



Республика Таджикистан

(19)**TJ** (11)**65**

(51)**4 C 07 D 211/70, A 61 K 31/44**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** **К ПАТЕНТУ**

(60) 1498387 SU, 26.02.87

(21) 94000112

(22) 13.12.94

(31) 19565 A/86

(32) 27.02.86

(33) IT

(46) 26.11.96, Бюл.№ 3

(72) Джулио Галлиани, Фернандо Бардзаги, Алина Бутти, Карда Бонетти, Эмилио Тоя (IT)

(71) (73) Руссель-Юклаф (FR)

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

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОКСАЛЬДЕГИДОКСИМА ИЛИ ИХ ГИДРОХЛОРИДОВ

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

$\text{NOR}^2=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2$ 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 $\text{NH}_2\text{OR}^2\alpha$,

где R^2_α -H, линейный или разветвленный насыщенный C_{1-3} -алкил, линейный или разветвленный ненасыщен-

ный C_{2-4} -алкил. Полученное соединение ф-лы IA $\text{NOR}^2_\alpha=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2$, где R^1 и

R^2_α - указаны выше, выделяют в свободном виде или в виде гидрохлорида, и в случае, когда R^2_α -H, соеди-

нение ф-лы IA подвергают взаимодействию с соединением R^2_β - ацетил или диметиламиноэтил, NaI - гало-

ген. Полученное соединение ф-лы $\text{NOR}^2_\beta=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1)-\text{CH}_2$ где R^1 и R^2_β - указа-

ны 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-метилгидроксидамина прибавляют к раствору, содержащему 2,74 г гидрохлорида 1-метил-1,2,5,6-тетрагидропропиридин-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, %: C 50,39; H 7,93; N 14,69.

$C_8H_{14}N_2O$, HCl: 190, 681

Найдено, %: C 50,57; H 7,94; N 14,56.

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

2,42 г гидрохлорида 0-этилгидроксиламина прибавляют к раствору, содержащему прибавляют к раствору, содержащему 4 г гидрохлорида 1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегида в 15 см³ воды. Смесь перемешивают в 1 ч при комнатной температуре. Концентрируют досуха и кристаллизуют продукт в этаноле. Получают 3,1 г целевого продукта. Т.пл. 197°, (разл.).

Вычислено, %: C 52,80; H 8,37; N 13,68.

$C_9H_{16}N_2O$, HCl: 204, 708

Найдено, %: C 52,61; H 8,47; N 13,47.

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

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, %: C 47,59; H 7,42; N 15,86.

$C_7H_{12}N_2O$ HCl: 176, 654.

Найдено, %: C 47,42; H 7,38; N 15,63.

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

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, %: C 54,91; H 8,75; N 12,81.

$C_{10}H_{18}N_2O$ HCl: 218, 735.

Найдено, %: C 55,04; H 8,84; N 12,73.

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

2 г 1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксальдегидоксиа 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.

Найдено, %: C 59,54; H 7,72; N 15,49.

Пример 6. 3[2-(N,N-Диметил-аминоэтоксиимино)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-карбоксальдегидоксиа и 2,06 г гидрохлорида хлорида бета-диметиламиноэтила. 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-метилоксиа.

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-метилоксиа в 15 см³ диметил-формамида. 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: ацетон - этиловый эфир уксусной кислоты 1-1). После удаления растворителя получают масло, которое обрабатывают газообразной соляной кислотой в этиловом эфире. Полученный гидрохлорид перекристаллизуют 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-метилоксиа.

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-метилоксиа в 15 см³ диметил-формамида. 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, %: C 55,42; H 7,91; N 12,93.

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

Найдено, %: C 55,02; H 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, %: C 58,40; H 9,39; N 11,35.

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

Найдено, %: C 58,27; H 9,48; N 11,19.

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

1,23 г гидрохлорида 0-пропаргилгидроксиламина 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, %: C 55,94; H 7,04; N 13,05.

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

Найдено, %: C 55,81; H 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 хлорметициклопропана 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, %: C 57,25; H 8,30; N 12,14.

$C_{11}H_{18}N_2O$, HCl: 230,745.

Найдено, %: C 57,03; H 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 альфа-хлорэтилового 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. Выпаривают досуха растворитель, остаток добавляют в безводный этиловый эфир, перемешивают, фильтруют и получают 8,4 г целевого продукта.

Пример 13. Гидрохлорид 1,1-диметилэтилоксикарбонилметил-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, %: C 53,69; H 7,97; N 9,63.

