

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 185

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 2051

(22) Přihlášeno: 26.06.1996

(30) Právo přednosti:
28.06.1995 FR 1995/9507760

(40) Zveřejněno: 15.04.1998

(Věstník č. 4/1998)

(47) Uděleno: 04.11.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.01.2003
(Věstník č. 1/2003)

(86) PCT číslo: PCT/FR96/00995

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/001536

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 15/14

(73) Majitel patentu:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:

Badone Domenico, Induno Olona, IT;
Baroni Marco, Vanzago (Milano), IT;
Cardamone Rosanna, Como, IT;
Fournier Jacqueline, Plaisance du Touch, FR;
Guzzi Umberto, Milano, IT;
Ielmini Alessandra, Arsago Seprio, IT;

(74) Zástupce:

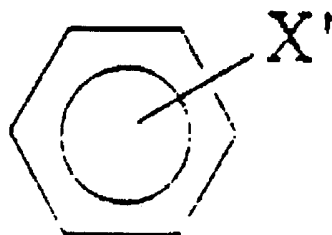
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy bifenylových derivátů vhodných
pro přípravu 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-
tetrahydropyridinů**

(57) Anotace:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce t, ve kterém:
benzenové jádro může být popřípadě substituováno, a X'
znamená fenylovou skupinu případně monosubstituovanou
nebo polysubstituovanou různými substituenty, kondenzační
reakcí mezi fenylovým derivátem substituovaným odštěpovací
skupinou a benzenborovou kyselinou v přítomnosti
katalyzátoru, kterým je silná bazická látka a činidla pro přenos
fází ve vhodném prostředí.



(t)

Způsob přípravy bifenylových derivátů vhodných pro přípravu 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinů

5 Oblast vynálezu

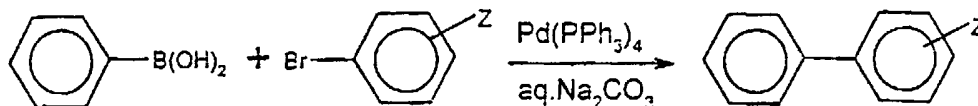
Vynález se týká způsobu přípravy bifenylových derivátů. Tyto sloučeniny slouží k přípravě 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinových sloučenin projevujících neurotrofní a neuroprotektivní účinky.

10

Dosavadní stav techniky

15 Nejblíží dosavadní stav techniky je možno dokumentovat následujícími materiály: *Synthetic Communications* 1981, 11(7), 513–519, a *Tetrahedron* 1989, 45 (21), 6679–6682.

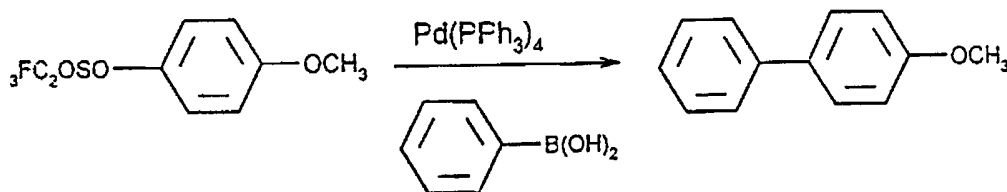
První z uvedených publikací se týká kombinované adiční reakce fenyloborové kyseliny s halogenarenovými sloučeninami, která je katalyzována paládiem a provádí se v přítomnosti bazické látky podle následujícího schématu:



20

Tento postup se ovšem neprovádí v přítomnosti paladiové soli [neboť tato tetrakis(profenylfosfin)paladiová sloučenina není paladiovou solí] ani v přítomnosti činidla pro přenos fází.

25 Druhá uvedená publikace se zabývá syntézou diarylových sloučenin aromatických triflátů (trifluormethansulfonát) s borovými kyselinami, která je katalyzována paládiem, přičemž probíhá podle následujícího schématu:



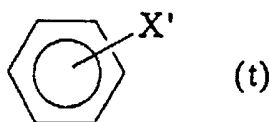
Tento postup ovšem není prováděn v přítomnosti paladiové soli ani v přítomnosti činidla pro přenos fází, přičemž rovněž neprobíhá ve vodném médiu.

30

Cílem vynálezu je navrhnout snadnější, jednodušší a účinnější provedení tohoto postupu.

Podstata vynálezu

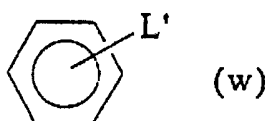
Vynález se týká postupu přípravy bifenylových derivátů obecného vzorce (t):



ve kterém:

benzenové jádro může být popřípadě substituováno, a

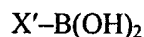
- 10 X' znamená fenylovou skupinu případně monosubstituovanou nebo polysubstituovanou halogenem, skupinou CF₃, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, aminoskupinou, mono- nebo
- 15 di-alkylaminovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, acylaminovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy části,
- aminokarbonylovou skupinou, mono- nebo
- di-alkylaminokarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,
- 20 jehož podstata spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučeniny obecného vzorce (w):



ve kterém:

benzenový kruh může být případně substituován, a

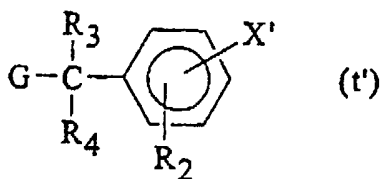
L' znamená odštěpitelnou skupinu, s boranem obecného vzorce:



ve kterém:

X' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti paládiové soli, silné báze a činidla pro přenos fází, ve vodném prostředí.

