



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324074**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 211/70 (2006.01)

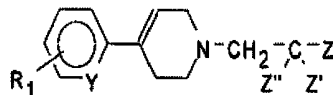
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19995821	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.05.20 PCT/FR98/01000
(22)	Inng.dag	1999.11.26	(85)	Videreføringsdag	1999.11.26
(24)	Løpedag	1998.05.20	(30)	Prioritet	1997.05.28, FR, 9706522
(41)	Alm.tilgj	2000.01.28			
(45)	Meddelt	2007.08.06			

(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR
(72)	Oppfinner	Umberto Guzzi, Via don Gnocchi, 28, I-20148 Milano, IT Jean-Marc Herbert, 10, rue de l'Amandier, 31170 TOURNEFEUILLE, FR Françoise Bono, 21, rue Philadelphie de Gerde, 31300 TOULOUSE, FR Isabelle Lamarche, Larra, FR Jacqueline Fournier, Plaisance du Touch, FR
(74)	Fullmektig	JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO

(54)	Benevnelse	Anvendelse av 4-substituerte tetrahydropyridiner for fremstilling av farmasøytiske preparater som virker på TGF-β1, samt en forbindelse
(56)	Anførte publikasjoner	US 5270320 A US 5292742 A US 5981754 A
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører anvendelse av en forbindelse med formel (I) for fremstilling av farmasøytiske preparater for å øke de sirkulerende, cellulære og ekstracellulære nivåer av TGF- β 1.



Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av visse 1,2,3,6-tetrahydropyridin-derivater, og deres farmasøytiske akseptable salter og solvater for fremstilling av farmasøytiske preparater som er i stand til å øke nivåene av TGF- β 1 (Transforming growth factor- β 1), som er anvendbare for behandling av sykdommer valgt fra prionsykdommer, glaukom, osteoporose og benfrakturer. Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en forbindelse.

- 10 TGF- β 1 er et multifunksjonelt og ubikvitært peptid som i sin aktive form utgjøres av to identiske under-enheter som er forbundet med en disulfid-bro. Som illustrert av P. Bedesse og V. Paradis (Journal of Hepatology, 1995, 22, 37-42) har TGF- β 1 blitt identifisert som en faktor som induserer celle-
15 vekst i transformerte fibroblaster, men mange andre celle-funksjoner har blitt oppdaget etterhvert.

WO-søknad 93/09808 beskriver anvendelse av TGF- β 1 for behandling av skader på sentralnervesystemet.

20

WO-søknad 96/34881 og WO-søknad 94/17099 er rettet på nye peptider som har en liknende aktivitet som den til TGF- β 1 og som kan anvendes for behandling av flere patologier.

- 25 TGF- β 1 er f.eks. implisert i kontroll av cellesyklusen, i angiogenese, i cellulær differensiering, i embryogenese, i reparasjon av vev, så vel som i apoptose.

- 30 Blant disse aktivitetene er den anti-apoptiske effekt av TGF- β 1 svært viktig pga. dens farmakologiske implikasjoner.

- "Apoptose" eller "programmert celledød" indikerer helheten av de fysiologiske prosesser som er forbundet med celledød. I sin terminale fase er apoptose karakterisert ved en aktivering av endonukleasene som spalter dobbelttrådet DNA i de internukleosomale regioner, idet mono- og oligo-nukleosomer som kompleksdanner med histoner således frembringes. En berikelse med hensyn til oligo- og mono-nukleosomer koblet
- 35

til histoner iakttas således i cytoplasmaet til de apoptiske celler.

Selv om dette fenomenet er fysiologisk kan det, i motsetning
5 til nekrose, også forårsakes av patologiske stimuleringer.

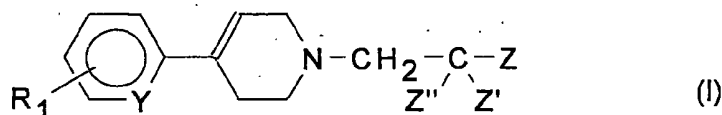
D.A. Carson og J.M. Ribeiro rapporterer (The Lancet 1993, 341, 1251-1254) rollen til apoptose i visse patologier slik som immundepresjon, immundeffekter hos pasienter som lider av
10 AIDS, cellealdring og degenerative sykdommer.

J. Mathieu et al (Ann. pharmaceutiques françaises 1996, 54, 5, 193-201) demonstrerte at de patologiske virkninger forårsaket av kjemiske og fysiske midler slik som frie radikaler
15 og ioniserende stråling forårsakes av de pro-apoptotiske virkninger av disse midlene.

Apoptose-regulerende produkter ble beskrevet i WO-patent-søknad 96/21449. Den generelle formel inkluderer både inhi-
20 bitorer og stimulatorer av apoptose, uten at det er gitt midler for å skille dem fra hverandre.

Det er nå blitt funnet at visse tetrahydropyridiner øker sirkulerende og cellulære og ekstracellulære nivåer av TGF-
25 $\beta 1$.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således anvendelse av en forbindelse med formel (I):



35 hvori:

- R_1 representerer et halogen eller en CF_3 , $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkyl- eller $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ alkoksygruppe,
- Y representerer et nitrogenatom eller en CH gruppe,

- Z' og Z" hver representerer hydrogen eller en (C₁-C₃)-alkylgruppe, eller en representerer hydrogen og den andre representerer en hydroksylgruppe, eller alternativt representerer begge, sammen, en oksogruppe,
- 5 - Z representerer
 - et fenylradikal,
 - et fenylradikal monosubstituert med en substituent X, idet X er
 - 10 a) en (C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoksy-; (C₃-C₇)karboksy-alkyl; (C₁-C₄)alkoksykarbonyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₃-C₇)karboksyalkoksy- eller (C₁-C₄)alkoksykarbonyl-(C₁-C₆)alkoksygruppe,
 - b) en gruppe valgt fra et (C₃-C₇)cykloalkyl, (C₃-C₇)cykloalkyloksy, (C₃-C₇)cykloalkylmetyl, (C₃-C₇)cykloalkylamino og cykloheksenyl, idet gruppen
 15 eventuelt er substituert med et halogen, hydroksyl, (C₁-C₄)alkoksy, karboksy, (C₁-C₄)alkoksykarbonyl, amino eller mono- eller di(C₁-C₄)alkylamino,
 - c) en gruppe valgt fra et fenyl, fenoksy, fenylamino,
 20 N-(C₁-C₃)alkylfenylamino, fenylmetyl, fenyletyl, fenylkarbonyl, fenyltio, fenylsulfonyl, fenylsulfinyll eller styryl, idet gruppen eventuelt er mono- eller polysubstituert på fenylgruppen med et halogen, CF₃, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, cyano,
 25 amino, mono- eller di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)acylamino, karboksy, (C₁-C₄)alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, mono- eller di-(C₁-C₄)alkylamino-karbonyl, amino(C₁-C₄)alkyl, hydroksy(C₁-C₄)alkyl eller halo(C₁-C₄)alkyl,
- 30 - et fenylradikal disubstituert med en substituent R₂, idet R₂ er et halogen eller en hydroksyl-, metyl-, etyl-, (C₃-C₆)alkyl-, (C₁-C₄)alkoksy- eller trifluor-metylgruppe og med en substituent X, idet X er som definert ovenfor,
- 35 - et 1-naftyl- eller 2-naftylradikal,
- et 1-naftyl- eller 2-naftylradikal substituert i posisjoner 5, 6, 7 og/eller 8 med en eller to hydroksylgrupper, en eller to (C₁-C₄)alkoksygrupper eller en 6,7-metylendioksygruppe,

- eller alternativt Z" er hydrogen og Z og Z' hver uavhengig representerer en usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert fenylgruppe, eller ett av de farmasøytisk akseptable salter og solvater
- 5 derav, for fremstilling av farmasøytiske preparater som er i stand til å øke de cellulære og ekstracellulære sirkulerende nivåer av TGF- β_1 , som er anvendbare for behandling av sykdommer valgt fra prionsykdommer, glaukom, osteoporose og benfrakturer.

10

I samsvar med et fordelaktig aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen med formel (I) hvor Y er CH og R₁ er o- eller m-CF₃.

15

I samsvar med et foretrukket aspekt er Y CH, R₁ er o- eller m-CF₃ og Z' og Z" er hydrogen.

20

I samsvar med et annet foretrukket aspekt er Y CH, R₁ er o- eller m-CF₃, Z' og Z" representerer en oksogruppe og Z er 4-bifenyl.

25

I samsvar med et ytterligere fordelaktig aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen med formel (I) hvori Y er CH, R₁ er o- eller m-CF₃, Z' og Z" er hydrogen og Z representerer et fenylradikal monosubstituert med en substituent X, idet X er a), b), c) eller en av dens farmasøytisk akseptable salter og solvater.

30

35

I samsvar med et annet foretrukket aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen med formel (I) hvor Y er CH, R₁ er o- eller m-CF₃, Z' og Z" er hydrogen og Z representerer enten et fenylradikal monosubstituert med en gruppe X', idet X' er et fenyl som er ikke-substituert eller substituert med 1 til 3 halogener, 1 til 3 CF₃, 1 til 3 (C₁-C₄)alkyl, 1 til 3 (C₁-C₄)alkoksy, 1 til 3 cyano, 1 til 3 amino, 1 til 3 mono- eller di-(C₁-C₄)alkylamino, 1 til 3 (C₁-C₄)acylamino, 1 til 3 karboksy, 1 til 3 (C₁-C₄)alkoksykarbonyl, 1 til 3 aminokarbonyl, 1 til 3 mono- eller di-(C₁-C₄)alkylaminokarbonyl, 1 til 3 amino(C₁-C₄)alkyl, 1 til 3 hydroksy(C₁-C₄)alkyl eller 1 til 3

halo(C₁-C₄)alkylgrupper; eller et fenylradikal disubstituert med en substituent R₂, idet R₂ er et halogen eller en hydroksy, metyl, etyl, (C₃-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy eller trifluormetylgruppe og med en substituent X', idet X' er som
 5 definert ovenfor, eller en av dens farmasøytisk akseptable salter og solvater.

