0.02 мм рт.ст. и выделяют фракцию, т. кип. которой 100-105°C. Получают 2.3 г целевого продукта.

Вычислено, %: C 62.52; H 10.01; N 19.88.

$C_{11}H_{21}N_3O$, HCl: 211. 312.

Найдено, %: C 62.21; H 9.84; N 19.84.

Пример 7. Гидрохлорид-1-пропил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

1.74 г триэтиламина и 1.05 г 1-бромпропана прибавляют к раствору, содержащему 1.5 г гидрохлорида 1, 2, 5, 6 - тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима в 15 см³ диметилформамида. Реакционную среду нагревают при 70°C в течение 2 ч, охлаждают, концентрируют досуха, остаток добавляют в водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Органический слой отделяют, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: ацетонэтиловый эфир уксусной кислоты 1-1). После удаления растворителя получают масло, которое обрабатывают газообразной соляной кислотой в этиловом эфире. Полученный гидрохлорид перекристаллизовывают в этаноле и получают 0.9 г целевого продукта. Т. пл. 220°C (разл.).

Вычислено, %: C 54.91; H 8.75; N 12.81.

$C_{10}H_{18}N_2O$, HCl

Найдено, %: C 55.04; H 8.91; N 12.74.

Пример 8. Гидрохлорид-1-бутил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

1.26 г триэтиламина и 0.85 г 1-бромбутана прибавляют к смеси, состоящей из 1.1 г гидрохлорида 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима в 15 см³ диметилформамида. Перемешивают 2 ч при комнатной температуре, концентрируют досуха, остаток добавляют в водный раствор карбоната калия и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Отделяют органический слой, сушат его и выпаривают растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлороформ-этанол 7:3. После удаления растворителя остаток обрабатывают газообразной соляной кислотой в этиловом эфире, фильтруют и перекристаллизовывают гидрохлорид в смеси этанолэтиловый эфир. Получают 0.85 г целевого продукта. Т. пл. 186°C (разл.).

Вычислено, %: C 56.76; H 9.09; N 12.04.

$C_{11}H_{20}N_2O$, HCl.

Найдено, %: C 56.61; H 8.93; N 11.92.

Пример 9. Гидрохлорид 1-аллил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

1.38 г триэтиламина и 0.825 г аллилбромид прибавляют к раствору, содержащему 1.2 г гидрохлорида, 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима в 15 см³ диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, концентрируют досуха, остаток добавляют в водный раствор карбоната калия

и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Органический слой отделяют, сушат и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в этиловом эфире, фильтруют и превращают в соль при помощи газообразной соляной кислоты. Полученный гидрохлорид перекристаллизовывают в этаноле и получают 1.2 г целевого продукта. Т. пл. 220°C (разл.).

Вычислено, %: С 55.42; Н 7.91; N 12.93.

$C_{10}H_{16}N_2O$, HCl: 190. 681.

Найдено, %: С 55.02; Н 7.72; N 12.74.

Пример 10. Гидрохлорид-1-пентил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

1.72 г триэтиламина и 1.28 г 1-бромпентана прибавляют к смеси, содержащей 1.5 г гидрохлорида 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин 3-карбоксальдегид-0-метилоксима в 20 см³ диметилформамида. Перемешивают 3 ч при комнатной температуре, концентрируют досуха, остаток добавляют в воду и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Отделяют органический слой, сушат его и удаляют растворитель. Остаток добавляют в эфир, превращают в соль при помощи газообразной соляной кислоты, фильтруют и перекристаллизовывают полученный гидрохлорид в смеси метанол-эфир. Получают 1.1 г целевого продукта. Т. пл. 185°C (разл.).

Вычислено, %: С 58.40; Н 9.39; N 11.35.

$C_{12}H_{22}N_2O$, HCl: 190. 681.

Найдено, %: С 58.27; Н 9.48; N 11.19.

Пример 11. Гидрохлорид 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-пропаргилоксима.