Výhodně tento postup slouží k přípravě sloučenin obecného vzorce (t'):



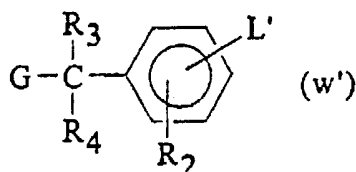
ve kterém:

R_2 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu CF_3 , alkylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

5 R_3 a R_4 každý znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

X' má stejný význam jako bylo definováno u sloučeniny obecného vzorce (t) v nároku 1. a

10 G znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu $L-CH_2-$, ve které L znamená odštěpitelnou skupinu,
příčemž podle tohoto postupu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce (w'):



ve kterém:

15 R_2 , R_3 , R_4 a G mají stejný význam jako je uvedeno shora, a

L' má stejný význam jako v případě sloučeniny obecného vzorce (w) v nároku 1, s boranem obecného vzorce:



ve kterém X' má stejný význam jako uvedeno shora, v přítomnosti paládiové soli, silné bazické sloučeniny a činidla pro přenos fází, ve vodném médiu.

25 Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je odštěpitelnou skupinou L' brom nebo trifluormethylsulfonyloxyskupina.

Podle dalšího výhodného provedení je použita solí paládia acetát paládia.

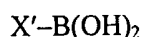
30 Ve výhodném provedení je použita silnou bazickou sloučeninou sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující hydroxidy a uhličitany alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný nebo uhličitán sodná nebo uhličitán nebo hydroxid draselný.

35 Podle dalšího výhodného provedení jsou činidla pro přenos fází tetraalkylamoniumhalogenidy, příčemž podle zvlášť výhodného provedení podle vynálezu je tímto činidlem pro přenos fází tetrabutylamoniumbromid.

40 Reakce podle vynálezu se provádí ve výhodném provedení při teplotě pohybující se v rozmezí od 30 °C do teploty varu pod zpětným chladičem, zejména se používá teploty pohybující se v rozmezí od 50 °C do 80 °C, příčemž ve výhodném provedení se používá teplota asi 70 °C.

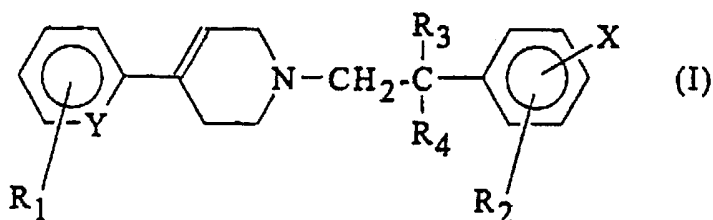
Tato reakce probíhá velice rychle, to znamená, že se ukončí obvykle v intervalu několika hodin, což ovšem závisí na zvolené provozní teplotě.

45 Výše uvedené produkty obecného vzorce (t') a boranu obecného vzorce:



představují běžně známé látky z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, nebo se jedná o látky, které je možno připravit metodami analogickými těm metodám, které byly použity pro přípravu obdobných známých sloučenin. Nicméně v následující části (příkladová část) budou uvedeny některé příklady dokumentující tento postup.

Výše uvedené sloučeniny slouží k přípravě dále uvedených meziproductů, které se používají pro přípravu 4-substituovaných 1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinových sloučenin, které mají neurotrofní a neuroprotektivní účinnost, obecného vzorce I:



ve kterém:

Y znamená skupinu $-CH-$ nebo $-N-$,

R_1 představuje atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu CF_3 , alkylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu CF_3 , alkylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_3 a R_4 představují každý atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, a

X znamená:

(a) alkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku alkoxy skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, karboxyalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy části a 3 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, karboxyalkoxy skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v první alkoxy části a 3 až 6 atomů uhlíku ve druhé alkoxy části,

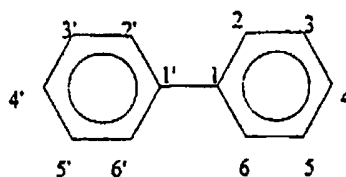
(b) zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkoxy skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkylmethyllovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkylaminovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku a cyklohexenylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány halogenem, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy části, aminovou skupinou nebo mono- nebo di-alkylaminovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