I samsvar med et annet foretrukket aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen med formel (I) hvor Y er CH,
 10 R₁ er o- eller m-CF₃, Z' og Z'' er hydrogen og Z er en fenylgruppe substituert i stillinger 3 og 4 med en (C₁-C₆)alkylgruppe, eller en av dens farmasøytisk akseptable salter og solvater.

15 I samsvar med et annet foretrukket aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen med formel (I) hvor Y er CH, R₁ er o- eller m-CF₃, Z'' er hydrogen og Z og Z' som er identiske representerer hver en fenylgruppe; en fenylgruppe substituert i stilling 2, 3 eller 4 med et fluoratom eller klor-
 20 atom eller med en metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, trifluormetyl, cyano, metoksy, metyltio, metylsulfonyl, etoksy, etyltio, etylsulfonyl, (C₁-C₃)alkoksykarbonyl eller di(C₁-C₃)alkylaminokarbonylgruppe; en fenylgruppe disubstituert i stillinger 2,4, 3,4, 3,5 eller
 25 2,6 med et kloratom eller et fluoratom, eller med en metyl, etyl, trifluormetyl, cyano eller metoksygruppe; eller en fenylgruppe trisubstituert i stillinger 3,4,5, 2,4,5 eller 2,4,6 med et kloratom eller fluoratom, eller med en metyl, etyl, trifluormetyl, cyano eller metoksygruppe, eller en av
 30 dens farmasøytisk akseptable salter og solvater.

I samsvar med et særlig foretrukket aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelse av forbindelse med formel (I) hvori Y er CH, R₁ er m-trifluormetyl, Z' og Z'' er hydrogen og Z representerer en naftyl, 6,7-dimetoksy-2-naftyl eller 6,7-metylen-
 35 dioksy-2-naftylgruppe, eller en av dens farmasøytisk akseptable salter og solvater.

En spesielt fordelaktig forbindelse i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan velges blant:

- 1-(2-naft-2-yletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 5 - 1-[2-(6,7-dimetoksynaft-2-yl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(6,7-metylendioksynaft-2-yl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 10 - 1-[(2S)-2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[(2R)-2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 15 - 1-[2-(4-isobutylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-tertbutylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-isobutylfenyl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 20 - 1-[2-(4-isopropylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3'-klor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 25 - 1-[2-(2'-klor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-klor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-fluor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 30 - 1-[2-(3'-trifluormetyl-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-cykloheksylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 35 - 1-[2-(4-bifenylyl)-2-etyl]-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-bifenylyl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,

- 1-[2-(4-fenoksyfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-benzylfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 5 - 1-[2-(4-n-butylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-bifenilyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-n-butoksyfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
10 1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3,4-dietylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3-metyl-4-pentylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 15 - 1-[2-(4-metyl-3-pentylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3,4-dietylfenyl)etyl]-4-(6-klorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin,
- 1-(2,2-difenyletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-
20 tetrahydropyridin,
- 1-[2,2-(4,4'-diklordifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2,2-(3,3'-bistrifluormetyldifenyl)etyl]-4-(3-trifluor-
metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 25 - 1-[2,2-(4,4'-dimetoksydifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-fluorfenyl)-2-fenyletyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(3,3-difenylpropyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-
30 tetrahydropyridin,
- 1-[2,2-(4,4'-diklordifenyl)etyl]-4-(6-klorpyrid-2-yl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3'-klorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 35 - 1-[2-(2'-klorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-klorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,

- 1-[2-(4-isobutylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-benzylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 5 - 1-[2-(4-cykloheksylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-fluorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-n-butylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 10 - 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-t-butylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 15 - 1-[2-(4'-trifluormetylbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(2,3'-diklor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3-klor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 20 - 1-[2-(3',5'-diklor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(2',4'-diklor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 25 - 1-[2-(2-klor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3'-klor-4-bifenylyl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(2-fluor-4-bifenylyl)propyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 30 - 1-[2-(4-metoksy-3-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-metoksy-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 35 - 1-[2-(4'-hydroksy-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-etoksykarbonylbutoksy-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,

- 1-[2-(3-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 1-[2-(3'-klor-4'-fluor-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 5 - 1-[2-(2'-trifluormetyl-4-bifenylyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(2-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 1-[2-(4-cykloheksenylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 10 - 1-[2-(3,4-diisobutylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 1-[2-(3,4-dipropylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 15 - 1-[2-(4-cykloheksylfenyl)etyl]-4-(6-klorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 1-[2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(6-klorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 1-[2-(2'-trifluormetylbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 - 20 - 1-[2-(3'-trifluormetylbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- og deres farmasøytisk akseptable salter og solvater.

- 25 1-(2-naft-2-yletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, kjent ved sin laboratoriekode SR 57746 og dets farmasøytisk akseptable salter og solvater, og særlig dets hydroklorid (SR 57746A), er særlig foretrukne forbindelser for anvendelsen i samsvar med den foreliggende oppfinnelse.

30

Visse forbindelser med formel (I) er nye produkter.

- Den foreliggende oppfinnelse vedrører således også en forbindelse, kjennetegnet ved at den er valgt fra 1-[2-(6,7-metylendioksynaft-2-yl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, 1-[2-(4-cykloheksenylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(2-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetra-
- 35

hydropyridin, og de farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

- Saltene med farmasøytisk akseptable baser er f.eks. slike med
- 5 alkalimetaller eller jordalkalimetaller slik som natrium, kalium, kalsium, magnesium, og slike med organiske baser slik som aminer, basiske aminosyrer (lysin, arginin, histidin), trometamol, N-metylglutamin etc.
- 10 Saltene med farmasøytisk akseptable syrer er f.eks. slike med mineralsyrer slik som hydroklorid, hydrobromid, borat, fosfat, sulfat, hydrogensulfat, hydrogenfosfat, og slike med organiske syrer slik som citrat, benzoat, askorbat, metylsulfat, naftalen-2-sulfonat, pikrat, fumarat, maleat, malonat,
- 15 oksalat, succinat, acetat, tartrat, mesylat, tosylat, isetionat, α -ketoglutarat, α -glycerofosfat, glukose-1-fosfat, etc.

Forbindelsene med formel (I) hvori Z' og Z'' er hydrogen eller en (C_1 - C_3)alkylgruppe fremstilles som beskrevet i WO 97/01526.

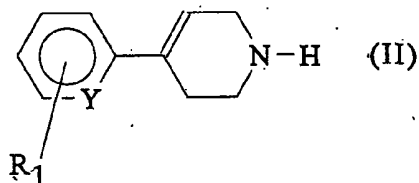
20

Forbindelsene med formel (I) hvori en av Z' og Z'' er hydrogen og den andre er hydroksyl, så vel som forbindelsene hvor Z' og Z'' sammen representerer en oksogruppe, kan fremstilles som beskrevet i WO 93/11107.

25

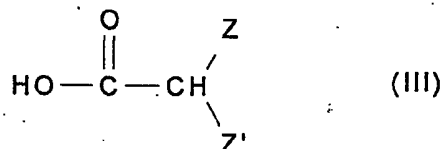
Forbindelsene med formel (I) hvori Z'' er hydrogen og Z' og Z hver uavhengig representerer en ikke-substituert mono-, di- eller tri-substituert fenylgruppe fremstilles i samsvar med den følgende metode:

- 30 (a) et aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridin med formel (II)



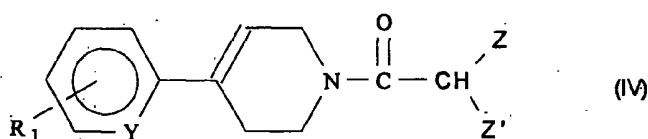
35

hvori Y og R_1 er som definert ovenfor for å reagere med en syre med formel (III)



hvor Z og Z' er som definert ovenfor, eller med et av dens funksjonelle derivater,

- (b) karbonyl-mellomproduktet med formel (IV)



reduseres, og

- (c) den således oppnådde forbindelse med formel (I) isoleres og, eventuelt omformes, til en av sine salter eller solvater.

15

Reaksjonen i henhold til trinn (a) kan hensiktsmessig utføres i et organisk løsningsmiddel ved en temperatur mellom -10°C og tilbakeløpstemperaturen til reaksjonsblandingen. Reaksjonen utføres foretrukket ved en lav temperatur.

20

Det anvendte reaksjonsløsningsmiddel er foretrukket et halogenert løsningsmiddel slik som metylenklorid, dikloretan, 1,1,1-trikloretan, kloroform og liknende sådanne, eller en alkohol slik som metanol eller etanol, men andre organiske løsningsmidler som er forenlige med de reagenser som benyttes, f.eks. dioksan, tetrahydrofuran eller et hydrokarbon slik som heksan, kan også anvendes.

30

Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av en protonakseptor, f.eks. et alkalisk karbonat eller et tertiært amin. Den frie syren, eventuelt aktivert (med f.eks. BOP), anhydridet, et blandet anhydrid, en aktivert ester eller et syrehalogenid, foretrukket kloridet eller bromidet, kan anvendes som et passende funksjonelt derivat av syren med formel (III). Blant de aktiverte estere, er p-nitrofenylestere særlig foretrukket, men metoksyfenyl, trityl, benzhydrylestere og liknende sådanne er også egnet.

35

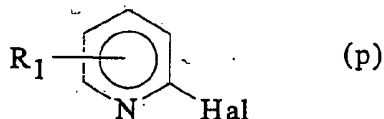
Reduksjonen i henhold til trinn (b) kan hensiktsmessig utføres ved hjelp av passende reduksjonsmidler slik som aluminiumhydrid eller et litium-aluminium-komplekshydrid i et inert organisk løsningsmiddel ved en temperatur mellom 0°C og tilbake-
 5 bakeløpstemperaturen til reaksjonsblandingen i samsvar med vanlige teknikker.

"Inert organisk løsningsmiddel" forstås å bety et løsningsmiddel som ikke forstyrrer reaksjonen. Slike løsningsmidler
 10 er f.eks. etere, slik som dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan eller 1,2-dimetoksyetan.

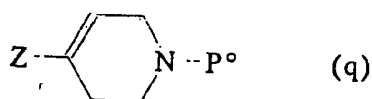
Den oppnådde forbindelse med formel (I) isoleres i samsvar med vanlige teknikker og omdannes eventuelt til ett av sine
 15 syreaddisjonssalter eller, når en syregruppe er tilstede, muliggjør den amfotære karakter til forbindelsen separasjon av saltene enten med syrer eller med baser.