1.23 г гидрохлорида 0-пропаргил-гидроксиламина прибавляют к раствору, содержащему 1.84 г гидрохлорида 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегида в 15 см³ воды. Перемешивают 1 ч при комнатной температуре, концентрируют досуха и остаток кристаллизуют в этаноле. Получают 2.2 г целевого продукта. Т. пл. 157°C (разл.).

Вычислено, %: С 55.94; Н 7.04; N 13.05.

$C_{10}H_{14}N_2O$, HCl: 190. 681.

Найдено, %: С 55.81; Н 6.95; N 13.11.

Пример 12. Гидрохлорид 1-циклопропан-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

0.9 г хлорметилциклопропана прибавляют к 2.8 г 1, 2, 5, 6-тетрагидро-3-карбоксальдегид-0-метилоксима и нагревают 3 ч при 80°C, а затем прибавляют 0.45 г хлорметилциклопропана и выдерживают 6 ч при 80°C. Охлаждают, разбавляют в безводном этиловом эфире, фильтруют и хроматографируют фильтрат на двуокиси кремния, элюируя этиловым эфиром уксусной кислоты. После удаления растворителя получают 1.4 г масла, которое перегоняют при 130°C под 0.1 мм рт.ст. Подкисляют газообразной соляной кислотой в безводном этиловом эфире и кристаллизуют в смеси этанол-этиловый эфир. Т. пл. 233°C (разл.).

Вычислено, %: С 57.25; Н 8.30; N 12.14.

$C_{11}H_{19}N_2O$, HCl: 230. 745.

Найдено, %: С 57.03; Н 8.17; N 11.96.

Получение используемого в примере 12 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

Стадия А. 1-альфа-хлорэтоксикарбонил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксим.

Раствор 13.2 г 1-бензил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима в 120 см³ безводного 1, 2-дихлорэтана охлаждают до 0°C, прибавляют 11.7 г альфахлорэтилового эфира хлоругольной кислоты и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждают и отфильтровывают нерастворимое

вещество. Фильтрат упаривают досуха, остаток добавляют в безводный эфир, разбавляют и фильтруют. Упаривают фильтрат и получают 19.8 г продукта, который сразу употребляют для следующей реакции.

Стадия Б. 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксим.

19 г полученного выше продукта растворяют в 100 см³ безводного метанола и нагревают при 50°C в течение 1 ч. Досуha выпаривают растворитель, остаток добавляют в безводный этиловый эфир, перемешивают, фильтруют и получают 8.4 г целевого продукта.

Пример 13. Гидрохлорид 1.1-диметилэтоксикарбонилметил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

4.5 г приготовленного в примере 12 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима растворяют в 30 см³ безводного бензола, прибавляют 3.25 г триэтиламина и медленно 6.3 г трибутилового эфира бромуксусной кислоты. По истечении 30 мин реакции отфильтровывают образовавшийся хлорид триэтиламина, выпаривают бензол, перегоняют при 130°C под 1 мм рт.ст. и получают 6 г маслянистого продукта. Гидрохлорид получают при помощи газообразной соляной кислоты в безводном этиловом эфире и перекристаллизации в смеси этанолбезводный эфир. Т. пл. 182°C (разл.).

Вычислено, %: С 53.69; Н 7.97; N 9.63.

C₁₃H₂₂N₂O₃, HCl: 290. 797

Найдено, %: С 53.87; Н 8.03; N 9.81.

Пример 14. Гидрохлорид-1-карбоксиметил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

3 г гидрохлорида 1-(1,1-диметил-этоксикарбонилметил)-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима растворяют в 30 см³ безводного толуола, прибавляют 2.27 г паратолуолсульфокислоты и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Досуha выпаривают, остаток добавляют в 1, 2-дихлорэтан, превращают в соль при помощи газообразной соляной кислоты и осаждают безводным этиловым эфиром. Фильтруют и перекристаллизовывают в этаноле для получения 1.8 г целевого продукта. Т. пл. 213°C (разл.).

Вычислено, %: С 46.06; Н 6.44; N 11.94.