(c) skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, fenylaminovou skupinu, N-alkylfenylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, fenylmethyllovou skupinu, fenylethyllovou skupinu, fenylkarbonylovou skupinu, fenylthioskupinu, fenylsulfonylovou skupinu, fenylsulfinylovou skupinu a styrylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou případně monosubstituovány nebo polysubstituovány na fenylové skupině halogenem, skupinou CF_3 , alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, aminovou skupinou, mono- nebo di-alkylaminovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, acylaminovou skupinou obsahující

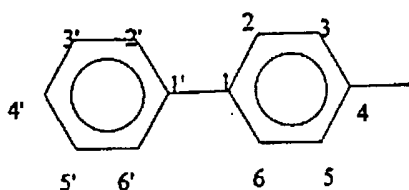
- 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy části, aminokarbonylovou skupinou, mono nebo di-dialkylaminokarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a soli a solvátů odvozených do těchto sloučenin a kvarterních amonných solí odvozených od těchto sloučenin.

- Tyto sloučeniny obecného vzorce I projevují neurotrofní účinek na nervový systém, který je podobný účinku nervového růstového faktoru (NGF), přičemž tyto sloučeniny mohou být použity k obnovení funkce buněk, které jsou poškozeny nebo projevující anomálie pokud se týče jejich fyziologických funkcí.

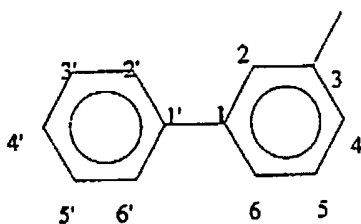
- V případě, že X znamená fenylovou skupinu, potom použitá nomenklatura pro bifenylovou skupinu odpovídá pravidlům IUPAC, to znamená číslování poloh těchto dvou kruhů je následující:



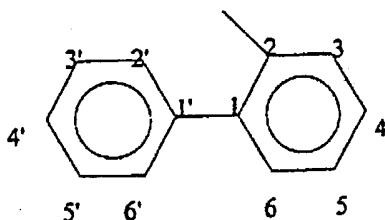
a skupiny, které mají tuto strukturu jsou označovány následujícím způsobem:



biphenyl-4-yl



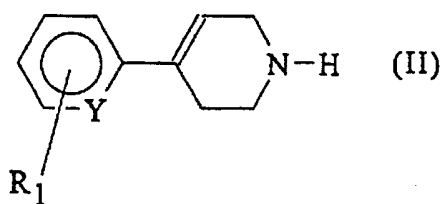
biphenyl-3-yl



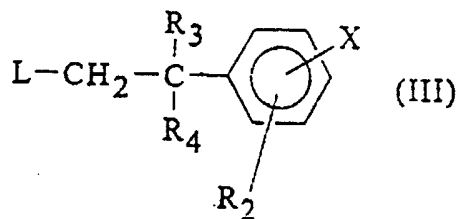
biphenyl-2-yl

- Podle první metody se tyto sloučeniny obecného vzorce I připraví postupem zahrnujícím následující fáze:

(a) aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridin obecného vzorce II:



ve kterém Y a R_1 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce III :



5 ve kterém :

R_2 , R_3 , R_4 a X mají stejný význam jako bylo definováno shora, a

10 L znamená odštěpitelnou skupinu, jako je například chlor, brom nebo jod, nebo methansulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu nebo trifluormethylsulfonyloxyskupinu, a

(b) takto získaná výsledná sloučenina obecného vzorce I se oddělí a případně se převede na její sůl nebo solvát nebo na kvarterní amonnou sůl této sloučeniny.

15 Tato výše uvedená reakce se provádí v organickém rozpouštědle při teplotě pohybující se od teploty místnosti do teploty varu pod zpětným chladičem použitého rozpouštědla.

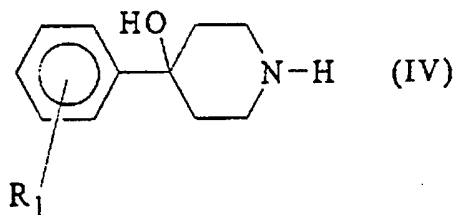
Tímto použitým organickým rozpouštědlem je ve výhodném provedení podle předloženého vynálezu alifatický alkohol obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methanol, ethanol, 20 isopropanol, n-butanol nebo n-pentanol, ovšem rovněž je možno použít jiných rozpouštědel, jako je například hexan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan, acetonitril, pyridin a podobná další rozpouštědla.

25 Tato reakce se ve výhodném provedení provádí v přítomnosti bazického činidla, jako je například uhličitan alkalického kovu nebo triethylamin, zejména v případě, kdy L znamená atom halogenu.