Utgangsaminene med formel (II) hvori Y er CH er kjente forbindelser eller kan fremstilles i samsvar med prosedyrer som
 20 er analoge med slike som benyttes til fremstilling av de kjente forbindelsene.

Utgangsaminene med formel (II) hvori Y er N kan fremstilles
 25 ved reaksjon av et passende 2-halopyridin med formel (p)



hvori R_1 er som definert ovenfor og Hal er et haløgenatom, med et 1,2,3,6-tetrahydropyridin med formel (q)

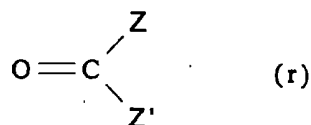


hvor P° representerer en beskyttelsesgruppe slik som f.eks. en benzylgruppe, og Z representerer en substituent som muliggjør nukleofil substitusjon av halogenet av pyridinet.

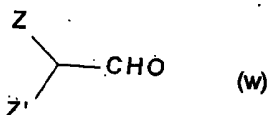
Slike substituent er f.eks. trialkylstannaner, slik som tributylstannan, eller Grignard-forbindelser.

1,2,3,6-tetrahydropyridinet avbeskyttes deretter ved avspaltning av beskyttelsesgruppen under passende betingelser.

Syrene med formel (III) kan fremstilles i samsvar med Wittig-reaksjonen ved reaksjon av et passende benzofenon med formel r)



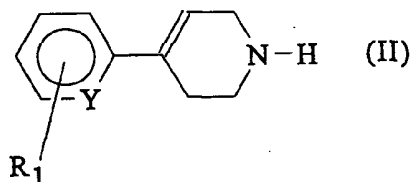
hvor Z og Z' er som definert ovenfor, med trimetylsulfoksoniumjodid/ $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ og oksydasjon av mellomprodukt-aldehydet med formel (w)



i samsvar med metoden beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 1990, 112 (18): 6690-6695, for å oppnå den tilsvarende syren.

25

I samsvar med en annen metode kan forbindelsene med formel (I) hvori Z" er hydrogen også fremstilles ved reaksjon av et aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridin med formel (II)



35 hvor R_1 og Y er som definert ovenfor, med et aldehyd med formel (w) ovenfor i nærvær av et reduksjonsmiddel slik som natriumcyanoborhydrid, i samsvar med kjente teknikker.

Forbindelsene med formel (I), hvori R_1 er m-trifluormetyl, Y er CH, Z' og Z'' er hydrogen og Z er en naftylgruppe substituert med en eller to alkoksygrupper eller med en metylendioksygruppe, fremstilles som beskrevet i EP 0 458 697.

5

1-(2-naft-2-yletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets farmasøytisk akseptable salter og solvater, særlig hydrokloridet, kan fremstilles i samsvar med EP 0 101 381.

10

En fordelaktig metode tilveiebringer reaksjon av 2-(2-brometyl)naftalen og 4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og isolering foretrukket av 1-(2-naft-2-yletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid (SR 57746A) som deretter krystalliseres i en etanol/vannblanding ved oppvarming og avkjøling til 5°C med en avkjølingsgradient på 10°C/t og en omrøringshastighet på 400 opm, for således å oppnå en blanding av de to krystallformer i et forhold på omtrent 66/34.

20

1-(2-naft-2-yletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrokloridet anvendes foretrukket i en mikropartikkelform, f.eks. i en hovedsakelig amorf form oppnådd ved forstøvning, eller i en mikrokrystallinsk form oppnådd ved mikronisering.

25

Virkningen av forbindelsene med formel (I) på økningen av nivåene av TGF- β 1 ble vurdert ved hjelp av tester på glatt-muskelceller, så vel som på blodnivåer og diafragmaer i rotte etter administrering av de representative forbindelser i henhold til oppfinnelsen.

30

Både latent TGF- β 1 og aktivert TGF- β 1 ble bestemt på glatt-muskelcellene ved inkubering av saltsyre.

35

I disse testene utviste de representative forbindelser med formel (I) en økning i nivåene av TGF- β 1.

Den anti-apoptotiske aktivitet ble målt på de samme cellene vis-a-vis den pro-apoptotiske aktivitet av en deprivasjon i serum eller etter tilsetning av toksiske forbindelser slik som vinkristin eller vekstfaktorer slik som NGF (nerve growth factor) ved hjelp av et spesifikt ELISA (enzyme-linked immunsorbent assay) bestemmelsessett som detekterer tilstedeværelsen av oligonukleosomer hvis tilstedeværelse inne i cellene er en spesifikk markør av programmert celledød (apoptose) i samsvar med metoden beskrevet av Del Bino G. et al (Experimental Cell Research, 193, 27, 1991 og 195, 485, 1991) eller Darzynkiewicz A et al (Cytometry, 13, 795, 1992).

I de tre tilfeller inhiberer de representative forbindelser i henhold til foreliggende oppfinnelse, spesielt:

- 15 - 1-[2-(3,4-dietylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (forbindelse A),
- 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (forbindelse B),
- 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (forbindelse C),
- 20 - 1-[2-(6,7-metylendioksynaft-2-yl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (forbindelse D),
- 1-[2-(4-cykloheksenylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (forbindelse E),
- 25 - 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(2-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (forbindelse F), og
- 1-(2-naft-2-yletyl)-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (SR 57746)

og deres farmasøytisk akseptable salter, som en funksjon av tid og dosen, den pro-apoptotiske virkning induisert ved deprivasjonen i serum eller selv ved tilsetning av NGF eller vinkristin.

I samsvar med et ytterligere aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse således anvendelse av tetrahydropyridin med formel (I), av de fordelaktige foretrukne forbindelser angitt ovenfor, eller av deres farmasøytiske akseptable salter og solvater, for fremstilling av farmasøytiske preparater som er i stand til å øke de cellulære og ekstracellulære sirkuler-

ende nivåer av TGF- β_1 , som er anvendbare for behandling av sykdommer valgt fra prionsykdommer, glaukom, osteoporose og benfrakturer.

- 5 Slike patologier er f.eks. sykdommene glaukom, osteoporose, benfrakturer.

I samsvar med et særlig fordelaktig aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse anvendelse av tetrahydropyridiner med ,
10 formel (I), av de fordelaktige eller foretrukne forbindelser angitt ovenfor, eller av deres farmasøytiske akseptable salter og solvater, for fremstilling av medikamenter som er i stand til å inhibere apoptose.

- 15 Det er i kraft av denne anti-apoptotiske aktiviteten at forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan anvendes for fremstilling av medikamenter for behandling av prionsykdommer.

- 20 I samsvar med formålet for den foreliggende oppfinnelse forstås "behandling av sykdommer" å bety både behandling og forebygging av sykdommene, når dette er mulig.

I samsvar med et ytterligere aspekt økes sirkulerende og
25 cellulære og ekstracellulære nivåer av TGF- β_1 .

I samsvar med et annet aspekt inhiberes apoptose, som omfatter administrering til et pattedyr med behov derav av en effektiv dose av en forbindelse med formel (I), av en av de
30 fordelaktige eller foretrukne forbindelser angitt ovenfor, eller ett av deres farmasøytisk akseptable salter og solvater, fordelaktig SR 57746, eller ett av dens farmasøytisk akseptable salter og solvater.

- 35 I samsvar med et foretrukket aspekt administreres SR 57746 og dens farmasøytisk akseptable salter og solvater i en mikropartikkelform, foretrukket i en mikropartikkelform av hydrokloridet.

Forbindelsene med formel (I), en av de fordelaktige eller foretrukne forbindelser angitt ovenfor eller deres farmasøytisk akseptable salter og solvater administreres foretrukket oralt.

5

Mengden aktivt prinsipp som skal administreres avhenger av utviklingsgraden av sykdommen så vel som alderen og vekten til pasienten. Enhetsdosene omfatter imidlertid generelt fra 0,25 til 700 mg, fordelaktig fra 0,5 til 300 mg, foretrukket fra 1 til 150 mg, for eksempel mellom 2 og 50 mg aktivt prinsipp. Disse enhetsdosene administreres normalt en eller flere ganger pr. dag, foretrukket en til tre ganger pr. dag, idet den totale dose for mennesker er variabel mellom 0,5 og 1.400 mg pr. dag, for eksempel fra 1 til 900 mg pr. dag, fordelaktig fra 2 til 500 mg pr. dag, mer hensiktsmessig fra 2 til 200 mg pr. dag. Når det administrerte aktive prinsipp er for eksempel SR 57746 omfatter enhetsdosen generelt fra 0,5 til 10 mg, fordelaktig fra 1 til 5, foretrukket fra 1 til 3 mg, for eksempel 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 mg aktivt prinsipp. Disse enhetsdosene administreres normalt en eller flere ganger pr. dag, foretrukket en til tre ganger pr. dag, idet den totale dosen hos mennesker er variabel mellom 0,5 og 50 mg pr. dag, for eksempel fra 1 til 20 mg pr. dag, fordelaktig fra 2 til 10 mg pr. dag.

25

Dosene og mengdene ovenfor refererer til forbindelsene med formel (I) eller til en av de fordelaktige eller foretrukne forbindelser angitt ovenfor, i en ikke-saltdannet form.

I de farmasøytiske preparater i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse for oral administrering kan det aktive prinsipp administreres som enhetsformer for administrering, i en blanding med klassiske farmasøytiske bærere, til pattedyr, til dyr og til mennesker for behandling av de ovennevnte sykdommer. De passende enhetsformer for administrering omfatter for eksempel tabletter, som eventuelt kan deles, gelatinkapsler, pulvere, granuler og orale oppløsninger eller suspensjoner.

Når et fast preparat fremstilles i form av tabletter, blandes den aktive hovedbestanddel med en farmasøytisk vehikkel slik som gelatin, stivelse, laktose, magnesiumstearat, talk, gummi arabikum eller analoger derav. Tablettene kan belegges med
5 sukrose eller andre egnede materialer eller de kan til og med behandles slik at de har en forlenget eller forsinket aktivitet og at de kontinuerlig frigir en forutbestemt mengde av det aktive prinsipp.

