

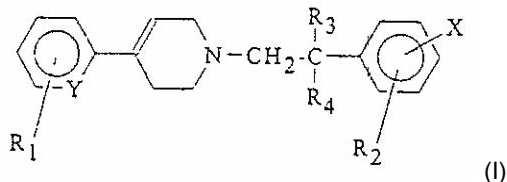
Цей винахід стосується нових, заміщених У положенні 4 1-фенілалкіл-1,2,3,6-тетрагідропіридинів, які відзначаються нейротрофічною та нейрозахисною активністю, способів їх приготування і фармацевтичних композицій, що містять їх.

У європейському патенті 0 458 696 описано використання 1-(2-нафтилетил)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину для одержання лікарських засобів, призначених для лікування мозкових та нейронних порушень.

У міжнародній заявці 93/11107 описано піперидини і тетрагідропіридини із захисною дією проти розладів, що викликаються гіпоксичними та/або ішемічними станами.

Останнім часом виявлено, що деякі фенілалкіл-1,2,3,6-тетрагідропіридини, заміщені фенільною або піридинільною групою, справляють нейротрофічний вплив на нервову систему, подібний до впливу фактора росту нервової тканини (від англійського Nerve Growth Factor) (NGF), і можуть відновлювати функцію ушкоджених або аномальних за своїми фізіологічними функціями клітин.

Отже, цей винахід, згідно з одним з його аспектів, стосується сполук формули (I):



в якій:

Y означає -CH- або -N-;

R₁ означає водень, галоген, трифторметил, (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкоксил;

R₂ означає метил або етил;

кожний з радикалів R₃ і R₄ означає водень або (C₁-C₃)-алкіл;

X означає:

(а) (C₁-C₆)-алкіл; (C₁-C₆)-алкрсил, карбокси- (C₃-C₇)-алкіл; (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл-(C₁-C₆)-алкіл; карбокси-(C₃-C₇)-алкоксил; або (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл-(C₁-C₆)-алкоксил;

(б) радикал, що його вибирають серед (C₃-C₇)-циклоалкілу, (C₃-C₇)-циклоалкілоксигрупи, (C₃-C₇)-циклоалкіламіногрупи і циклогексенілу, причому зазначений радикал може бути заміщений галогеном, гідроксилом, (C₁-C₄)-алкоксилом, карбоксилом, (C₁-C₄)-алкоксикарбонілом, аміногрупою, моно- або ді[(C₁-C₄)-алкіл]аміногрупою;

або

(в) групу, що її вибирають серед фенілу, феноксигрупи, феніл аміногрупи, N-(C₁-C₃)-алкілфеніламіногрупи, фенілметилу, фенілетилу, фенілкарбонілу, фенілтіоугрупи, фенілсульфонілу, фенілсульфінілу або стирилу, причому зазначена група може бути моно- або полізаміщеною у фенільній групі галогеном, трифторметилом, (C₁-C₄)-алкілом, (C₁-C₄)-алкоксилом, ціаногрупою, аміногрупою, моно- або ді[(C₁-C₄)-алкіл]аміногрупою, (C₁-C₄)-ациламіногрупою, карбоксилом, (C₁-C₄)-алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, моно- або ді[(C₁-C₄)-алкіл] амінокарбонілом, аміно-(C₁-C₄)-алкілом, гідрокси-(C₁-C₄)-алкілом або галоген-(C₁-C₄)-алкілом; також їх солей і сольватів та їх четвертинних амонієвих солей.

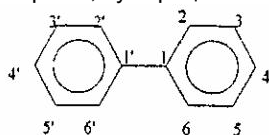
У цьому описі термін «(C₁-C₃)-алкіл» означає метил, етил, н-пропіл та ізопропіл.

Термін «(C₁-C₄)-алкіл» означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-, -бутил і трет-, -бутил.

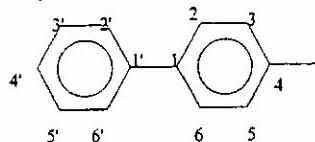
Термін «(C₁-C₆)-алкіл» означає вуглеводневий радикал з 1-6 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-, -бутил, трет-, -бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, трет-, пентил, н-гексил, ізогексил тощо.

Термін «алкоксил» означає гідроксил, заміщений (C₁-C₆)-алкілом, переважно (C₁-C₄)-алкілом, краще (C₁-C₃)-алкілом.