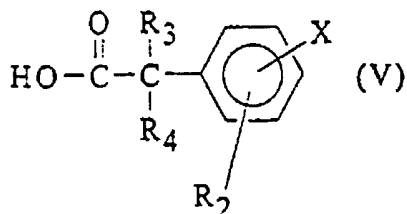
Uvedená reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od teploty místnosti (což je přibližně 20 °C) do teploty varu pod zpětným chladičem, přičemž reakční interval se mění podle této použité teploty. Obecně je možno uvést, že po 6 až 12 hodinách zahřívání při teplotě varu pod 30 zpětným chladičem je tato reakce ukončena a konečný takto získaný produkt je možno oddělit běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky ve formě volných bází nebo solí těchto sloučenin jednoduchým vysolením v organickém rozpouštědle, jako je například alkohol, ve výhodném provedení ethanol nebo isopropanol, ether, jako je například 1,2-dimethoxyethan, ethylacetát, aceton nebo uhlovodík jako je například hexan.

35 Podle druhé metody se tyto sloučeniny obecného vzorce I připraví postupem zahrnujícím následující fáze:

(a) sloučenina obecné vzorce IV:

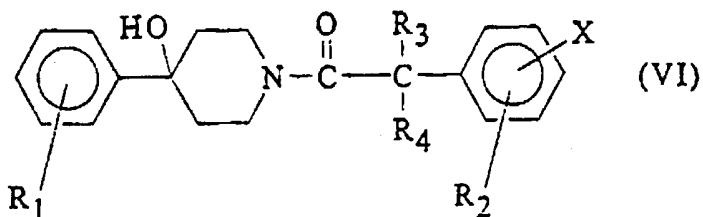


ve kterém R_1 má stejný výše definovaný význam,
se uvádí do reakce s funkčním derivátem této kyseliny obecného vzorce V:



5 ve kterém mají R_2 , R_3 , R_4 a X stejný význam jako bylo uvedeno shora,

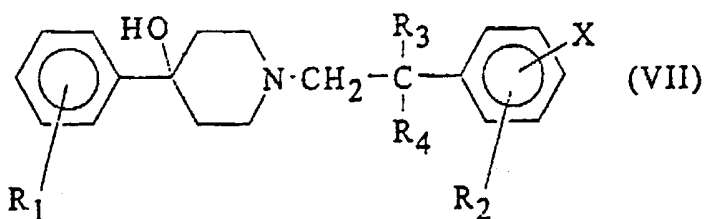
(b) karbonylová skupina sloučeniny obecného vzorce VI:



se redukuje:

10

(c) meziprodukt, kterým je piperidinolová sloučenina obecného vzorce VII:



se dehydratuje, a

15 (d) výsledná sloučenina obecného vzorce I se oddělí a případně se převede na sůl nebo solvát této sloučeniny nebo na kvarterní amonnou sůl této sloučeniny.

Výše uvedenou reakci podle reakčního stupně (a) je možno běžným způsobem provést v organickém rozpouštědle při teplotě pohybující se v rozmezí od -10°C do teploty varu pod
20 zpětným chladičem reakční směsi.

Mezi vhodné funkční deriváty kyseliny výše uvedeného obecného vzorce V, které je možno použít při tomto postupu, patří volné kyseliny (například případně aktivované BOP), anhydridy,

směsné anhydridy, aktivní estery nebo halogenidy kyselin, přičemž ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu se používá bromid kyseliny. Ze skupiny aktivních esterů se podle zejména výhodného provedení použítá p-nitrofenylester, ovšem rovněž je možno použít methoxyfenylester, tritylester, benzhydrylester a podobné další estery.

5

Použitá reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od -10°C do teploty varu pod zpětným chladičem, ovšem tato reakce se obvykle provádí při teplotě místnosti nebo při teplotě pohybující se v rozmezí od 30°C do 50°C . Rovněž je možno tuto reakci provést za studena, a to v případě, kdy se jedná o exotermickou reakci, jako je tomu například v případě, kdy se použije chlorid jako funkční derivát kyseliny obecného vzorce V.

10

Použitým reakčním rozpouštědlem je ve výhodném provedení podle vynálezu halogenované rozpouštědlo, jako je například methylenchlorid, dichlorethan, 1,1,1-trichlorethan, chloroform a podobné další látky, nebo alkohol, jako je například methanol nebo ethanol, ovšem možno je použít rovněž jiných dalších organických rozpouštědel, které jsou kompatibilní s použitými reakčními složkami, jako je například dioxan, tetrahydrofuran nebo uhlovodíkové rozpouštědlo jako je například hexan.

15

Tato výše uvedená reakce se ve výhodném provedení provádí v přítomnosti protonového akceptoru, jako je například uhličitán alkalického kovu nebo terciární amin.

20

Redukci podle stupně (b) je možno provést obvyklým způsobem, při kterém se použije vhodných redukčních činidel, jako je například boranové komplexy, například kombinace boran/dimethylsulfid, hydridy hliníku nebo komplexní lithiualuminiumhydridy, a reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle při teplotě pohybující se v rozmezí od 0°C do teploty varu použité reakční směsi pod zpětným chladičem, přičemž se použije běžných technických prostředků známých z dosavadního stavu techniky.