- 10 Et gelatinkapselpreparat oppnås ved å blande den aktive bestanddel med et fortynningsmiddel og å helle den oppnådde blandingen i myke eller harde gelatinkapsler.

Et preparat i form av en sirup eller eliksir kan inneholde
15 den aktive bestanddel sammen med et søtningsmiddel, foretrukket et akalorisk søtningsmiddel, metylparaben og propylparaben som antiseptiske midler, så vel som et smaksstoff og et passende fargestoff.

- 20 Pulvere eller granuler som kan dispergeres i vann kan inneholde den aktive bestanddel i en blanding med dispergeringsmidler eller fuktemidler, eller suspensjonsmidler, slik som polyvinylpyrrolidon, så vel som med søtningsmidler eller smakskorrigerende midler.

25

Det aktive prinsipp kan også formuleres i form av mikrokapsler, eventuelt med en eller flere bærere eller additiver.

- I de farmasøytiske preparater i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse kan det aktive prinsipp også være i form av
30 et inklusjonskompleks i cyklodekstriner, deres etere eller deres estere. ~~FREMSTILLINGENE og EKSEMPLENE nedenfor~~ beskriver oppfinnelsen bedre.

35 **FREMSTILLING 1**

40.000 glattmuskelceller isolert fra human aorta (leverandør: CLONETICS) anbringes, i en 35 mm skål, i et medium inneholdende 2 ml DMEM (Dulbecco Modified Eagle Medium inneholdende 4,5 g/l glukose, 3,7 g/l NaHCO₃ og ikke inneholdende noe

L-glutamin eller Na-pyruvat). 20% volum/volum føtalt kalveserum som var desupplert i 30 minutter ved 80°C, 4 mM

L-glutamin, 50 U/ml penicillin og 50 µg/ml streptomycin tilsettes. Cellene etterlates i dette mediet i en vekstperiode på 3 døgn før de underkastes tester i samsvar med eksemplene gitt i det etterfølgende.

FREMSTILLING 2

Skåler inneholdende celler prepareres som beskrevet i fremstilling 1. Apoptose induseres ved å erstatte mediet beskrevet i fremstilling 1 med det samme medium inneholdende kun 0,2% føtalt kalveserum. Virkningen av forbindelsene i forbindelse med oppfinnelsen på nivåene av latent og aktivert TGF-β1 måles i de ekstracellulære media etter 24 timer kontakt med cellene, sammenlignet med kontroller (0,2% føtalt kalveserum og 20% føtalt kalveserum). Det aktiverte TGF-β1 bestemmes direkte i supernatantene av kulturen, men det latente TGF-β1 bestemmes etter aktivering. For aktivering inkuberes 0,5 ml av supernatanten av kulturen i nærvær av 0,1 ml 1 M HCl i 10 minutter ved romtemperatur. Blandingen nøytraliseres deretter med 0,1 ml 0,5 M Hepes-buffer som inneholder 1,2 M NaOH. Bestemmelser av TGF-β1 utføres med hjelp av en spesifikk ELISA test.

FREMSTILLING 3

5 Sprague Dawley rotter (Iffa Credo, Frankrike) på omtrent 280 g ble behandlet hver dag i 3 dager med forbindelsen som skal testes, som ble administrert oralt. 24 timer etter den siste tvangsfôringen bedøves rottene. Blod tas fra den abdominale aorta på EDTA, prøvene sentrifugeres og supernatantene (plasma rik med hensyn på blodplater) fryses. Diafragmaer tas også, renses flere ganger i kald PBS (fosfatbufret saltoppløsning) og sentrifugeres. Etter en ytterligere ultrasentrifugering tas pluggene opp i PBS og fryses. Bestemmelser av latent og aktivert TGF-β1 i plasmaet og de knuste diafragmaer utføres ved anvendelse av teknikken beskrevet i FREMSTILLING 2. Økningen i de sirkulerende latente TGF-β1 nivåer registreres i rottene behandlet med forbindelsene i forbindelse med oppfinnelsen sammenlignet med

kontroll-rotter. Økningen i de aktiverte TGF- β 1 nivåer i diafragmaene til rottene behandlet med forbindelsene i forbindelse med oppfinnelsen registreres også.

5 FREMSTILLING 4

Skåler inneholdende cellene prepareres som i FREMSTILLING 1. Apoptose induseres ved hjelp av tre forskjellige metoder:

- a) ved å erstatte mediet i henhold til FREMSTILLING 1 med det samme medium inneholdende kun 0,2% føtalt kalveserum,
 - 10 b) ved å tilsette økende doser av NGF (0,01 ng/ml til 100 ng/ml) til mediet beskrevet i FREMSTILLING 1,
 - c) ved å tilsette økende doser av Vincristin (0,1 pg/ml til 10 ng/ml) til mediet beskrevet i FREMSTILLING 1.
- 15 Ved hjelp av en ELISA test for bestemmelse av mono- og oligo-nukleosomene forbundet med cytoplasmiske histoner etter vasking og cellulær lyse, måles virkningene av forbindelsene i forbindelse med oppfinnelsen på apoptose etter 24 timer kontakt med cellene sammenlignet med nivåene av apoptose
- 20 oppnådd i fravær av produkter (maksimalt apoptosenivå) eller i nærvær av 20% føtalt kalveserum (minimalt apoptosenivå).

EKSEMPEL 1

1-(2,2-difenyletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetra-
25 hydropyridin og dets hydroklorid

1a/ 1-(α,α -difenylacetyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin.

- 8 g α,α -difenylacetylchlorid i 50 ml metylenklorid ble tilsatt
- 30 dråpevis til en blanding av 8 g (0,035 mol) 4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, 50 ml metylenklorid og 4,96 ml trietylamin ved en temperatur på 0/+5°C. Omrøring utføres i 1 time ved romtemperatur, løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk, resten tas opp i etyleter, vasking ut-
- 35 føres med en 0,2 M vandig oppløsning av saltsyre, med vann, med en vandig oppløsning av natriumkarbonat og deretter med vann. Tørking utføres over natriumsulfat, og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Det oppnås 5 g av den i overskriften angitte forbindelse.

1b/ 1-(2,2-difenyletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydroklorid.

En oppløsning av 5 g (0,012 mol) av produktet i henhold til det foregående trinn i 50 ml etyleter tilsettes dråpevis til en blanding av 0,7 g litiumaluminiumhydrid i 10 ml etyleter ved 25°C. Omrøring utføres ved romtemperatur i 1 time, og 5 ml vann tilsettes dråpevis. De to fasene separeres, den organiske fasen tørkes over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. 1-(2,2-difenyletyl)-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oppnås således. Hydrokloridet fremstilles med hjelp av en mettet oppløsning av saltsyre i etyleter. Krystallisering bevirkes i 150 ml etylacetat. Smp. (hydroklorid) 207-210°C.

15 EKSEMPEL 2

1-[2,2-(4,4'-diklordifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets oksalat

2a/ α, α -(4,4'-diklordifenyl)acetaldehyd.

20 0,75 g (0,025 mol) 80% natriumhydrid i olje tilsettes i porsjoner til en blanding av 5,5 g (0,025 mol) trimetylsulfoniumjodid i 10 ml vannfritt tetrahydrofuran. Blandingen oppvarmes ved 55°C i 6 timer og 6 g (0,025 mol) 4,4'-diklorbenzofenon i 10 ml vannfritt tetrahydrofuran tilsettes dertil. Blandingen får omrøres ved 55°C i en natt, helles i vann, ekstraheres med etyleter, den organiske fasen tørkes over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Resten oppløses i 32 ml toluen og 3 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ tilsettes dertil. Blandingen omrøres i 2 minutter og får deretter stå i 3 minutter. Vasking utføres to ganger med en vandig oppløsning av natriumbikarbonat, den organiske fasen tørkes over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Det oppnås en olje som renses ved silikagelkolonnekromatografi under eluering med en heksan/etylacetatblanding = 9/1. Den i overskriften angitt forbindelse oppnås.

2b/ 1-[2,2-(4,4'-diklordifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets oksalat.

1,3 g (0,0045 mol) av produktet i henhold til det foregående trinn, 1,2 g (0,0053 mol) 4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, 21 ml metanol, 0,8 ml iseddik og 0,5 g vannfritt natriumacetat blandes ved en temperatur på 0/5°C.

5 0,76 g (0,0121 mol) natriumcyanoborhydrid tilsettes til blandingen ved den samme temperatur, omrøring utføres i 1,5 timer ved lav temperatur og deretter ved romtemperatur over natten. 5 ml konsentrert saltsyre tilsettes dråpevis, omrøring fortsettes i 10 minutter, metanol avdampes og resten

10 tas opp i en blanding av etylacetat/fortynnet vandig NH_4OH oppløsning. De to fasene separeres, den organiske fasen tørkes over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Det oppnås en olje som renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en heksan/etylacetat-

15 blanding = 9/1. Den i overskriften angitt forbindelse oppnås som en base. Oksalatet fremstilles med hjelp av oksalsyre i isopropanol. Smp. (oksalat) 187-189°C.

EKSEMPEL 3

20 1-[2,2-(3,3'-bistrifluormetyldifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets oksalat

3a/ α, α -(3,3'-bistrifluormetyldifenyl)acetaldehyd.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 2a/, men ved anvend-

25 else av 3,3'-bistrifluormetylbenzofenon, oppnås den i overskriften angitte forbindelse.

3b/ 1-[2,2-(3,3'-bistrifluormetyldifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets

30 oksalat.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 2b/, men ved anvendelse av produktet i henhold til det foregående trinn i stedet for α, α -(4,4'-diklordifenyl)acetaldehyd, oppnås de i overskriften angitte forbindelser. Smp. (oksalat) 194-196°C.

35

EKSEMPEL 4

1-[2,2-(4,4'-dimetoksydifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydroklorid

4a/ α, α -(4,4'-dimetoksydifenyl)acetaldehyd.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 2a/, men ved anvendelse av 4,4'-dimetoksybenzofenon, oppnås den i overskriften angitte forbindelse.