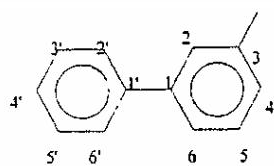
Коли X означає феніл, номенклатура, що її застосовують до біфенілу, відповідає правилам ІЮПАК, зокрема, нумерація положень обох циклів така:



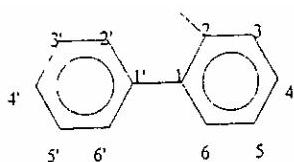
і радикали, що мають цю структуру, називають таким чином:



біфеніл-4-іл



біфеніл -3-іл



біфеніл -2-іл

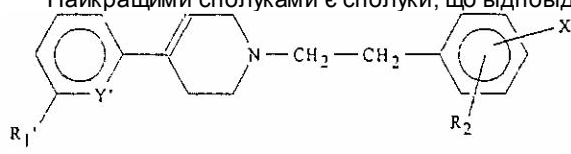
Серед сполук формули (I), де X означає групу радикалів (в), кращими сполуками є ті, в яких феніл заміщений 1-3-ма атомами галогену, 1-3-ма трифторметильними групами, 1-3-ма (C₁-C₄)-алкільними групами, 1-3-ма (C₁-C₄)-алкоксильними групами, 1-3-ма ціаногрупами, 1-3-ма аміногрупами, 1-3-ма моно- або ді[(C₁-C₄)-алкіл]аміногрупами, 1-3-ма (C₁-C₄)-ациламіногрупами, 1-3-ма карбоксильними групами, 1-3-ма (C₁-C₄)-алкоксикарбонільними групами, 1-3-ма амінокарбонільними групами, 1-3-ма моно- або ді[(C₁-C₄)-алкіл]амінокарбонільними групами, 1-3-ма аміно (C₁-C₄)-алкільними групами або 1-3-ма гідроксі-(C₁-C₄)-алкільними групами, або 1-3-ма галоген-(C₁-C₄)-алкільними групами.

Іншу оптимальну для реалізації винаходу групу формують сполуки формули (I), де Y означає групу -CH- і R₁ означає трифторметил.

Наступну оптимальну для реалізації винаходу групу формують сполуки формули (I), де Y означає атом азоту і R₁ означає атом хлору.

Ще одну оптимальну для реалізації винаходу групу формують сполуки формули (I), де X означає (C₁-C₆)-алкіл, особливо етил.

Найкращими сполуками є сполуки, що відповідають формулі (I'):



(I')

в якій R₁' означає трифторметил і Y' означає CH, або R₁' означає хлор і Y' означає азот, причому R₂ і X мають вищезгадане значення, і їх солі, сольвати і четвертинні амонієві солі.

Наступну оптимальну для реалізації винаходу групу формують сполуки формули (I'), де X означає (C₁-C₆)-алкіл.

Найкращими сполуками згідно з цим винаходом є такі:

1-[2-(3,4-діетилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

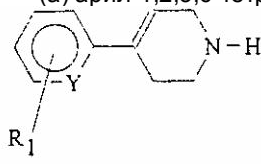
1-[2-(3-метил-4-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

1-[2-(4-метил-3-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

1-[2-(3,4-діетилфеніл)етил]-4-(6-[хлорпірид-2-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин, і їх солі, сольвати і четвертинні амонієві солі.

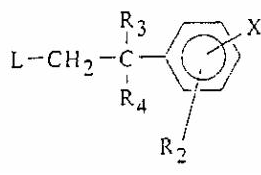
Згідно з іншим аспектом даного винаходу він стосується способу приготування сполук формули (I), їх солей або сольватів і їх четвертинних амонієвих солей, який відрізняється тим, що

(а) арил-1,2,3,6-тетрагідропіридин формули (II):



(II)

в якій Y і R₁ мають вищезгадані значення, вводять у реакцію зі сполукою формули (III):



(III)

в якій R₂, R₃, R₄ та X мають вищезгадані значення і L означає відщеплювану групу, таку як атом хлору, бром, йоду, метансульфонілоксигрупа; п-толуолсульфонілоксигрупа; трифторметансульфонілоксигрупа; і

(б) одержану сполуку формули (I) виділяють і, в разі необхідності, перетворюють її на одну з її солей або один з її сольватів або на одну з її четвертинних амонієвих солей.

Реакцію проводять в органічному розчиннику і у діапазоні температур від кімнатної до температури кипіння зі зворотним охолодженням використовуюваного розчинника.

Як кращий органічний розчинник використовують аліфатичний спирт із 1-6 атомами вуглецю, такий як метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, н-пентанол; проте використовують також інші розчинники, наприклад, гексан, диметилформамід, диметилсульфоксид, сульфолан, ацетонітрил, піридин і т.п.

Реакцію переважно проводять у присутності основної речовини, такої як карбонат лужного металу або триетиламін, особливо коли L являє собою атом галогену.

Температура реакції може змінюватися від кімнатної (близько 20°C) до температури кипіння з використанням зворотного холодильника, і відповідно до цього змінюється час, протягом якого відбувається реакція. Зазвичай реакцію закінчують після кип'ятіння з використанням зворотного холодильника впродовж 6-12 годин, і одержаний у такий спосіб цільовий продукт виділяють звичайними способами у вигляді вільної основи або у вигляді однієї з її солей, причому вільну основу, у разі потреби, перетворюють на одну з її солей шляхом простого солеутворення в органічному розчиннику, такому як спирт, переважно етанол або ізопропанол, простий ефір, такий як 1,2-диметоксіетан, етилацетат, ацетон, або вуглеводень, такий як

гексан.