25

Termínem „inertní organické rozpouštědlo“ se v tomto popisu míní rozpouštědlo, které neovlivňuje chemickou reakci. Jako příklad těchto rozpouštědel je možno uvést ethery, jako například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan.

30

Ve výhodném provedení postupu podle předmětného vynálezu se tato reakce provádí s pomocí kombinace boran/dimethylsulfid, která se použije v přebytku vzhledem k množství výchozí sloučeniny obecného vzorce VI, a postup se provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem, případně v inertní atmosféře. Tato redukce se obvykle zakončí po několika hodinách.

35

Dehydratační stupeň (c) se provede velice snadno, například tak, že se použije směs kyseliny octové a kyseliny sírové a postup se provede při teplotě pohybující se v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

40

Ve výhodném provedení podle vynálezu se výše uvedený reakční stupeň (c) provádí ve směsi kyseliny octové a kyseliny sírové v objemovém poměru 1/3, přičemž se tato reakční směs zahřívá při teplotě asi 110°C po dobu 1 až 3 hodin.

45

Požadovaná sloučenina se oddělí běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky ve formě volné fáze nebo soli této sloučeniny. Volnou bází je možno potom převést na sůl této sloučeniny jednoduchým vysolením provedením v organickém rozpouštědle, jako je například alkohol, ve výhodném provedení ethanol nebo isopropanol, ether, jako je například 1,2-dimethoxyethan, ethylacetát, aceton nebo uhlovodíkové rozpouštědlo, jako je například hexan.

50

Takto získaná sloučenina obecného vzorce I se oddělí běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, načež se případně tato sloučenina převede na kyselou adiční sůl této sloučeniny, nebo jestliže je přítomna kyselinová skupina, potom amfoterní charakter této sloučeniny umožňuje oddělení solí buďto za použití kyselin, nebo bazických látek.

55

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce (I) jsou následující sloučeniny:

- 1-[2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[(2S)-2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[(2R)-2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-isobutylfenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-terc.-butylfenyl)ethyl]-4-(3-terifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-isobutylfenyl)-2-methylpropyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-isopropylfenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3'-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(2'-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-fluorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4'-fluorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3'-trifluoromethylbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-cyklohexylfenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-ethyl]-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-methylpropyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-fenoxyfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-benzylfenyl)-2-ethyl]-4-(3-trifluormeethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-n-butylfenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(bifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-n-butylfenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(4-(3-ethoxykarbonylpropyoxo)fenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin,
- 1-[2-(bifenyl-4-yl)ethyl]-4-(6-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-[2-(3',5'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,

- 1-[2-(2',4'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(2-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(3'-chlorbifenyl-4-yl)-2-methylpropyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridin,
 1-[2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(4'-methoxybifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(4'-methoxybifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin.
 1-[2-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(4'-ethoxykarbonylbutyxybifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetra-
 hydropyridin,
 1-[2-(bifenyl-3-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridin,
 1-[2-(2'-trifluormethylbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridin,
 1-[2-(3,4-diisobutylfenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(3,4-dipropylfenyl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(4-cykoheksylfenyl)ethyl]-4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 1-[2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
 a soli odvozené od těchto sloučenin.

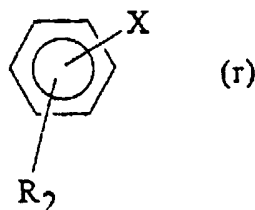
Tyto 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinové sloučeniny obecného vzorce I projevují neurotrofní účinek na nervový systém, který je podobný účinku nervového růstového faktoru (NGF), přičemž tyto sloučeniny mohou být použity k obnovení funkce buněk, které jsou poškozeny nebo projevují anomálie pokud se týče jejich fyziologických funkcí.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I na nervový systém byla demonstrována na testech provedených *in vitro* a *in vivo*, přičemž k testování těchto sloučenin bylo použito stejných metod jako v evropském patentu EP-0 458 696. K vyhodnocení neuronového přežití bylo použito testu *in vitro* na přežití, který byl proveden s neurony izolovanými z odpitvané septální oblasti krysích embryí.

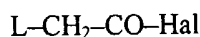
Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit:

- buďto redukováním kyselin obecného vzorce V na alkohol a převedením hydroxylové skupiny na odštěpitelnou skupinu,

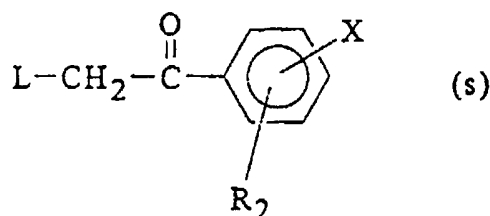
– nebo je možno k přípravě sloučenin obecného vzorce III, ve kterém $R_3 = R_4 =$ atom vodíku, použít reakci vhodného benzenu obecného vzorce (r):



ve kterém mají R_2 a X stejný význam jako bylo uvedeno shora, s acylhalogenidem obecného vzorce:



v přítomnosti Lewisovy kyseliny, přičemž se použije všeobecně dobře známé Fiedel–Craftsovy reakce, a získaný výsledný keton obecného vzorce (s):



se potom redukuje, přičemž se použije všeobecně velmi dobře známých a popsanych postupů v tomto oboru z literatury.