C₃H₁₄N₂O₃, HCl: 234. 692.

Найдено, %: С 45.92; Н 6.27; N 11.91.

Пример 15. Гидрохлорид-1-(бут-2-енил)-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

Действуют, как в примере 13, в диметилформамиде с бромидом кротила, перемешивая 1 ч при комнатной температуре. Сухой остаток добавляют в воду в малом количестве и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученный гидрохлорид плавится при 215°C (разл.).

Вычислено, %: С 57.26; Н 7.86; N 12.14.

C₁₁H₁₈N₂O, HCl: 230. 745.

Найдено, %: С 57.02; Н 8.06; N 12.07.

Пример 16. Гидрохлорид-1-(проп-2-ил)-1, 2, 5, 6-тетрагидро-пиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

3.2 г 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима с 1.41 г 2 бромпропана нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Подщелачивают 10 %-ным водным раствором карбоната калия, экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, а затем досуha выпаривают. Хроматографируют на двуокиси кремния, элюируют смесью метанолхлороформ (2:8). Получают 1.2 г масла, которое перегоняют при 110°C при 0.08 мм рт.ст. Подкисляют газообразной соляной кислотой в эфире. После перекристаллизации в изопропиловом спирте - этиловом эфире гидрохлорид плавится при 210°C (разл.).

Вычислено, %: C 54.91; H 8.76; N 12.81.

$C_{10}H_{18}N_2O$, HCl: 218. 728

Найдено, %: C 54.68; H 8.72; N 12.71.

Пример 17. Гидрохлорид-1-(проп-2-инил)- 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

Действуют, как в примере 15, употребляя бромид пропирила и получают целевой гидрохлорид. Т. пл. 229°C (разл.).

Вычислено, %: C 55.94; H 7.04; N 13.05.

$C_{10}H_{14}N_2O$, HCl: 214. 696

Найдено, %: C 56.02; H 7.07; N 12.88.

Пример 18. Гидрохлорид-1-циклопентил-1, 2, 5, 6-тетрагидро-пиридин-3-карбоксальдегид-0-метилоксима.

Действуют, как в примере 16, употребляя бромид циклопентила, нагревают при 60°C в течение 8 ч и получают целевой продукт. Т. пл. 213°C.

Вычислено, %: C 58.89; H 8.65; N 11.45.

$C_{12}H_{20}N_2O$, HCl: 244. 766

Найдено, %: C 58.62; H 8.49; N 11.38.

Пример 19. Гидрохлорид 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-пропаргиллоксима.

Действуют, как в примере 11, исходя из 1.47 г гидрохлорида 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегида и 1.07 г гидрохлорида-0-пропаргилгидроксиламина. Получают 1.2 г целевого продукта. Т. пл. 202°C.

Вычислено, %: C 53.87; H 6.5; N 14.12.

$C_9H_{12}N_2O$, HCl: 200. 676

Найдено, %: C 53.64; H 6.53; N 13.96.

Пример 20. Гидрохлорид-1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-аллилоксима.

К раствору 0.5 г натрия в 20 см³ безводного этанола прибавляют 2.7 г N-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-альдоксима, затем медленно 1.67 см³ бромида аллила. Нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, выливают в 60 см³ воды, экстрагируют хлористым метиленом и органический слой промывают соленой водой, сушат и концентрируют досуха. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью этиловый эфир уксусной кислоты - метанол 95-5. Получают 1 г масла, которое перегоняют при 125-130°C при 5 мм рт.ст. Это масло растворяют в безводном эфире, превращают в соль при помощи газообразной соляной кислоты. Полученный гидрохлорид перекристаллизовывают в смеси метанол-этиловый эфир. Т. пл. 168-169°C (разл.).

Вычислено, %: C 55.42; H 7.91; N 12.93.

$C_{10}H_{16}N_2O$, HCl: 216. 712

Найдено, %: C 55.14; H 7.82; N 12.76.

Пример 21. Гидрохлорид-1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегид-0-бутен-2-илоксима.