Одержану сполуку формули (I) виділяють звичайними способами і, у разі потреби, перетворюють на одну з її кислотно-адитивних солей, або, якщо є кислотна група, амфотерний характер сполуки дає можливість здійснювати виділення солей або з кислотами, або з основами.

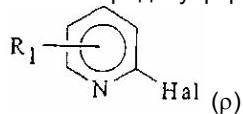
Якщо солі сполуки формули (I) одержують з метою введення їх як лікарських засобів, необхідно, щоб використовувані кислоти або основи обов'язково були фармацевтично прийнятними; якщо солі сполуки формули (I) одержують з іншою метою, наприклад, з метою кращого очищення продукту або з метою кращого виконання аналітичних досліджень, використовують будь-яку кислоту або основу.

До солей з фармацевтично прийнятними кислотами належать, наприклад, солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, борат, фосфат, сульфат, гідросульфат, гідрофосфат, дигідрофосфат, і солі органічних кислот, такі як цитрат, бензоат, аскорбат, метилсульфат, нафталін-2-сульфонат, пікрат, фумарат, малеат, малонат, оксалат, сукцинат, ацетат, тартрат, мезилат, тозилат, ізотіонат, α -кетоглутарат, α -гліцерофосфат, глюкозо-1-фосфат тощо.

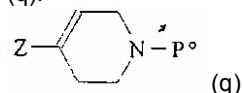
До солей з фармацевтично прийнятними основами сполук формули (I), в якій замісник X містить карбоксил, належать, наприклад, солі лужних або лужноземельних металів, таких як натрій, калій, кальцій, магній, і солі органічних основ, таких як аміни, основні амінокислоти (лізин, аргінін, гістидин), трометамол, N-метилглуксамін тощо.

Вихідні аміни формули (II), де Y означає CH, являють собою відомі сполуки, або їх одержують способами, аналогічними тим, що їх застосовують для приготування відомих сполук.

Вихідні аміни формули (II), де Y означає азот, приготують шляхом взаємодії відповідного 2-галогенпіридину формули (p):



в якій R₁ має вищезгадане значення і Hal означає атом галогену, з 1,2,3,6-тетрагідропіридином формули (q):

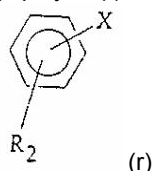


в якій P° означає захисну групу, таку як, наприклад, бензил, і Z означає замісник, що дозволяє здійснювати нуклеофільне заміщення галогену піридином. Такими замісниками є, наприклад, тріалкілстанани, зокрема, трибутилстанан, або сполуки Грин'єра.

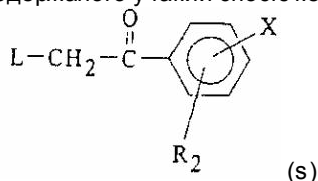
Далі здійснюють видалення захисних груп з 1,2,3,6-тетрагідропіридину шляхом відщеплення захисної групи у відповідних умовах.

Сполуки формули (III) приготують

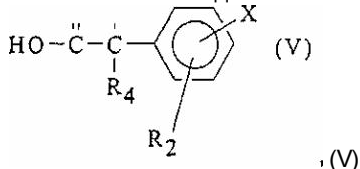
- або для одержання сполуки формули (III), в якій R₃=R₄=H, шляхом взаємодії відповідного бензолу формули (r):



в якій R₂ та X мають вищезгадані значення, з ацилгалогенідом формули L-CH₂-CO-Hal, де L і Hal мають вищезгадані значення, у присутності кислоти Льюїса згідно з реакцією Фриделя-Крафтса і відновленням одержаного у такий спосіб кетону формули (s):



Згідно з описаними у спеціальній літературі способами; або шляхом відновлення кислот формули (V):



де R₂, R₃, R₄ та X мають вищезгадані значення, у спирті, з подальшим перетворенням гідроксилу у відщеплювану групу.

Кислоти формули (V) зазвичай являють собою описані в літературі сполуки, або їх приготують аналогічним чином.

Приклади приготування також наведено в експериментальній частині опису.

Активність сполук формули (I) щодо нервової системи розкрито у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* згідно з способами, описаними у європейському патенті 0 458 696, а для оцінки нейронної виживаності використовували тест на виживаність *in vitro*, здійснюваний з використанням нейронів, виділених з розтинів

септальної ділянки ембріонів щурів.

Згідно з цим тестом, для аналізу під мікроскопом відбирають септальну ділянку ембріонів щурів віком 17 - 18 днів для розтину в стерильних умовах, після чого її розкладають у середовищі, що складається з трипсину та етилендіамінтетраоцтової кислоти. Суспензію клітин поміщають у колбу для культивування в середовищі, що складається з модифікованого за способом Дульбекко середовища Ігла (DME) і живильної суміші Ham's F12 (об'єм на об'єм) [R. G. Ham, Proc. Nat. Sci., 53, 288 (1965)], що містить 5% телячої сироватки і 5% конячої сироватки, і витримують при температурі 37°C протягом 90хв. Ця обробка дозволяє виділяти не нейронні клітини.