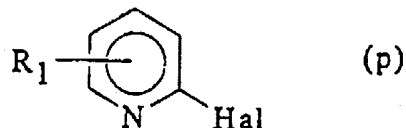
Kyseliny výše uvedeného obecného vzorce V představují obecně sloučeniny, které jsou z literatury podle dosavadního stavu techniky v tomto oboru běžně známé. Velké množství těchto sloučenin je všeobecně známo a popsáno jako protizánětlivé látky, přičemž jako příklad těchto látek je možno uvést hexaprofen, tetriprofen, alclofenac, butiprofen, mexoprofen, ibufenac, ibuprofen, flurbiprofen, phenoprofen, fenclofenac, atd.

Výchozí aminové sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Y znamená skupinu $-CH-$ jsou z dosavadního stavu techniky běžně známé sloučeniny nebo je možno tyto sloučeniny připravit postupy analogickými, které jsou z dosavadního stavu techniky známé pro přípravu obdobných sloučenin v tomto oboru.

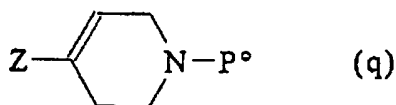
Vzhledem k tomu, že tyto sloučeniny jsou účinnými neuroprotektivními látkami a vzhledem k nízké toxicitě těchto sloučenin, která je kompatibilní s možností použít tyto sloučeniny jako léčiva, je zřejmé, že tyto sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, farmaceuticky přijatelné adiční soli odvozené od těchto sloučenin, solváty těchto sloučenin a kvarterní amonné soli odvozené od těchto sloučenin je možno použít pro přípravu farmaceutických prostředků, které jsou určeny pro léčení a/nebo profylaxi veškerých onemocnění, při kterých se vyskytuje neuronová degenerace. Konkrétně je možno uvést, že sloučeniny je možno použít, buďto jako takové, nebo podávané společně nebo kombinované s dalšími účinnými látkami působícími na centrální nervový systém, jako jsou například selektivní M1 cholinomimetika, NMDA antagonisty nebo neotropní látky, jako je například piracetam, zejména s následujícími indikacemi: poruchy paměti, vaskulární demence, postencefalitické poruchy, postapopletické traumata, poruchy pocházející od cerebrální anoxie, Alzheimerova nemoc, senilní demence, subkortikální demence, jako je například Huntingtonova chorea a Parkinsonova nemoc, demence způsobená AIDS, neuropatie pocházející z morbidity nebo poškození sympatetických nebo

senzorických nervů, onemocnění mozku, jako je například cerebrální edém, spirocerebrální degenerace a motorická neuronová degenerace, jako je například amyotropní laterální skleróza.

Výchozí aminové sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých Y znamená atom dusíku, je možno
5 připravit reakcí vhodného 2-halogenpyridinu obecného vzorce (p):



s 1,2,3,6-tetrahydropyridinem obecného vzorce (q):



ve kterém:

10

P° znamená chránicí skupinu, jako je například benzylová skupina,

Z znamená substituent, který umožňuje nukleofilní substituci halogenu na pyridinu. Jako příklad
těchto vhodných substituentů je možno uvést trialkylcínichtany, jako například tributylcínichtan,
15 nebo Grignardovy sloučeniny.

Takto získané 1,2,3,6-tetrahydropyridin se potom zbaví chránicí skupiny odštěpením této
chránicí skupiny za vhodných podmínek.

20 Výchozí sloučeniny obecného vzorce III a V, ve kterých X znamená případně substituovanou
fenylovou skupinu, je možno připravit zcela jedinečným postupem, a sice postupem podle
předmětného vynálezu.

25 Příklady provedení

Postup přípravy podle předmětného vynálezu bude v dalším blíže ilustrován s pomocí
konkrétních příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezuji rozsah
předmětného vynálezu. Kromě toho budou uvedeny i postupy přípravy výchozích látek.

30

Příprava 1

Postup přípravy 2-trifluormethylbenzenborové kyseliny.

35

Podle tohoto provedení bylo 1,36 mililitru (což je 0,01 mmol) 2-bromtrifluormethylbenzenu a
10 mililitrů bezvodého ethyletheru smícháno pod atmosférou argonu. Takto získaná směs byla
potom ochlazená na teplotu 0 °C, načež bylo přidáno 7 mililitrů butyllithia (1,6 M roztoku
v hexanu) a tato reakční směs byla potom ponechána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin. V dalším
40 postupu byla tato směs převedena do roztoku obsahujícího 3 mililitry triisopropylboritanu (což je
0,0125 mol) v 15 mililitrů bezvodého THF a potom bylo přidáno 15 mililitrů bezvodého THF
o teplotě -78 °C pod atmosférou argonu.