Действуют, как в примере 20, исходя из 3.5 см³ бромида кротила и 3.8 г 1-метил-1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-альдоксима, нагревая 4 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Получают 1.78 масла, которое перегоняют при 160-165°C при 3 мм рт.ст. Получают гидрохлорид, который плавится при 164-165°C (разл.).

Вычислено, %: C 57.26; H 8.30; N 12.14.

$C_{11}H_{18}N_2O$, HCl: 230. 739

Найдено, %: C 54.04; H 8.28; N 11.99.

Соединения, полученные по изобретению, проявляют продолжительное действие холиномиметической активности при введении через рот.

Известно, что расстройства памяти у пожилых людей главным образом связаны с

недостатком центральной холинергической системы, в частности при старости и болезни Альцгеймера.

Доказано, что ареколин, инъектированный внутривенно, имеет положительный эффект на пациентов, проявляющих расстройства памяти.

Ограничение употребления ареколина при лечении связано с тем, что этот продукт проявляет очень слабую активность при приеме через рот и действует кратковременно.

Полученные соединения после введения через рот показали центральную холиномиметическую активность до 1500 раз выше, чем активность ареколина с более продолжительным действием.

Таким образом, соединения могут быть использованы в частности при лечении болезни Альцгеймера или старческого слабоумия и расстройств памяти.

Обычная доза изменяется в зависимости от состояния больного, способа введения и составляет 1-100 мг/день, например 1-15 мг/день за один прием или в несколько приемов в случае продукта примера 3, введенного через рот.

Полученные соединения могут употребляться для приготовления фармацевтических составов, содержащих эти соединения в качестве действующего начала. Фармацевтические составы могут быть твердыми или жидкими в виде обычных фармацевтических форм, например таблетки, драже, желулы, гранулы, свечи, препараты для инъекции. Эти составы готовятся обычными способами.

Действующее начало (начала) могут вводиться в эксципиенты, употребляемые обычно в этих фармацевтических составах, такие как: гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или неводные носители, животные или растительные жиры, парафиновые производные, гликоли, различные смачиватели, диспергаторы, эмульгаторы и консерванты.

Фармакологическое исследование.

Острая токсичность. Опыт ведут на мышах самцах (CD₁ Charles Rivers) весом 22-24 г натощак 16 ч до опыта. Соединения вводят через рот в дозах 1000, 500, 250, 125, 62, 31 и 16 мг/кг. Отмечают смертность в течение 7 дней после использования. Результаты даны ниже. Острая токсичность производных 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегидоксида:

| Соединения примера № | ЛД ₅₀ мг/кг |
|-------------------------|------------------------|
| 1 | 450 |
| 2 | 250 |
| 3 | 75 |
| 4 | 350 |
| 5 | 500 |
| 6 | 750 |
| 7 | 100 |
| 8 | 30 |
| 9 | 175 |
| 10 | 175 |
| 11 | 60 |
| 19 | 90 |
| 20 | 250 |
| 21 | 250 |
| Ареколин | 600 |

Опыт на выделенном илеуме морской свинки. Берут кусочки илеума морской свинки, умерщвленной обезглавливанием. Выделенный илеум вводят в 10 см³ раствора Тирода при 37°C и продувают смесью кислорода (95 %) и углекислого газа (5 %). Концентрации продуктов записывают при помощи датчика, связанного с полиграфом. Изучаемые соединения прибавляют при концентрациях 1, 10⁻³ и 1, 10⁻⁸ М/л.

Соединения, проявляющие контрактуру, исследуют по отношению к атропину и гексаметонию для установления типа активности мускаринового или никотинового.

Возможное противоположное действие соединений исследуют по отношению к ацетилхолину.

Агонистическое действие выражают в pD_2 (отрицательный логарифм дозы, которая производит 50 % максимального эффекта).

Противоположное действие выражается в DE_{50} (доза, которая уменьшает на 50 % максимальный эффект, вызванный ацетилхолином). Результаты даны в табл. 1 (исследование производных 1, 2, 5, 6-тетрагидропиридин -3- карбоксальдегидоксима на выделенном илеуме).