Після цього проводять висівання нейробластів у лунки титрувального планшета по 17×10^4 клітин на см^2 , у культуральному середовищі без сироваток, створеному з модифікованого за способом Дульбекко середовища Ігла і живильної суміші Ham's F12, що містить 30нмоль селену і 1,25мкмоль трансферину. Кожну лунку перед цим обробляють полі-L-лізином. Планшети, у які висівали нейробласти, поміщають у термостатований інкубатор (37°C; 5% CO_2).

Сполуки, що піддають випробуванню, розчиняють у диметилсульфоксиді і розбавляють відповідним культуральним середовищем.

Нейробласти витримують у планшетах, що містять випробувану сполуку або відповідний розчинник, протягом чотирьох днів без обмінювання середовища.

Через 4 дні середовище заміняють тетразолієвою сіллю, розчищеною в культуральному середовищі (0,15мг/мл). Клітини після цього витримують у термостаті при температурі 37°C протягом чотирьох годин. Мітохондріальні сукцинодегідрогенази живих клітин відновлюють тетразолієву сіль до формазану синього кольору, за яким, після розчинення у диметилсульфоксиді, вимірюють оптичну густину при 540нм. Ця густина лінійно корельована з числом живих клітин [Manthorpe та ін., Dev. Brain Res., 25, 191 - 198 (1988)].

Розбіжності між групами, що містять випробувані сполуки, і контрольними зразками оцінюють шляхом статистичного аналізу з використанням двостороннього t-тесту Dunnett («two-tailed Dunnett t-test»).

У цьому тесті сполуки формули (I) виявилися також активнішими або більш активними, ніж сполуки, що їх описано в європейському патенті 0 458 696, причому ефективність деяких сполук формули (I) щодо виживаності нейронів є у два рази більшою порівняно зі сполукою А, описаною в європейському патенті 0 458 696.

Завдяки цій потужній нейрозахисній активності та їх незначній токсичності, прийнятній для використання як лікарських засобів, сполуки формули (I), так само, як їх фармацевтичне прийнятні солі приєднання (адитивні солі), їх сольвати та їх четвертинні амонієві солі, використовують для приготування фармацевтичних композицій, показаних для лікування та/або профілактики всіх захворювань, що викликають нейронну дегенерацію. В оптимальному варіанті сполуки цього винаходу використовують, окремо або при спільному введенні з іншими активними агентами, що впливають на центральну нервову систему, наприклад, інгібіторами ацетилхолінестерази, селективними холінміметичними засобами M1, антагоністами NMDA, ноотропними засобами, такими як пірацетам, насамперед за таких показань: розлади пам'яті, васкулярна деменція, постенцефалітні розлади, постапоплексичні розлади, що виникають внаслідок черепно-мозкової травми, посттравматичні синдроми, розлади, пов'язані з церебральною анексією, хвороба Альцгеймера, старече недомовство; деменція підкріпки головного мозку, наприклад, хорея Гентингтона і хвороба Паркінсона; деменція, що провокується СНІДом; нейропатії, що виникають внаслідок загальної захворюваності або ушкодження симпатичних або спенсорних нервів; і захворювання мозку, такі як набряк мозку; і спиноцеребелярні дегенерації, дегенерації мотонейронів, як, наприклад, боковий аміотрофічний склероз.

Введення сполук цього винаходу зазвичай здійснюють пероральним шляхом, парентеральним шляхом, під'язиковим шляхом або кризьшкірним шляхом. Кількість активного агента, що його вводять для лікування церебральних та нейронних порушень згідно зі способом цього винаходу, залежить від природи і тяжкості хворобливих станів, що їх лікують, а також від маси тіла хворого. При цьому оптимальні разові дози зазвичай становлять 0,25 - 700 мг, переважно 0,5 - 300мг, краще 1 - 150мг, наприклад, від 2 до 50мг, а саме 2, 5, 10, 15, 20, 25 або 50мг продукту. Ці разові дози звичайно вводять один або декілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 5 разів на день, переважно 1 - 3 рази в день, причому загальна доза для людини змінюється в діапазоні від 0,5 до 1400мг на день, переважно від 1 до 900мг на день, наприклад, від 2 до 500мг, краще 2 - 200мг на день.

Згідно з іншим аспектом, об'єктом цього винаходу є фармацевтична композиція, що містить як активні агенти сполуку вищенаведеної формули (I) і сполуку, показану для симптоматичного лікування старечого недомовства типу хвороби Альцгеймера (DAT), або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Вираз «сполука, показана для симптоматичного лікування старечого недомовства типу хвороби Альцгеймера (DAT)» означає продукт, здатний покращувати симптоматологічну картину пацієнтів, уражених DAT, без впливу на причини захворювання.

Такими сполуками є, наприклад, інгібітори ацетилхолінестерази, мускаринові агоністи M1, холіноміметичні агоністи, антагоністи рецептора NMDA, ноотропні засоби.

Кращими інгібіторами ацетилхолінестерази є донепезил і такрин.