5

4b/ 1-[2,2-(4,4'-dimetoksydifenyl)etyl]-4-(3-trifluormetyl-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydroklorid.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 2b/, men ved anvendelse av produktet i henhold til det foregående trinn i stedet
10 for α, α -(4,4'-diklordifenyl)acetaldehyd, oppnås de i overskriften angitte forbindelser. Smp. (hydroklorid) 214-216°C.

EKSEMPEL 5

1-[2-(4-fluorfenyl)-2-fenyletyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-
15 1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydroklorid

5a/ α -4-fluorfenyl- α -fenylacetaldehyd.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 2a/, men ved anvendelse av 4-fluorbenzofenon, oppnås den i overskriften angitte
20 forbindelse.

5b/ 1-[2,2-(4-fluorfenyl)-2-fenyletyl]-4-(3-trifluormetyl-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydroklorid.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 2b/, men ved anvendelse av produktet i henhold til det foregående trinn i stedet
25 for α, α -(4,4'-diklordifenyl)acetaldehyd, oppnås de i overskriften angitte forbindelser. Smp. (hydroklorid) 206-208°C.

EKSEMPEL 6

30 1-(3,3-difenylpropyl)-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin og dets hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 1b/, men ved anvendelse av kommersiell 3,3-difenylpropionsyre (Aldrich, referanse D21,165-6) i stedet for 2,2-difenyldiksyre, oppnås de
35 i overskriften angitte forbindelser. Smp. (hydroklorid) 176-178°C.

EKSEMPEL 7

1-[2,2-(4,4'-diklordifenyl)etyl]-4-(6-klorpyrid-2-yl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 2b/, men ved anvend-
 5 else av 4-(6-klorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin i
 stedet for 4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridin, oppnås de i overskriften angitte forbindelser. Smp.
 (hydroklorid) 230-232°C.

10 EKSEMPEL 8

1-[2-(3,4-dietylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin-hydroklorid

8a/ 1-brom-2-(3,4-dietylphenyl)etan.

15 En blanding av 4,4 g (0,033 mol) 3,4-dietylbenzen, 50 ml
 metylenklorid, 8,8 g (0,044 mol) bromacetylbromid avkjøles
 til 0-5°C og 5,0 g (0,037 mol) aluminiumtriklorid tilsettes
 dertil. Blandingen omrøres ved 0-5°C i en time og får
 deretter stå over natten ved romtemperatur. Den helles i en
 20 vann/isblanding, ekstraheres med metylenklorid, den organiske
 fasen tørkes over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes
 under redusert trykk. 2,9 g (0,011 mol) av den således opp-
 nådde olje blandes med 6 ml (0,079 mol) trifluoreddiksyre og
 6,7 ml (0,057 mol) trietylsilan og blandingen oppvarmes ved
 25 80°C i 4 timer. En mettet vandig oppløsning av natriumbi-
 karbonat tilsettes deretter opp til basisk pH, ekstrahering
 bevirkes med etyleter, den organiske fasen tørkes over
 natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes under redusert
 trykk. Den således oppnådde råolje renses ved silikagel-
 30 kolonnekromatografi under eluering med cykloheksan. Den i
 overskriften angitte forbindelse oppnås.

8b/ 1-[2-(3,4-dietylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
 1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

35 En blanding av 2,6 g (0,001 mol) 4-(3-trifluormetylfenyl)-
 1,2,3,6-tetrahydropyridin, 60 ml butanol, 4,1 g (0,025 mol)
 pulverisert vannfritt kaliumkarbonat og 2,6 g (0,00113 mol)
 av produktet i henhold til det foregående trinn kokes under
 tilbaketilbake i 5 timer. Løsningsmiddelet avdampes under

reduisert trykk, det tas opp i etylacetat, vaskes med vann, tørking utføres over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Hydrokloridet av den således oppnådde olje fremstilles ved behandling med en mettet oppløsning av saltsyre i isopropanol. 1,6 g av den i overskriften angitte forbindelse oppnås. Smp. 220-222°C.

EKSEMPEL 9

1-[2-(3-metyl-4-pentylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 1-[2-(4-metyl-3-pentylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og deres oksalater

9a/ 1-metyl-2-pentylbenzen

4,7 g (0,035 mol) ftalsyrealdehyd tilsettes dråpevis til en oppløsning av 50 ml (0,1 mol) av en 2 M n-butylmagnesiumkloridoppløsning i THF under nitrogenatmosfære. Blandingen oppvarmes spontant til 40-45°C. Omrøring utføres ved romtemperatur i 1 time, blandingen helles i en mettet ammoniumkloridoppløsning, ekstraheres med etyleter, vaskes med vann, tørking utføres over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Den således oppnådde olje renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en cykloheksan/etylacetatblanding = 7/3. Produktet som har den høyeste R_f isoleres. 2,0 g olje oppnås. Den rå reaksjonsblanding oppløses i 25 ml etanol og 1 ml konsentrert svovelsyre og 0,15 g 10% Pd/C tilsettes dertil. Hydrogenering utføres ved romtemperatur i 7 timer. Katalysatoren frafiltreres, løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk og resten tas opp i etylacetat. Blandingen vaskes med en vandig oppløsning av natriumbikarbonat, tørkes og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. 1,35 g av den i overskriften angitt forbindelse oppnås.

9b/ 1-brom-2-(3-metyl-4-pentylfenyl)etan og 1-brom-2-(4-metyl-3-pentylfenyl)etan

En blanding av 1,17 g (0,0054 mol) av produktet i henhold til det foregående trinn, 0,62 ml (0,0072 mol) bromacetylbromid avkjøles til 0-5°C og 0,81 g (0,006 mol) aluminiumtriklorid

tilsettes dertil. Omrøring bevirkes ved 0-5°C i 1 time og deretter 4 timer ved romtemperatur. Blandingen helles i is, de to fasene separeres, den organiske fasen vaskes med vann, tørkes og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk.

- 5 Resten oppløses i 2,9 ml trifluoreddiksyre og 3,1 ml (0,0267 mol) trietylsilan tilsettes dertil og blandingen oppvarmes ved 80°C i 5 timer. Den helles i en vandig oppløsning av natriumbikarbonat og ekstraheres med etyleter, vaskes med vann og tørkingen bevirkes over natriumsulfat. En blanding
10 av de i overskriften angitte forbindelser oppnås.

9c/ 1-[2-(3-metyl-4-pentylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 1-[2-(4-metyl-3-
pentylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-
15 tetrahydropyridin og deres oksalater.

- En blanding av 0,7 g (0,0031 mol) 4-(3-trifluormetylphenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin, 16 ml butanol, 0,9 g (0,0065 mol)
pulverisert vannfritt kaliumkarbonat og produktet oppnådd i
det foregående trinn (0,0054 mol teoretisk) kokes under til-
20 bakeløp i 6 timer. Løsningsmiddelet avdampes under redusert
trykk, resten tas opp i etylacetat, vaskes med vann, tørking
bevirkes over natriumsulfat og løsningsmiddelet avdampes
under redusert trykk. Den således oppnådde olje renses ved
silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en cyklo-
25 heksan/etylacetatblanding = 7/3. To produkter som har
lignende Rf'er isoleres. Produktet som har den høyeste Rf
tilsvarer 1-[2-(3-metyl-4-pentylfenyl)etyl]-4-(3-trifluor-
metylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Oksalatet fremstilles
i aceton. 0,12 g produkt oppnås. Smp. 140-143°C. Produktet
30 som har den laveste Rf tilsvarende 1-[2-(4-metyl-3-pentyl-
fenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-isomer. Oksalatet fremstilles i aceton. Krystalli-
sering av produktet bevirkes i aceton. 0,08 g produkt
oppnås. Smp. 167-169°C.

35

EKSEMPEL 10

1-[2-(3,4-dietylphenyl)etyl]-4-(6-klorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin-hydroklorid

10a/ (1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)tributylstannan.
 En blanding av 15,85 g (0,0837 mol) 1-benzyl-4-piperidon i
 140 ml vannfritt dimetoksyetan og 25 g (0,0837 mol) trisili-
 drazin i 140 ml vannfritt dimetoksyetan omrøres ved romtem-
 5 peratur i 3 timer. Løsningsmidlet avdampes under redusert
 trykk. Resten tas opp i 420 ml vannfritt heksan og 420 ml
 vannfritt tetrametyletylendiamin tilsettes dertil. Bland-
 ingen avkjøles til -78°C og 156 ml n-butyllitium (0,25 mol)
 (1,6 M oppløsning i heksan) tilsettes dråpevis dertil. Etter
 10 omtrent 30 min. får temperaturen nå 0°C og omrøring bevirkes
 i 15 min. 45 ml (0,167 mol) tributylstannylklorid tilsettes
 deretter til reaksjonsblandingen. Etter 1 time tilsettes en
 vann/isblanding med ekstrem forsiktighet. Ekstrahering ut-
 føres med etyleter, den organiske fasen vaskes med vann,
 15 tørking bevirkes over natriumsulfat og løsningsmidlet avdamp-
 es under redusert trykk. Det oppnås 70 g råprodukt som
 renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med
 en cykloheksan/etylacetatblanding = 95/5. Den i overskriften
 angitte forbindelse oppnås som en olje.
 20 ¹H-NMR (CDCl₃) - δ (ppm): 0,84 (9H; m: CH₃); 1,19-1,58 (18H;
 m: CH₂-kjede); 2,31 (2H; m); 2,53 (2H; m); 3,02 (2H; m); 3,56
 (2H; s: benzyllisk metylen); 5,76 (1H; m*); 7,18-7,41 (5H; m:
 arom.)

* sidebånd ³J_{cis}(¹H-¹¹⁷Sn) og ³J_{cis}(¹H-¹¹⁹Sn).

25

10b/ 1-benzyl-4-(6-klorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin.
 18,5 g (0,04 mol) av forbindelsen i henhold til det foregå-
 ende trinn oppløses i 200 ml vannfritt dimetylformamid under
 nitrogenatmosfære. 11,8 g (0,08 mol) 2,6-diklorpyridin, 0,64
 30 g Pd(II)(Ph₃P)₂Cl₂, 4,38 g (0,04 mol) tetrametylammoniumklorid
 og 2,76 g (0,02 mol) kaliumkarbonat tilsettes til oppløsning-
 en. Blandingen oppvarmes ved 110°C i 6 timer og helles der-
 etter i 100 ml av en 5% svovelsyreoppløsning. Ekstrahering
 utføres med etyleter, ammoniumhydroksyd tilsettes til vann-
 35 fasen opp til basisk pH og ekstrahering utføres med etyl-
 acetat. De kombinerte organiske faser tørkes over natrium-
 sulfat og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk.
 Resten renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluer-

blanding = 1/1. Den i overskriften angitte forbindelse oppnås. Smp. 100-102°C.