Диарейная активность. Опыт ведут на мышах самцах (CD_1 Charles Rivers) весом 25-30 г натощак 6 ч до опыта. Соединение, растворенное в 5 % метоцена, вводят через рот при помощи пищеводного зонда.

Контрольные животные получают только эксципиент.

После пользования животных ставят отдельно в клетки, дно которых покрыто промокатальной бумагой и наблюдают в течение 30, 60, 120 и 180 мин.

Листы промокатальной бумаги меняют после каждого наблюдения.

Консистенцию испражнений оценивают по способу Рандалл и Барут по следующей шкале: 0 - твердая консистенция; 1 -слегка слабые испражнения с или без влажного венца; 2 - слегка слабые испражнения с присутствием хорошо определенного влажного кольца; 3 - слабые испражнения с присутствием большого влажного кольца.

Для каждого соединения отмечена доза, которая вызывает понос у 50 % животных, по способу Миллер и Тайнер. Результаты даны ниже. Диарейная активность производных тетрагидропиридинкарбоксальдоксима:

| Соединения | DE_{50} , мг/кг |
|------------|-------------------|
| примера | |
| 1 | 0.6 |
| 2 | 50 |
| 3 | 0.15 |
| 4 | >100 |
| 5 | >100 |
| 6 | >100 |
| 7 | 1.7 |
| 8 | 3.5 |
| 9 | 1.2 |
| 10 | 5 |
| 11 | 5.5 |
| 19 | 0.8 |
| 20 | >100 |
| 21 | 100 |
| Ареколин | 35 |

Гипотермическая активность. Опыт ведут на мышах самцах весом 25-30 г натощак 6 ч до опыта.

Температуру тела отмечают при помощи термпары, установленной в прямой кишке, около 1.5 см, и соединенной с электрическим самописцем температуры.

Соединения вводят через рот или подкожно и температуру записывают в момент 0 и 30 мин, 1 ч, 2 ч и 2.5 ч после пользования.

Гипотермическая степень определяется в виде разницы между использованными животными и контрольными, определяют дозу, нужную для понижения на $1^{\circ}C$ температуры тела. Результаты даны в табл. 2. (гипотермическая активность производных

тетрагидропиридинкарбоксальдегидоксима).

Определяют продолжительность действия соединений при дозе, понижающей температуру на 1-1.5°C. Результаты даны в табл. 3 (изменения температуры тела животных при введении новых производных тетрагидропиридинкарбоксальдегидоксима).

Таблица 1

| Соединение примера | pD ₂ | DE ₅₀ , мг/кг |
|--------------------|-----------------|--------------------------|
| 1 | 6.28 | - |
| 2 | <3 | 1.8 x 10 ⁻⁴ |
| 3 | 6.58 | - |
| 4 | <3 | 1.1 x 10 ⁻⁵ |
| 5 | 4.29 | - |
| 6 | 3.83 | - |
| 7 | 4.60 | - |
| 8 | <3 | 2.3 x 10 ⁻⁴ |
| 9 | 4.80 | - |
| 10 | <3 | 1.6 x 10 ⁻⁴ |
| 11 | 6.32 | - |
| 19 | 6.58 | - |
| 20 | <4 | - |
| 21 | <3 | - |
| Акролин | 6.48 | - |

Таблица 2

| Соединение примера | Эффективная доза (-1°C), мг/кг | |
|--------------------|--------------------------------|----------|
| | через рот | подкожно |
| 1 | 0.46 | 0.14 |
| 2 | 13 | 11 |
| 3 | 0.11 | 0.12 |
| 4 | 40 | - |
| 5 | 39 | - |
| 6 | 135 | - |
| 7 | 0.34 | 0.83 |
| 8 | 0.79 | 0.85 |
| 9 | 0.34 | 0.86 |
| 10 | 3 | 4 |
| 11 | 2 | 0.63 |
| 19 | 0.7 | 0.49 |
| 20 | 38.0 | 30.0 |
| 21 | 80.0 | 40.0 |
| Ареколин | 194 | 3 |