Takto získaná reakční směs byla potom ponechána stát při teplotě -78°C po dobu 3 hodin a potom při teplotě místnosti po sobu přes noc. V dalším postupu byla tato směs nalita do 1 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahována ethyletherem, načež byla organická fáze usušena za pomoci síranu sodného a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku.

5

Tímto způsobem vznikl zbytek, který byl zpracován hexanem a vytvořená sraženina byla odfiltrována, přičemž tímto způsobem bylo získáno 0,7 gramu požadované titulní sloučeniny.

Teplota tání: $140 - 143^{\circ}\text{C}$.

10

Příprava 2

Postup přípravy 3-chlorbenzenborové kyseliny.

15

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle Přípravy 1, ovšem s tím rozdílem, že bylo použito 3-brombenzenu místo 2-bromtrifluormethylbenzenu.

20

Teplota tání: $176 - 178^{\circ}\text{C}$.

Příklad 1

25

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

(1a) Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-(4-isobutylfenyl)propionové.

30

Podle tohoto provedení byl plynná kyselina chlorovodíková probublávána po dobu jedné hodiny roztokem, který obsahoval 50 gramů (což je 0,242 mol) 2-(4-isobutylfenyl)propionové kyseliny v 700 mililitrech absolutního ethanolu, přičemž takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl přemístěn do ethylacetátu. Tato směs byla potom promývána vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, načež byla usušena síranem sodným a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

35

(1b) Postup přípravy 2-(4-isobutylfenyl)propylalkoholu.

40

Podle tohoto postupu byl použit roztok, který obsahoval 59 gramů (což je 0,25 mol) sloučeniny získané postupem podle předchozího stupně ve 450 mililitrech ethyletheru, přičemž tento roztok byl přidáván pod atmosférou dusíku do suspenze obsahující 9,55 gramu lithiualuminiumhydridu v 50 mililitrech ethyletheru, za současného udržování teploty na 20°C . Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byl přidán roztok obsahující 60 mililitrů 95% ethanolu a 60 mililitrů vody, což bylo provedeno za extrémní opatrnosti k rozštěpení nezreagovaného hydridu. Takto vzniklé soli byly zfiltrovány a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

45

(1c) Postup přípravy 2-(4-isobutylfenyl)propylmethansulfátu.

50

Při tomto postupu byla použita reakční směs obsahující 15,5 gramu (což představuje 0,08 mol) sloučeniny připravené postupem podle předchozího stupně, 100 mililitrů methylenchloridu a 24,2 gramu (což je 0,1774 mol) triethylaminu, přičemž tato směs byla ochlazená na teplotu pohybující se v rozmezí od 0 do 5°C , načež byl přidán roztok obsahující 12,9 gramu (což je 0,1774 mol) mesylchloridu v 10 mililitrech methylenchloridu. Takto připravená reakční směs

55

byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Získaný roztok byl potom promyt 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, potom vodou a vodným roztokem hydrogen-
 uhličitanu sodného a potom znovu vodou. Organická fáze byla potom usušena za použití síranu
 sodného a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná
 5 titulní sloučenina.

(1d) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-
 1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

10 Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující 2,63 gramu (což je 0,01 mol) 4-(3-trifluor-
 methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, 4,2 mililitru (což představuje 0,03 molu) triethylaminu
 a 4 gramy (což je 0,01 mol 2-(4-isobutylfenyl)-1-(nethylsulfonyloxy)propanu ve 40 mililitrech
 isopropanolu, přičemž tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem
 po dobu přes noc. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl
 15 přečištěn chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního
 činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 8/2. Hydrochlorid výsledné
 olejové látky byl připraven za použití roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru. Takto
 získaná sraženina byla zfiltrována a potom vykrystalována z acetanu.

20 Teplota tání: 190 – 192 °C.

Příklad 2

25 Postup přípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu
 a jeho hydrochloridu.

(2a) Postup přípravy ethylesteru kyseliny bifenyl-4-yl-octové.

30 Požadovaná titulní sloučenina byla připravena postupem stejným jako v příkladu (1a), přičemž
 bylo použito kyseliny bifenyl-4-yloctové místo kyseliny 2-(4-isobutylfenyl)propionové.

(2b) Postup přípravy bifenyl-4-ylethylalkoholu.

35 Požadovaná titulní sloučenina byla podle tohoto provedení získána stejným způsobem jako je
 postup podle příkladu (1b), s tím rozdílem, že bylo použito produktu připraveného postupem
 podle stupně (2a).

Teplota tání: 75 – 80 °C.

40

(2c) Postup přípravy 2-(bifenyl-4-yl)ethylmethansulfonátu.

Tato titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup popsáný v příkladu (1c),
 přičemž bylo použito produktu připraveného postupem podle stupně (2c).