Іншими використовуваними інгібіторами ацетилхолінестерази є, наприклад, ривастигмін (SDZ-ENA-713) галантамін, метрифонат, ептастигмін, велнакрин, фізостигмін [Drugs, 53 (5), 752 - 768 (1997); Показчик фірми Мерк, 12-е видання].

Крім того, іншими інгібіторами ацетилхолінестерази є 5,7-дигідро-3-[2-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]етил]-6Н-піроло[3,2,f]-1,2-бензизоксазол-6-он, називаний також ікопезилом [J. Med. Chem., 38, 2802 - 2808 (1995)], MDL-73 745 або зіфросилоном [Eur. J. Pharmacol., 276. 93 - 99 (1995)], TAK-147 [J. Med. Chem., 37, 2292 - 2299(1994)].

До інших інгібіторів ацетилхолінестерази належать, наприклад, такі, що їх описано в заявці на патент Японії 09-095483; міжнародних заявках 97/13754, 97/21681, 97/19929; заявці на патент Південно-

Африканської Республіки 96-04565; патенті США 5 455 245; міжнародній заявці 95-21 822; заявці на європейський патент 637 586; патенті США 5 401 749; заявці на європейський патент 742 207; патенті США 5 547 960; міжнародних заявках 96/20176 і 96/02524; заявці на європейський патент 677 516; заявках на патент Японії 07-188177 і 07-133274; заявках на європейський патент 649 846 і 648 771; заявці на патент Японії 07-048370; патенті США 5 391 553; міжнародній заявці 94/29272; заявці на європейський патент 627 400.

Згідно з наступним аспектом, цей винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні агенти сполуку формули (I) і агоніст рецептора M_1 , або їх фармацевтично прийнятні солі.

Агоністами рецептора M_1 є, наприклад, міламелін, бесипіридин, талсаклідін, ксаномелін, YM-796 і YM-954 [Eur. J. Pharmacol., 187, 479 - 486 (1990)], 3-[N-(2-діетиламіно-2-метилпропіл)-6-феніл-5-пропіл]піридазинамін, називаний також SR-46559 (Biorg. Med. Chem. Let, 2, 833 - 838 (1992)), AF-102, CI-979, L-689 660, LU 25-109, S-9977-2, SB 202 026, тіопілокарпін, WAL 2014 [Pharmacol. Toxicol., 78, 59 - 68 (1996)].

Відповідно до іншого аспекту, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні агенти сполуку формули (I) і холіноміметичний агоніст, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Оптимальними холіноміметичними агоністами є, наприклад, MKC-231 [Biorg. Med. Chem. Let, 5 (14), 1495-1500 (1995)], T-588 [Japan J. Pharmacol., 62, 81-86 (1993)], ABT-418 (Br. J. Pharmacol., 120, 429-438 (1997)).

Згідно з наступним аспектом, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні агенти сполуку формули (I) і антагоніст рецепторів NMDA, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Кращим антагоністом рецепторів NMDA є, наприклад, мемантин [Arzneim. Forsch., 41, 773-780(1991)].

Відповідно до іншого аспекту, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні агенти сполуку формули (I) і ноотропний засіб, або їх фармацевтично прийнятні солі.

До ноотропних засобів, що їх використовують згідно з цим винаходом, належать, наприклад, нетирацетам, небрацетам (Покажчик фірми Мерк, 12-е видання).

Дози двох асоційованих активних агентів зазвичай вибирають з доз, які призначалися б для введення кожного лікарського засобу у разі не комбінованого, а окремого лікування.

Згідно з наступним аспектом, цей винахід стосується також способу лікування старечого недоумства типу хвороби Альцгеймера, що полягає у введенні в організм пацієнта, який страждає на це захворювання, ефективної дози сполуки формули (I) або одної з її фармацевтично прийнятних солей і ефективної дози сполуки, показаної для симптоматичного лікування DAT, або одної з її фармацевтично прийнятних солей, при цьому вищезгаданих введення є одночасними, послідовними або розподіленими в часі, а ефективні дози активних агентів містяться в окремих одноразових лікарських формах або, коли активні агенти призначають одночасно, два активних агенти в оптимальному варіанті містяться в єдиній фармацевтичній формі.

У фармацевтичних композиціях цього винаходу для перорального, під'язикового, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, кризьшкірного або ректального введення в організм тварини і людини з метою лікування вищезгаданих захворювань активний агент вводять у одноразових лікарських формах, або у чистому вигляді, наприклад, у ліофілізованій формі, або у суміші зі звичайними фармацевтичними носіями. Відповідні одноразові лікарські форми містять у собі форми для перорального введення, такі як таблетки, при необхідності подільні, желатинові капсули, порошки, гранули і розчини або оральні суспензії, форми для під'язикового і трансбукального введення, форми для підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, форми для локального введення і форми для ректального введення.

Коли приготровляють тверду композицію у вигляді таблеток, головний активний компонент змішують з фармацевтичним інертним наповнювачем, таким як желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік або аналогічні продукти. Таблетки покривають сахарозою або іншими придатними для цього речовинами, або їх можна також обробляти таким чином, щоб вони мали тривалу або уповільнену активність і безперервно вивільнювали попередньо задану кількість активного агента.