Таблица 3

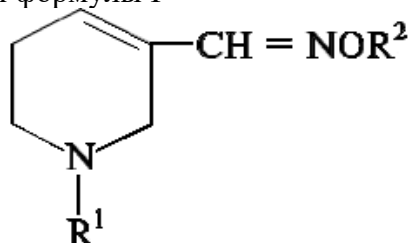
| Соединение примера | Доза, мг/кг | Введение | Изменение температуры, °C при * времени обработки, мин | | | | |
|--------------------|-------------|-----------|---|-------|-------|-------|------|
| | | | 0 | 30 | 60 | 120 | 180 |
| 3 | 0.15 | Через рот | ±0.1 | -1.5* | -0.8* | -0.2 | ±0 |
| | 0.15 | Подкожно | ±0 | -1.2* | -0.8* | -0.2 | -0.1 |
| 7 | 0.5 | Через рот | ±0 | -1.5* | -1.3* | -0.4* | ±0 |

| | | | | | | | |
|----------|------|-----------|---------|-------|-------|------|------|
| | 1 | Подкожно | ± 0 | -0.7* | -1.2* | -0.2 | -0.1 |
| 9 | 0.5 | Через рот | -0.1 | -1.5* | -0.7* | -0.1 | +0.2 |
| | 0.75 | Подкожно | ± 0 | -0.8* | -1.0* | -0.1 | +0.1 |
| Ареколин | 200 | Через рот | +0.1 | -1.1* | -1.0* | -0.2 | -0.1 |
| | 3.5 | Подкожно | -0.1 | -1.5* | -0.1 | +0.2 | +0.2 |

* Значения, отличающиеся от контроля значительным образом ($p < 0.01$)

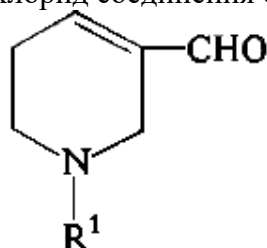
Формула изобретения

Способ получения производных 1,2,5,6-тетрагидропиридина-3-карбоксальдегидоксима общей формулы I



где R^1 - водород или метил;

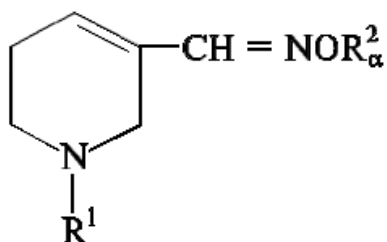
R^2 - линейный или разветвленный насыщенный C_1 - C_3 -алкил, линейный или разветвленный ненасыщенный C_2 - C_4 -галкил, ацетил или диметиламиноэтил, или их гидрохлоридов, отличающийся тем, что гидрохлорид соединения общей формулы II



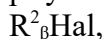
где R^1 имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с гидрохлоридом соединения общей формулы III



где R^2_α - водород, линейный или разветвленный насыщенный C_1 - C_3 -алкил, линейный или разветвленный ненасыщенный C_2 - C_4 галкил, и полученное соединение общей формулы 1A

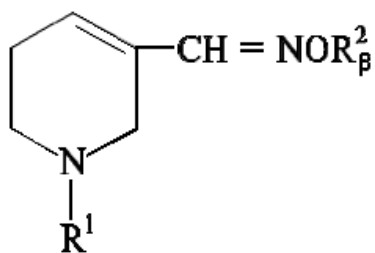


где R^1 и R^2_α имеют указанные значения, выделяют в свободном виде или в виде гидрохлорида и в случае, когда R^2_α - водород, соединение общей формулы 1A подвергают взаимодействию с соединением общей формулы IV



где R^2_β - ацетил или диметиламиноэтил;

Hal - галоген, и полученное соединение формулы 1B



где R^1 и R^2 имеют указанные значения, выделяют в свободном виде или в виде гидрохлорида.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03