10c/ 4-(6-klorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-
5 hydroklorid.

En oppløsning av 7,0 g (0,024 mol) av forbindelsen i henhold til det foregående trinn i 110 ml dikloretan avkjøles til 0-5°C og 5,8 ml (0,054 mol) kloretyl-klorformiat tilsettes dertil. Omrøring utføres i 5 min. og deretter utføres koking
10 under tilbakeløp i 1,5 timer. Løsningsmidlet avdampes under redusert trykk, resten tas opp i 100 ml metanol og oppvarming under tilbakeløp utføres i 1 time. Løsningsmidlet avdampes, resten tas opp i isopropanol og faststoffet frafiltreres. Det oppnås den i overskriften angitte forbindelse som
15 krystalliseres i 90% etanol. Smp. 305-307°C.

10d/ 1-[2-(3,4-dietylphenyl)etyl]-4-(6-klorpyrid-2-yl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 8b/, men ved
20 anvendelse av produktet i henhold til det foregående trinn i stedet for 4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 234-236°C.

25 EKSEMPLER 11-20

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 9 men ved anvendelse av det passende magnesiumhalogenid, oppnås de følgende forbindelser:

- 30 1-[2-(3-etyl-4-metylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 11
1-[2-(4-etyl-3-metylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 12
1-[2-(3-etyl-4-propylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-
35 1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 13
1-[2-(4-etyl-3-propylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 14
1-[2-(3-butyl-4-metylphenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 15

1- [2- (4-butyl-3-metylfenyl)etyl]-4- (3-trifluormetylfenyl) -
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 16

1- [2- (3-isobutyl-4-metylfenyl)etyl]-4- (3-trifluormetylfenyl) -
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 17

5 1- [2- (4-isobutyl-3-metylfenyl)etyl]-4- (3-trifluormetylfenyl) -
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 18

1- [2- (3-isobutyl-4-etylfenyl)etyl]-4- (3-trifluormetylfenyl) -
1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 19

1- [2- (4-isobutyl-3-etylfenyl)etyl]-4- (3-trifluormetylfenyl) -
10 1,2,3,6-tetrahydropyridin - eks. 20

EKSEMPEL 21

1- [2- (6-metyl-3-bifenylyl)etyl]-4- (3-trifluormetylfenyl) -
1,2,3,6-tetrahydropyridin

15 Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 9 men ved anvendelse
av fenyllitium i stedet for n-butylmagnesiumklorid, oppnås
den i overskriften angitte forbindelse.

EKSEMPEL 22

20 1- [2- (3'-klorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4- (3-trifluor-
metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

22a/ 1-brom-2- (3'-klorbifenyl-4-yl)etanon.

En blanding av 5 g (0,026 mol) 3-klorbifenyl, 50 ml
25 metylenklorid og 6,95 g (0,034 mol) bromacetylbromid avkjøles
til 0-5°C og 4 g (0,030 mol) aluminiumtriklorid tilsettes
dertil. Omrøring utføres i 1 time ved 5°C og deretter 4
timer ved romtemperatur. Blandingen helles i en vann/is-
blanding, ekstraheres med metylenklorid, den organiske fasen
30 vaskes med en 1N HCl-oppløsning, tørking utføres over
natriumsulfat og resten inndampes under redusert trykk.
4,5 g av den i overskriften angitte forbindelse oppnås.
Smp. 63-65°C.

35 22b/ 1- [2- (3'-klorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4- (3-trifluor-
metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid.

En blanding av 0,4 g (0,013 mol) av produktet i henhold til
det foregående trinn, 2,95 g (0,013 mol) 4- (3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, 80 ml etanol og 2,32 g

(0,0167 mol) pulverisert vannfritt kaliumkarbonat kokes under tilbaketilbake i 1 time. Saltene fjernes ved filtrering og oppløsningen surgjøres ved tilsetning av en mettet oppløsning av saltsyre i etanol. Konsentrering utføres under redusert trykk inntil omtrent 40 ml og resten får stå over natten ved 5°C. Presipitatet frafiltreres, vaskes med vann og deretter med isopropanol. 4,9 g av den i overskriften angitte forbindelse oppnås. Smp. 217-220°C.

10 EKSEMPEL 23

1-[2-(2'-klorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluor-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av 2-klorbifenyl i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 200-202°C (krystallisert i isopropanol).

EKSEMPEL 24

20 1-[2-(4'-klorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluor-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av 4-klorbifenyl i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 210-215°C.

EKSEMPEL 25

1-[2-(4-isobutylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

30

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av 4-isobutylbenzen i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 224-228°C (krystallisert i isopropanol).

35

EKSEMPEL 26

1-[2-(4-fenoksyfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av difenyleter i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 205-210°C.

5 EKSEMPEL 27

1-[2-(4-cykloheksylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse
10 av cykloheksylbenzen i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 209-213°C (krystallisert i isopropanol).

EKSEMPEL 28

15 1-[2-(4'-fluorbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av 4-fluorbifenyl i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i
20 overskriften angitte forbindelse. Smp. 123-125°C (krystallisert i isopropanol).

EKSEMPEL 29

25 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av bifenyl i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i over-
skriften angitte forbindelse. Smp. 145-147°C (base), smp.
30 240-243°C (hydroklorid).

EKSEMPEL 30

1-[2-(4-n-butylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

35

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av 4-n-butylbenzen i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 218-221°C.

EKSEMPEL 31

1-[2-(4-t-butylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

- 5 Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av 4-t-butylbenzen i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 97-99°C (base).

EKSEMPEL 32

10 1-[2-(3,4-dietylfenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

- Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 22 men ved anvendelse av 3,4-dietylbenzen i stedet for 3-klorbifenyl, oppnås den i
15 overskriften angitte forbindelse. Smp. 232-234°C.

EKSEMPEL 33

1-[2-(2'-trifluormetylbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-
trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

20

33a/ 2-(4-bromfenyl)-2,2-dimetoksyetan.

- En blanding av 2 g (0,01 mol) 4-bromacetofenon, 5,6 ml trimetylortoformiat, 5,6 ml metanol og 0,67 g Amberlite IR 120 kokes under tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling
25 filtreres blandingen gjennom Celite og den filtrerte oppløsningen inndampes. 2,4 g av det i overskriften angitte produkt oppnås som en olje.

33b/ 2,2-dimetoksy-2-(2'-trifluormetylbifenyl-4-yl)etan.

- 30 En blanding av 4,9 g (14 mmol) av produktet i henhold til det foregående trinn, 2,45 g (16 mmol) 2-trifluormetylbenzenborsyre, 63 mg (0,28 mmol) palladiumacetat, 4,84 g (35 mmol) kaliumkarbonat og 4,5 g (14 mmol) tetrabutylammoniumbromid i 19 ml vann omrøres ved 70°C i 1 time. Blandingens henettes
35 for avkjøling og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat, filtreres og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Den i overskriften angitte forbindelse oppnås som en olje.

33c/ 4-(2-trifluorfenyl)acetofenon.

En oppløsning av 4 ml trifluoreddiksyre og 4 ml vann tilsettes til en oppløsning av 4,6 g (0,0105 mol) av produktet i henhold til det foregående trinn i 4 ml metylenklorid ved 0°C. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 2 timer, helles i vann og ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fasen tørkes, filtreres og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Råproduktet renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en cykloheksan/etylacetatblanding = 9/1. 1,97 g av det i overskriften angitte produkt oppnås.

33d/ α -brom-4-(2-trifluormetylphenyl)acetofenon.

0,38 ml (7,5 mmol) brom tilsettes dråpevis til en oppløsning av 1,97 g (7,5 mmol) av produktet i henhold til det foregående trinn i 5,4 ml metanol, ved en temperatur på 0°C. Omrøring utføres ved romtemperatur i 3 timer, løsningsmidlet avdampes og resten tas opp i vann og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat, filtreres og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Det i overskriften angitte produkt oppnås som en olje.

33e/ 1-[2-(2'-trifluormetylphenyl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydroklorid.

En blanding av 0,74 g (0,0028 mol) 4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, 14 ml etanol og 1,27 g (0,0092 mol) pulverisert vannfritt kaliumkarbonat kokes under tilbaketilbake i 1 time. En oppløsning av 1,2 g (0,0035 mol) av oljen i henhold til det foregående trinn i 3 ml etanol tilsettes dertil og blandingen henses under tilbaketilbake i 30 min. Saltene fjernes ved filtrering og oppløsningen surgjøres ved tilsetning av en 1 M vandig saltsyreoppløsning. Løsningsmidlet avdampes under redusert trykk, ekstrahering utføres med kloroform og den organiske fasen tørkes over natriumsulfat, filtreres og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Basen frigjøres med hjelp av en konsentrert oppløsning av ammoniakk, ekstraheres med etylacetat, og produktet renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en cykloheksan/etylacetatblanding = 8/2. Den i

overskriften angitte forbindelse oppnås. Hydrokloridet fremstilles med hjelp av en mettet oppløsning av saltsyre i isopropanol. Smp. 195-197°C.

5 EKSEMPEL 34

1-[2-(3'-trifluormetylbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 33 men ved anvendelse
10 av 3-trifluormetylbenzenborsyre i stedet for 2-trifluormetylbenzenborsyre i trinn 33b/, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 232-234°C.

EKSEMPEL 35

15 1-[2-(4'-trifluormetylbifenyl-4-yl)-2-oksoetyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 33 men ved anvendelse av 4-trifluormetylbenzenborsyre i stedet for 2-trifluormetylbenzenborsyre i trinn 33b/, oppnås den i overskriften
20 angitte forbindelse. Smp. 245-247°C.