Препарат у вигляді желатинових капсул приготровляють шляхом змішування активного компонента з розріджувачем і введення одержаної суміші в м'які або тверді желатинові капсули.

Препарат у вигляді сиропу або еліксиру містить активний компонент разом з підсолоджувачем, переважно безкалорійним, метилпарабеном та пропілпарабеном як антисептиками, а також із речовиною, що покращує смак, і з відповідним барвником.

Порошки або гранули, дисперговані у воді, містять активний компонент у суміші з диспергаторами або зволожувачами, або агентами, що створюють суспензію, такими як полівінілпіролідон, а також з підсолоджувачами або з речовинами, що покращують смак.

Для ректального введення використовують супозиторії, що їх приготровляють з використанням зв'язувальних речовин, які плавляться при температурі прямої кишки, таких як олія какао або поліетиленгліколь.

Для парентерального введення використовують водні суспензії, сольові розчини і стерильні розчини для ін'єкцій, що містять фармакологічно прийнятні диспергатори та/або зволожувачі, такі як пропіленгліколь або бутіленгліколь.

Активний агент також може бути перетворений у лікарську форму у вигляді мікрокапсул, за необхідністю, разом з одним або кількома носіями або добавками.

У фармацевтичних композиціях згідно з цим винаходом активний агент також може знаходитись у вигляді комплексу - включення у циклодекстринах, їх простих ефірах або естерах.

Наведені далі за текстом приклади докладно ілюструють винахід, проте, не обмежуючи його об'єму.

Приклад 1

1[2-(3,4-Діетилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

1a) 1-Бром-2-(3,4-діетилфеніл)етан

Суміш 4,4г (0,033моль) 3,4-діетилбензолу, 50мл дихлорметану, 8,8г (0,044моль) бромацетилброміду

охладжують до температури 0 - 5°C і додають до неї 5,0г (0,037моль) трихлориду алюмінію. Перемішують при температурі 0 - 5°C протягом однієї години, після цього залишають відстоюватися протягом ночі при кімнатній температурі. Виливають у суміш води з льодом, екстрагують дихлорметаном, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. 2,9г (0,011моль) одержаної олії змішують із 6мл (0,079моль) трифтороцтової кислоти і 6,7мл (0,057моль) тріетилсилану і нагрівають при температурі 80°C протягом чотирьох годин. Після цього додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію до одержання основного значення рН, екстрагують діетиловим ефіром, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Одержану у такий спосіб сиру олію очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент циклогексан. Одержують цільову сполуку.

1б) 1-[2-(3,4-Діетилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид
Суміш 2,6г (0,001моль) 4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, 60мл бутанолу, 4,1г (0,025моль) розтертого безводного карбонату калію і 2,6г (0,00113моль) одержаного у попередній стадії продукту кип'яють з використанням зворотного холодильника протягом 5 годин. Розчинник випарюють в умовах зниженого тиску, залишок обробляють етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Гідрохлорид утвореної у такий спосіб олії одержують шляхом обробки насиченим розчином соляної кислоти в ізопропанолі. Одержують 1,6г цільової сполуки. Т.пл. становить 220 - 222°C.

Приклад 2

1-[2-(3-Метил-4-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин і 1-[2-(4-метил-3-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та їх оксалати

2а) 1-Метил-2-пентилбензол

До розчину 50мл (0,1моль) 2М розчину н-бутилмагнійхлориду у тетрагідрофурані у азотній атмосфері по краплинах додають 4,7г (0,035моль) фталевого альдегіду. Суміш спонтанно нагрівають до температури 40 - 45°C. Перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години, виливають у насичений розчин хлориду амонію. Екстрагують діетиловим ефіром, екстракт промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Одержану у такий спосіб олію очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат = 7/3. Виділяють продукт з більш високим показником R_f. Одержують 2,0г олії. Сирий продукт реакції розчиняють у 25мл етанолу і додають 1мл концентрованої сірчаної кислоти і 0,15г 10%-ного паладію на вугіллі. Гідрують при кімнатній температурі протягом 7 годин. Каталізатор відфільтровують, розчинник випарюють в умовах зниженого тиску і залишок обробляють етилацетатом. Промивають водним розчином гідрокарбонату натрію, сушать і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Одержують 1,35г цільового продукту.

2б) 1-Бром-2-(3-метил-4-пентилфеніл)етан і 1-бром-2-(4-метил-3-пентилфеніл)етан

Суміш 1,17г (0,0054моль) одержаного в попередній стадії продукту з 0,62мл (0,0072моль) бромацетилброміду охолоджують до температури 0 - 5°C і додають до неї 0,81 (0,006моль) трихлориду алюмінію. Перемішують при температурі 0 - 5°C протягом однієї години і після цього при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Виливають на лід, розділяють на дві фази, органічну фазу промивають водою, сушать її і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняють у 2,9мл трифтороцтової кислоти і додають туди 3,1мл (0,0267моль) тріетилсилану і суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 5 годин. Виливають у водний розчин гідрокарбонату натрію і екстрагують діетиловим ефіром. Екстракт промивають водою, сушать над сульфатом натрію. Одержують суміш цільових сполук.