C₁₃H₂₂N₂O₃, HCl: 290,797

Найдено, %: C 53,87; H 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-диметилэтоксикарбонилметил)-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. Выпаривают досуха, 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, %: C 46,06; H 6,44; N 11,94.

C₉H₁₄N₂O₃, HCl: 234,692.

Найдено, %: C 45,92; H 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, %: C 57,26; H 7,86; N 12,14.

C₁₁H₁₈N₂O, HCl: 230,745.

Найдено, %: C 57,02; H 8,06; N 12,07.

Пример 16. Гидрохлорид-1-(проп-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-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 выпаривают досуха. Хроматографируют на двуокиси кремния, элюируют смесью метанолхлороформ (2:8). Получают 1,2 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.

C₁₀H₁₈N₂O, 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.

C₁₀H₁₄N₂O, HCl: 214,696

Найдено, %: C 56,02; H 7,07; N 12,88.

Пример 18. Гидрохлорид-1-циклопентил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-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.

C₁₂H₂₀N₂O, 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.

C₉H₁₂N₂O, 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 метилом 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 метанолэтиловый эфир. Т.пл. 168.169°C (разл.).

Вычислено, %: C 55,42; H 7,91; N 12,93.

C₁₀H₁₆N₂O, HCl: 216,712

Найдено, %: С 55,14; Н 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 г масла, которое перегоняют при 160-165°C при 3 мм рт.ст. Получают гидрохлорид, который плавится при 164-165°C (разл.).

Вычислено, %: С 57,26; Н 8,30; N 12,14.

C₁₁H₁₈N₂O, HCl: 230,739

Найдено, %: С 54,04; Н 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 и 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 приготавливаются обычными способами.

Действующее начало (начала) могут вводиться в эксципиенты, обычно употребляемые 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-карбоксальдегидоксима:

Соединение 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% максимальную 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-карбоксальдегид оксима на выделенном илеуме).

Диарейная активность. Опыт ведут на мышах самцах (CD₁ Charles Rivers) весом 25-30 г натощак 6 ч до опыта. Соединение, растворенное в 5% метоцеле, вводят через рот при помощи пищевода зонда.

Контрольные животные получают только эксципиент.

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

Листы промокательной 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:

Соединение	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 термопары, установленной и прямой кишке, около 1,5 см, и соединенной с электрическим самописцем температуры.

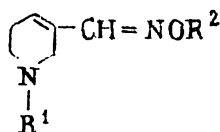
Соединения вводят через рот или подкожно и температуру записывают в момент 0 и 30 мин, 1 ч, 2 ч и 2,5 ч после пользования.

Гипотермическая степень определяется в виде разницы между использованными животными и контрольными, определяют дозу, нужную для понижения на 1°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).

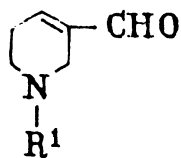
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

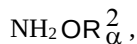


где R^1 - водород или метил;

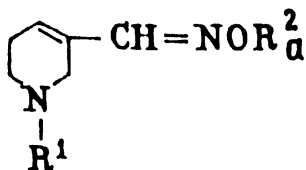
R^2 - линейный или разветвленный насыщенный C_1 - C_3 -алкил, линейный или разветвленный ненасыщенный C_2 - C_4 -алкил, ацетил или диметиламиноэтил, или их гидрохлоридов, отличающийся тем, что гидрохлорид соединения общей формулы II



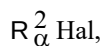
где R^1 имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с гидрохлоридом соединения общей формулы III



где R_{α}^2 - водород, линейный или разветвленный насыщенный C_1 - C_3 -алкил, линейный или разветвленный ненасыщенный C_2 - C_4 -алкил, и полученное соединение общей формулы IA

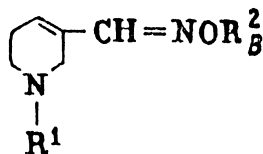


где R^1 и R^2 имеют указанные значения, выделяют в свободном виде или в виде гидрохлорида и в случае, когда R_{α}^2 - водород, соединение общей формулы IA подвергают взаимодействию с соединением общей формулы IV



где R_{β}^2 - ацетил или диметиламиноэтил;

Hal - галоген, и полученное соединение формулы IB



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

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
Акролин	194	3

Таблица 3

Соединение примера	Доза, мг/кг	Введение	Изменение температуры, °С, 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 ($p < 0,01$).