EKSEMPEL 36

En blanding av 12,5 g 2-(2-brometyl)naftalen, 14 g 4-(3-
25 trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid, 4,34 g natriumhydroksyd, 135 ml vann og 95 ml 95% etanol oppvarmes i 5 timer under tilbakeløp, og reaksjonsblandingen henses for avkjøling over natten til romtemperatur. Blandingen avkjøles til under 25°C og blir deretter filtrert,
30 og det således isolerte produkt vaskes med vann og tørkes deretter in vacuo ved 50°C. 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-base oppnås således i et utbytte på 90% beregnet på utgangs-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid.

35

EKSEMPEL 37

En blanding av 19,5 g rått 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid, 95 ml absolutt etanol og 4,65 ml 37% saltsyre oppvarmes under

tilbake­løp med omrøring inntil fullstendig oppløsning, og
hensettes deretter for avkjøling mens omrøringen fortsettes.
Når de første krystallene begynner å dannes (omtrent 63°C),
stanses omrøringen og reaksjonsblandingen opprettholdes ved
5 0-5°C over natten. Etter filtrering svelles produktet til
det dobbelte i 30 ml absolutt etanol, og tørkes deretter over
natten ved 40°C in vacuo. Under disse betingelsene oppnås
12,8 g av Form I av 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid.

10

Den differensialkalorimetriske analyse av Form I oppnådd i
denne fremstillingen viser

- en faststoff-faststoff overgangstemperatur på 148-149°C
- en overgangsentalpi på 26,4 J/g.

15

EKSEMPEL 38

En blanding av 70 g rått 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-
trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid og
1 liter absolutt etanol kokes under tilbake­løp i en Mettler
20 RC1 kalorimetrisk reaktor utstyrt med et skovlhjul med
diameter 8 cm inntil fullstendig oppløsning av produktet.
Den således oppnådde oppløsning avkjøles med en avkjølings-
hastighet på 80°C pr. time og en omrøringshastighet på 500
opm til 10°C. Det således oppnådde presipitat filtreres og
25 tørkes over natten ved 45°C in vacuo.

Under disse betingelser oppnås Form II av 1-[2-(2-naftyl)-
etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-
hydroklorid.

30

Den differensialkalorimetriske analyse av Form II oppnådd i
denne fremstillingen viser

- en faststoff-faststoff overgangstemperatur på 153-155°C
- en overgangsentalpi på 24,1 J/g.

35

EKSEMPEL 39

En blanding av 2 g 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetyl-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid og 50 ml
dimetylsulfoksyd kokes under tilbake­løp inntil fullstendig

oppløsning, blandingen hensettes for avkjøling over natten og deretter utvinnes det krystallinske produkt og tørkes in vacuo ved 45°C over natten.

- 5 Under disse betingelsene oppnås Form III av 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydroklorid.

Den differensialkalorimetriske analyse av Form III oppnådd i

- 10 denne fremstillingen viser

- en faststoff-faststoff overgangstemperatur på 141-142°C
- en overgangsentalpi på 17,6 J/g.

EKSEMPEL 40

- 15 En blanding av 100 g 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydroklorid i 1 liter av en etanol/vannblanding 90/10 kokes under tilbaketilbake med omrøring inntil fullstendig oppløsning av produktet. Den således oppnådde oppløsning avkjøles fra tilbaketilbaketemperaturen til
- 20 5°C under omrøring med skovlhjul ved 400 opm ved en avkjølingshastighet på 10°C/time. Det således oppnådde krystallinske produkt filtreres og tørkes ved 45°C in vacuo over natten.

- 25 Under disse betingelser oppnås 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydroklorid som en blanding av Form I/Form III, i et forhold på 65,7/34,3.

Den differensialkalorimetriske analyse av Form I/Form III

- 30 oppnådd i denne fremstillingen viser et termogram som viser kun de to karakteristiske topper tilsvarende Former I og III.

EKSEMPEL 41

- En oppløsning av 3 g 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydroklorid i 300 ml etanol
- 35 forstøves i et "Büchi mini Spray Dryer" apparat i samsvar med prinsippet med forstøvning ved hjelp av parallell strømningsledning, ved regulering av strømningsraten for pumpen, suget, oppvarmingen og strømningshastigheten for således å ha en

innløpstemperatur på 172°C, en utløpstemperatur på 107°C og et undertrykk på 40 mbar. Under disse betingelsene oppnås et produkt med en bred DSC monotopp med maksimum ved 145°C. De oppnådde partikler er kuleformede og den svært homogene populasjon overstiger ikke 5 µm i gjennomsnittlig størrelse.

EKSEMPEL 42

24 kg 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid - Form I/III, beskrevet i eksempel 40, innføres i mikroniseringskammeret (diameter 200 mm) av en Alpine 200 AS kolloidmølle ved en hastighet på 25 kg/time og ved et arbeidstrykk på 6,5 bar og det således mikroniserte produkt utvinnes i en filterhylse. Det oppnås således et mikronisert produkt som har en partikkelfordeling i samsvar med hvilken alle partiklene har en størrelse på mindre enn 20 µm og 85% av partiklene har en størrelse på mindre enn 10 µm.

Den differensialkalorimetriske analyse av det således oppnådde mikroniserte produkt viser at overgangstemperaturene ikke påvirkes ved mikronisering. De nevnte overganger er av faststoff-faststoff type. Forbindelsen nedbrytes før smelting, som begynner ved 250°C.

EKSEMPEL 43

Et farmasøytisk preparat som inneholder, som aktivt prinsipp, 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid Form I/III (mikronisert) i samsvar med eksempel 42 ovenfor:

30

Aktivt prinsipp	2,192 mg
Maisstivelse	141,208 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	26,000 mg
Vannfritt kolloidalt silika	0,200 mg
Magnesiumstearat	0,400 mg

35

Det aktive prinsipp siktes ved 0,2 mm og forblandes deretter med eksipiensene. Blandingen siktes ved 0,315 mm, blandes på ny og siktes deretter igjen ved 0,315 mm. Etter en siste

blanding innføres preparatet i gelatinkapsler nr. 3, i en mengde på 170 mg av preparatet inneholdende en mengde av 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid - Form I/III som tilsvarer 2 mg 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-base.

EKSEMPEL 44

Skåler som inneholder celler tilberedes som i FREMSTILLING 1. Nivåene av TGF- β 1 måles som beskrevet i FREMSTILLING 2. Nivåene av aktivert TGF- β 1 måles i de ekstracellulære medier i nærvær av SR 57746A etter 1, 3, 14, 24 og 48 timer og 7 dager kontakt med cellene, sammenlignet med kontrollene (0,2% føtalt kalveserum og 20% føtalt kalveserum) ved hjelp av metoden beskrevet i FREMSTILLING 2. SR 57746 induserer en signifikant økning i nivåene av aktivert TGF- β 1 i de ekstracellulære medier etter 14 timer kontakt med cellene.

EKSEMPEL 45

Skåler som inneholder celler tilberedes som i FREMSTILLING 1 og apoptose induseres som i FREMSTILLING 4 i samsvar med metode a). De anti-apoptotiske virkninger av SR 57746 og forbindelser A, B, C, D, E og F måles etter 1, 3, 14, 24, 48 timer og 7 dager kontakt med cellene sammenlignet med kontrollene (0,2% føtalt kalveserum og 20% føtalt kalveserum) ved hjelp av metoden beskrevet i FREMSTILLING 4.

De testede forbindelsene inhiberer signifikant apoptosen indusert ved deprivasjon av serum etter 24 timer kontakt med cellene og i minst 7 døgn.

EKSEMPEL 46

Skåler som inneholder celler tilberedes som i FREMSTILLING 1. Apoptose induseres i samsvar med metode b) i henhold til FREMSTILLING 4. Apoptosenivåene måles etter 24 timer kontakt med cellene ved hjelp av metoden beskrevet i FREMSTILLING 4. De samme kontrollene som i FREMSTILLING 4 benyttes. SR 57746 så vel som forbindelser A, B, C, D, E og F inhiberer signifikant den pro-apoptotiske virkning av NGF.

EKSEMPEL 47

Skåler som inneholder celler tilberedes som beskrevet i
FREMSTILLING 1. Apoptose induseres i samsvar med metode c) i
henhold til FREMSTILLING 4. Nivåene av apoptose måles etter
5 24 timer kontakt med cellene ved hjelp av metoden beskrevet i
FREMSTILLING 4. De samme kontrollene som i FREMSTILLING 4
benyttes. SR 57746 og forbindelser A, B, C, D, E og F
inhiberer signifikant den pro-apoptotiske virkning av
vinkristin.

10

EKSEMPEL 48

1-1-[2-(6,7-metylendioksynaft-2-yl)etyl]-4-(3-trifluor-
metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

15 1,1 g (0,0048 mol) 2-(6,7-dimetoksynaft-2-yl)eddisyre, 20 ml
metylenklorid, 2 ml (0,0144 mol) trietylamin, 1,35 g
(0,0048 mol) 4-(3-trifluormetylfenyl)-4-piperidinol og 2,15 g
(0,0048 mol) BOP omrøres ved romtemperatur. Vasking utføres
med en 1 N HCl-oppløsning og deretter med en mettet oppløs-
20 ning av NaHCO₃ og deretter med vann. Tørking utføres over
natriumsulfat og løsningsmidlet avdampes under redusert
trykk. 1,5 g av den således oppnådde olje oppløses i 18 ml
THF. Blandingen oppvarmes ved tilbakeløp og en oppløsning av
0,97 ml (0,0102 mol) dimetylsulfid/boran i 12 ml THF tilset-
25 tes dråpevis dertil. Blandingen kokes under tilbakeløp i 4
timer, avkjøles til 0°C og 15 ml metanol tilsettes.
Blandingen oppvarmes igjen ved tilbakeløp i 30 min. og
inndampes deretter under redusert trykk. Resten tas opp i
etylacetat, vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og
30 inndampes under redusert trykk. Den oppnådde olje oppløses i
22 ml iseddik og 1,2 ml konsentrert svovelsyre tilsettes
dertil, og blandingen oppvarmes ved 60°C i 4 timer.
Blandingen helles i en is/NaOH-blanding og ekstraheres med
etylacetat. Hydrokloridet fremstilles med hjelp av
35 isopropanol mettet med HCl for oppnåelse av den i
overskriften angitte forbindelse med smeltepunkt 277-280°C.