2в) 1-[2-(3-Метил-4-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин і 1-[2-(4-метил-3-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та їх оксалати.

Суміш 0,7г (0,0031моль) 4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, 16мл бутанолу, 0,9г (0,0065моль) розтертого безводного карбонату калію й одержаного у попередній стадії продукту (у теоретично розрахованій кількості 0,0054моль) кип'яють з використанням зворотного холодильника протягом 6 годин. Розчинник випарюють в умовах зниженого тиску, обробляють етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію, і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Одержану у такий спосіб олію очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат = 7/3.

Виділяють два продукти зі схожими значеннями R_f. Продукт з більш високим значенням R_f відповідає 1-[2-(3-метил-4-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину. Оксалат одержують в ацетоні. Одержують 0,12г продукту. Т. пл. становить 140 - 143°C. Продукт з меншим значенням R_f відповідає ізомеру 1-[2-(4-метил-3-пентилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину. Оксалат одержують в ацетоні. Продукт кристалізується з ацетону. Одержують 0,08г продукту. Т. пл. становить 167 - 169°C.

Приклад 3

1-[2-(3,4-Діетилфеніл)етил]-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

3а) (1-Бензил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)трибутилстанан

При кімнатній температурі протягом трьох годин перемішують суміш 15,85г (0,0837моль) 1-бензил-4-піперидону в 140мл безводного диметоксітану і 25г (0,0837моль) трисилілгідразину в 140мл безводного диметоксітану. Розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Залишок обробляють за допомогою 420мл безводного гексану і додають туди 420мл безводного тетраметилетилендіаміну. Суміш охолоджують до температури - 78°C і по краплинах додають до неї 156мл н-бутиллітію (0,25моль) (1,6М розчин у гексані). Через приблизно 30 хвилин суміш залишають відстоюватися до підвищення температури до 0°C і перемішують протягом 15хв. Після цього до реакційної суміші додають 45мл (0,167моль) трибутилстананхлориду. Через 1 годину дуже обережно додають суміш води з льодом. Екстрагують

діетиловим ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Одержують 70г сирого продукту, який очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат = 95/5. Одержують цільову сполуку у вигляді олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ(м.д.): 0,84 (м, 9H, CH₃); 1,19-1,58 (м, 18H, CH₂-ланцюг); 2,31 (м, 2H); 2,53 (м, 2H); 3,02 (м, 2H); 3,56 (с, 2H, бензильний метилен); 5,76 (м *, 1H); 7,18-7,41 (м, 5H, ароматичні).

* смуги-сателіти ³J_{цис}(¹H-¹¹⁷Sn) і ³J_{цис}(¹H-¹¹⁹Sn).

3б) 1-бензил-4-(6-хлорпірид-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин

18,5г (0,04моль) одержаної у попередній стадії сполуки розчиняють у азотній атмосфері у 200мл безводного диметилформаміду. До розчину додають 11,8г (0,08моль) 2,6-дихлорпіридину, 0,64г Pd (II) (Ph₃P)₂Cl₂, 4,38г (0,04моль) тетраметиламонійхлориду і 2,76г (0,02моль) карбонату калію. Нагрівають при температурі 110°C протягом 6 годин, після цього суміш виливають у 100мл 5%-ного розчину сірчаної кислоти. Екстрагують діетиловим ефіром, у водну фазу додають гідроксид амонію до лужного значення pH і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Залишок очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат = 1/1.

Одержують цільову сполуку. Т. пл. становить 100 - 102°C.

3в) 4-(6-хлорпірид-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

Розчин 7,0г (0,024моль) одержаної у попередній стадії сполуки в 110мл дихлоретану охолоджують до температури 0 - 5°C і додають туди 5,8мл (0,054моль) хлоретилхлорформіату. Перемішують протягом 5хв, після цього кип'ятять з використанням зворотного холодильника протягом півтора годин. Розчинник випарюють в умовах зниженого тиску, залишок обробляють 100мл метанолу і кип'ятять з використанням зворотного холодильника протягом 1 години. Розчинник випарюють, залишок обробляють ізопропанолом і тверду речовину відфільтровують. Одержують цільову сполуку, яку кристалізують із 90%-ного етанолу. Т. пл. становить 305 - 307°C.

3г) 1-(2-(3,4-Діетилфеніл)етил)-4-(6-хлорпірид-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

Дотримуються способу, описаного у Прикладі 1б), але використовуючи одержаний у попередній стадії продукт замість 4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, одержують цільову сполуку. Т. пл. становить 234 - 236°C.

Приклади 4 - 13

Дотримуючись способу, описаного у Прикладі 2, але використовуючи відповідний галогенід магнію, одержують такі сполуки:

- 1-[2-(3-етил-4-метилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 4);
- 1-[2-(4-етил-3-метилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 5);
- 1-[2-(3-етил-4-пропілфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 6);
- 1-[2-(4-етил-3-пропілфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 7);
- 1-[2-(3-бутил-4-метилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 8);
- 1-[2-(4-бутил-3-метилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 9);
- 1-[2-(3-ізобутил-4-метилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 10);
- 1-[2-(4-ізобутил-3-метилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 11);
- 1-[2-(3-ізобутил-4-етилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 12);
- 1-[2-(4-ізобутил-3-етилфеніл)етил]-4-(3-трифторметил феніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (Приклад 13).

Приклад 14

1-[2-(6-Метил-3-біфенілил)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин

Дотримуючись описаного у Прикладі 2 способу, але використовуючи феніллітій замість н-бутилмагнійхлориду, одержують цільову сполуку.

Приклад 15

1-[2-(3,4-Диметилфеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

15а) 1-Бром-2-(3,4-диметилфеніл)етан

4,5г (0,03моль) 3,4-Диметилацетофенону в 12мл метанолу охолоджують до температури 0 - 5°C і по краплинах додають туди 1,5мл (0,09моль) бром. Перемішують при кімнатній температурі протягом 24-х годин, після цього залишають відстоюватися протягом ночі при кімнатній температурі. Метанол випарюють і суміш очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат = 95/5. 5,3г (0,013моль) одержаного у такий спосіб продукту змішують із 12,5мл (0,162моль) трифтороцтової кислоти і 18,7мл (0,011моль) тріетилсилану і нагрівають при температурі 80°C протягом 1 години. Після цього додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію до лужного значення pH, екстрагують діетиловим ефіром, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Одержують 5,2г цільової сполуки.

15б) 1-[2-(3,4-ДиметилФеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

Суміш 1,8г (0,0068моль) 4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, 25мл бутанолу, 2,4г (0,017моль) розтертого безводного карбонату калію і 2г (0,0094моль) одержаного у попередній стадії продукту кип'ятять з використанням зворотного холодильника протягом 6 годин. Розчинник випарюють в умовах зниженого тиску, залишок обробляють етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Продукт очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат = 7/3. Гідрохлорид одержаної у такий спосіб олії одержують шляхом обробки насиченим розчином соляної кислоти в ізопропанолі. Одержують 1,1г цільової сполуки. Т.пл. дорівнює 270 - 272°C.

Приклад 16

1-[2-(3,4-Діетилфеніл)етил]-4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

16а) 4-Гідрокси-4-(2-трифторметилфеніл)піперидингідрохлорид

3,25 г (0,135 моль) магнію змішують із йодом у кількості "на кінчику шпателя" і по краплинах додають туди розчин 30,4г (0,135 моль) 2-бром-1-трифторметилбензолу в 125мл тетрагідрофурану. Перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і до цієї суміші по краплинах додають 10,1г (0,041 моль) бензилпіперидону. Перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, і до суміші додають насичений розчин хлориду амонію. Екстрагують діетиловим ефіром, органічну фазу сушать і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Продукт очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат. Одержують 6,8г 1-бензил-4-гідрокси-4-(2-трифторметилфеніл)піперидину, який гідрують у 75мл 95%-ного етанолу при кислому значенні рН за рахунок додавання соляної кислоти у присутності 0,7г 10%-ного паладію на вугіллі, нагріваючи при температурі 60°C протягом 8 годин. Каталізатор відфільтровують, і у такий спосіб одержують 2,1г цільового продукту. Т. пл. становить 247 - 251°C.

16б) 4-(2-Трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид 2,0г (0,007 моль) одержаного у попередній стадії продукту розчиняють у 12мл льодяної оцтової кислоти. До одержаного розчину по краплинах додають 3мл концентрованої сірчаної кислоти і нагрівають при температурі 100°C протягом двох годин. Виливають на лід, до суміші додають концентрований розчин гідроксиду натрію до лужного значення рН і екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Продукт обробляють 15мл ізопропанолу і одержують 4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину. Гідрохлорид одержують за допомогою розчину соляної кислоти в ізопропанолі. Одержують 0,9г цільової сполуки. Т.пл. становить 213 - 215°C.

16в) 1-[2-(3,4-Діетилфеніл)етил]-4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридингідрохлорид

0,4г (0,0015 моль) одержаного у попередній стадії продукту і 0,52г (0,0037 моль) безводного карбонату калію в 12мл бутанолу кип'ятять з використанням зворотного холодильника протягом 30хв. Після цього туди додають 0,41г (0,0017 моль) одержаного у прикладі 1а) продукту і кип'ятять з використанням зворотного холодильника протягом 6 годин. Розчинник випарюють, залишок обробляють етилацетатом, промивають водою, органічну фазу сушать і розчинник випарюють в умовах зниженого тиску. Продукт очищають шляхом хроматографічної обробки на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат = 8/2. У такий спосіб одержують 1-[2-(3,4-діетилфеніл)етил]-4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин. Гідрохлорид одержують за допомогою розчину соляної кислоти в ізопропанолі. Одержують цільову сполуку. Т.пл. становить 184 - 185°C.