EKSEMPEL 49

49a) 4-(2-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid.

5 En blanding av 2 g (0,0071 mol) 4-(2-trifluormetylfenyl)-4-piperidinol (fremstilt fra benzylpiperidon / 2-brom-1-trifluormetylbenzen og magnesium og etterfølgende hydrogenering), 12 ml iseddik og 3 ml konsentrert svovelsyre oppvarmes ved 100°C i 2 timer. Blandingen helles i en is/NaOH-blanding
10 og ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fasen tørkes og inndampes under redusert trykk. Hydrokloridet fremstilles med hjelp av isopropanol mettet med saltsyre. Smp. 213-215°C.

15 49b) 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(2-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid.

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 8b men ved anvendelse av produktet i henhold til det foregående trinn i stedet for
20 4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 1-brom-2-bifenyletan i stedet for produktet i henhold til trinn 8a, oppnås den i overskriften angitte forbindelse. Smp. 273-275°C.

25 EKSEMPEL 50

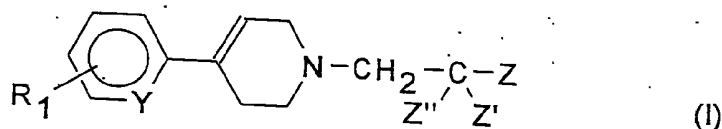
1-[2-(4-cykloheksenylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid

En blanding av 1 g (0,005 mol) 2-(4-bromfenyl)etanol, 0,7 g
30 (0,0055 mol) 1-cykloheksenborsyre, 25 mg palladiumacetat, 1,73 g (0,0012 mol) kaliumkarbonat og 1,61 g (0,005 mol) tetrabutylammoniumbromid i 7 ml vann omrøres ved 70°C i 3 timer. Den henses for avkjøling og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat,
35 filtreres og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Reaksjonens-råprodukt renses ved silikagel-kolonnekromatografi, under eluering med en cykloheksan/etylacetatblanding = 7/3. Den i overskriften angitte forbindelse oppnås som en olje. En oppløsning av 1,35 g (6,67 mmol) av produktet i

- henhold til det foregående trinn og 0,93 ml (6,67 mmol) mesylklorid i 0,5 ml metylenklorid avkjøles til 0,5°C. Blandingen omrøres ved 0°C i 30 min. og deretter over natten ved romtemperatur. Blandingen helles i vann og ekstraheres
- 5 med metylenklorid. Den organiske fasen tørkes og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Resten tas opp i 8 ml isopropanol, og 0,64 ml (4,6 mmol) trietylamin og 0,45 g (1,7 mmol) 4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin tilsettes dertil. Blandingen kokes under tilbakeløp i 4
- 10 timer, og løsningsmidlet avdampes og vaskes med vann. Blandingen ekstraheres med metylenklorid, den organiske fasen tørkes og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Resten renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en cykloheksan/etylacetatblanding = 8/2.
- 15 Hydrokloridet fremstilles med hjelp av isopropanol mettet med HCl. Den i overskriften angitte forbindelse oppnås. Smp. 244-245°C.

PATENTKRAV

1. Anvendelse av en forbindelse med formel (I):



hvor:

- 10 - R_1 representerer et halogen eller en CF_3 , (C_1-C_4) alkyl- eller (C_1-C_4) alkoksygruppe,
- Y representerer et nitrogenatom eller en CH gruppe,
- Z' og Z'' hver representerer hydrogen eller en (C_1-C_3) -alkylgruppe, eller en representerer hydrogen og den andre
- 15 representerer en hydroksylgruppe, eller alternativt representerer begge, sammen, en oksogruppe,
- Z representerer
 - et fenylradikal,
 - et fenylradikal monosubstituert med en substituent X,
- 20 idet X er
 - a) en (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoksy-; (C_3-C_7) karboksyl-alkyl; (C_1-C_4) alkoksykarbonyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_3-C_7) -karboksylalkoksy- eller (C_1-C_4) alkoksykarbonyl- (C_1-C_6) alkoksygruppe,
 - 25 b) en gruppe valgt fra et (C_3-C_7) cykloalkyl, (C_3-C_7) -cykloalkyloksy, (C_3-C_7) cykloalkylmetyl, (C_3-C_7) -cykloalkylamino og cykloheksenyl, idet gruppen eventuelt er substituert med et halogen, hydroksyl, (C_1-C_4) alkoksy, karboksyl, (C_1-C_4) alkoksykarbonyl,
 - 30 amino eller mono- eller di (C_1-C_4) alkylamino,
 - c) en gruppe valgt fra et fenyl, fenoksy, fenylamino, N- (C_1-C_3) alkylfenylamino, fenylmetyl, fenyletyl, fenylkarbonyl, fenyltio, fenylsulfonyl, fenylsulfi-
 - 35 nyl eller styryl, idet gruppen eventuelt er mono- eller polysubstituert på fenylgruppen med et halogen, CF_3 , (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoksy, cyano, amino, mono- eller di (C_1-C_4) alkylamino, (C_1-C_4) -acylamino, karboksyl, (C_1-C_4) alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, mono- eller di- (C_1-C_4) alkylamino-

karbonyl, amino(C₁-C₄)alkyl, hydroksy(C₁-C₄)alkyl
eller halo(C₁-C₄)alkyl,

- et fenylradikal disubstituert med en substituent R₂,
idet R₂ er et halogen eller en hydroksyl-, metyl-,
5 etyl-, (C₃-C₆)alkyl-, (C₁-C₄)alkoksy- eller trifluor-
metylgruppe og med en substituent X, idet X er som
definert ovenfor,
- et 1-naftyl- eller 2-naftylradikal,
- et 1-naftyl- eller 2-naftylradikal substituert i
10 posisjoner 5, 6, 7 og/eller 8 med en eller to
hydroksylgrupper, en eller to (C₁-C₄)alkoksygrupper
eller en 6,7-metylendioksygruppe,
- eller alternativt Z" er hydrogen og Z og Z' hver uavhengig
representerer en usubstituert eller mono-, di- eller tri-
15 substituert fenylgruppe,
eller ett av de farmasøytisk akseptable salter og solvater
derav, for fremstilling av farmasøytiske preparater som er
i stand til å øke de cellulære og ekstracellulære sirku-
lerende nivåer av TGF-β₁, som er anvendbare for behandling
20 av sykdommer valgt fra prionsykdommer, glaukom, osteo-
porose og benfrakturer.

2. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori, i forbindelsen med
formel (I), Y er CH og R₁ er o- eller m-CF₃.

25

3. Anvendelse som angitt i krav 2, hvori Z' og Z'' er
hydrogen.

4. Anvendelse som angitt i krav 2, hvori Z' og Z'' sammen
30 danner en oksogruppe og Z er 4-bifenyl.

5. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori Z representerer en
2-naftyl-, 6,7-dimetoksy-2-naftyl- eller 6,7-metylendioksy-2-
naftylgruppe.

35

6. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori Z representerer et
fenylradikal monosubstituert med en substituent X, idet X er
som definert i krav 1.

7. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori Z representerer et fenylradikal monosubstituert med en gruppe X', idet X' er et fenyl, som er usubstituert eller substituert med 1 til 3 halogen, 1 til 3 CF₃, 1 til 3 (C₁-C₄)alkyl, 1 til 3 (C₁-C₄)alkoksy, 1 til 3 cyano, 1 til 3 amino, 1 til 3 mono- eller di(C₁-C₄)alkylamino, 1 til 3 (C₁-C₄)acylamino, 1 til 3 karboksyl, 1 til 3 (C₁-C₄)alkoksykarbonyl, 1 til 3 amino-karbonyl, 1 til 3 mono- eller di(C₁-C₄)alkylaminokarbonyl, 1 til 3 amino(C₁-C₄)alkyl, 1 til 3 hydroksy(C₁-C₄)alkyl eller 1 til 3 halo(C₁-C₄)alkyl; eller alternativt et fenylradikal disubstituert med en substituent R₂, idet R₂ er som definert i krav 1 og med en substituent X', idet X' er som definert ovenfor.
8. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori Z er en fenylgruppe disubstituert i posisjoner 3 og 4 med en metyl-, etyl- eller (C₃-C₆)alkylgruppe.
9. Anvendelse som angitt i krav 2, hvori Z' er hydrogen og Z og Z', som er identiske, hver representerer en fenylgruppe; en fenylgruppe substituert i posisjon 2, 3 eller 4 med et fluor- eller kloratom eller med en metyl-, etyl-, n-propyl-, i-propyl, n-butyl-, i-butyl-, s-butyl-, t-butyl-, trifluor-metyl-, cyano-, metoksy-, metyltio-, metylsulfonyl-, etoksy-, etyltio-, etylsulfonyl-, (C₁-C₃)alkoksykarbonyl- eller di-(C₁-C₃)alkylaminokarbonylgruppe; en fenylgruppe disubstituert i posisjoner 2,4; 3,4; 3,5 eller 2,6 med et klor- eller fluoratom eller med en metyl-, etyl-, trifluormetyl-, cyano- eller metoksygruppe; eller en fenylgruppe trisubstituert i posisjoner 3,4,5; 2,4,5 eller 2,4,6 med et klor- eller fluoratom eller med en metyl-, etyl-, trifluormetyl-, cyano- eller metoksygruppe.
10. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori forbindelsen med formel (I) er 1-[2-(2-naftyl)etyl]-4-(3-trifluormetylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydroklorid.

11. Anvendelse som angitt i krav 10, hvori 1-[2-(2-naftyl)-etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydrokloridet er i forstøvet eller mikronisert form.
- 5 12. Anvendelse som angitt i krav 10, hvori 1-[2-(2-naftyl)-etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydrokloridet er en mikronisert blanding av I og III krystallformene i et forhold på omtrent 66/34.
- 10 13. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori de farmasøytiske preparater er indikert for behandling av prionsykdommer.
14. Forbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra 1-[2-
15 (6,7-metylendioksynaft-2-yl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, 1-[2-(4-cykloheksenylfenyl)etyl]-4-(3-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(2-trifluormetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, og de farmasøytisk akseptable salter og
20 solvater derav.