45

Teplota tání: 75 – 77 °C.

(2d) Postup přípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridinu a jeho hydrochloridu.

50

Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující 8,3 gramu (což je 0,03 mol) produktu
 získaného postupem podle předchozího stupně, 100 mililitrů isopropanolu, 12,8 mililitru (což je
 0,0915 mol) triethylaminu a 7,91 gramu (což je 0,03 mol) 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-
 tetrahydropyridinu, přičemž tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným
 55 chladičem po dobu 8 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku

a zbytek byl zpracován 70 mililitry ethylacetátu. Tato reakční směs byla potom promyta dvakrát vodou a usušena za pomoci síranu sodného, přičemž použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a tímto způsobem byl získán 1-[2-(bifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, který byl vykrystalován ze 30 mililitrů isopropanolu.

5

Teplota tání: 114 – 116 °C.

Hydrochloridová sůl byla potom připravena za použití nasyceného roztoku kyseliny chlorovodíkové v isopropanolu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina, která byla podrobena další krystalizaci z 95% ethanolu.

10

Teplota tání: 262 – 263 °C.

15 Příklad 3

Postup přípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)ethyl]-4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

(3a) Postup přípravy (1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-tributylstannanu.

20

Podle tohoto provedení bylo použito směsi, která obsahovala 15,85 gramu (což je 0,0837 mol) 1-benzyl-4-piperidonu ve 140 mililitrech bezvodého dimethoxyethanu a 25 gramů (což je 0,0837 mol) trisilidrazinu ve 140 mililitrech bezvodého dimethoxyethanu, přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl zpracován 420 mililitry bezvodého hexanu, přičemž dále bylo přidáno 420 mililitrů bezvodého tetramethylethylendiaminu. Tato reakční směs byla potom ochlazená na teplotu -78 °C, načež bylo přidáno po kapkách 156 mililitrů n-butyllithia (což je 0,25 mol) (1,6 M roztok v hexanu). Po asi 30 minutách byla teplota této reakční směsi ponechána stoupnout na 0 °C a tato směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut. V dalším postupu bylo k této reakční směsi přidáno 45 mililitrů (což je 0,167 mol) tributylstannanchloridu. Po 1 hodině byla přidána směs vody a ledu za extrémní opatrnosti. Toto reakční médium bylo extrahováno ethyletherem, přičemž organická fáze byla promyta vodou a usušena síranem sodným, přičemž použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Tímto způsobem bylo připraveno 70 gramů surového produktu, který byl potom přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 95/5, a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

25

30

35

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm):

40

0,84 (9H, m, CH₃) 1,19 – 1,58 (18H, m, CH₂ – řetězec), 2,31 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,56 (2H, s, benzylmethylen), 5,76 (1H, m*), 7,14 – 7,18 (5H, m, arom.)

* satelitické pásy: ³J_{cis}(¹H-¹¹⁷Sn) a ³J_{cis}(¹H-¹¹⁹Sn).

45

(3b) Postup přípravy 1-benzyl-4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Při provádění tohoto postupu bylo připraveno 18,5 gramu sloučeniny připravené postupem podle předchozího stupně, přičemž tento podíl byl rozpuštěn ve 200 mililitrech bezvodého dimethylformamidu pod atmosférou dusíku. Potom bylo do takto získaného roztoku přidáno 11,8 gramu (což je 0,08 mol) 2,6-dichlorpyridinu, 0,64 gramu Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (paládium v mocenství +2), 4,38 gramu (což je 0,04 mol) tetramethylamoniumchloridu a 2,76 gramu (což je 0,02 mol) uhličitanu draselného. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 110 °C po dobu 6 hodin a potom byla nalita do 100 mililitrů 5% roztoku kyseliny sírové. Tento oddíl byl potom extrahován ethyletherem, načež byl do vodné fáze přidáván hydroxid amonný tak dlouho, dokud nebylo dosaženo alkalické hodnoty pH a takto získaná reakční směs byla extrahována ethyl-

50

55

acetátem. Jednotlivé organické fáze byly spojeny a tento podíl byl usušen síranem sodným, načež bylo použité rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl potom přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexan/ethylacetát v poměru 1/1, a tímto shora popsáním postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Teplota tání: 100 – 102 °C.

(3c) Postup přípravy hydrochloridu 4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Při provádění tohoto postupu byl použit roztok obsahující 7,0 gramů (což je 0,024 mol) sloučeniny připravené postupem podle předchozího stupně ve 110 mililitrech dichlorethanu, přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu v rozmezí od 0 do 5 °C a potom bylo přidáno 5,8 mililitru (což je 0,054 mol) chlorethylchlormravenčanu. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 5 minut, načež byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku, přičemž takto získaný zbytek byl zpracován 100 mililitry methanolu a potom byla tato směs zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl zpracován isopropanolem, přičemž pevný podíl byl odfiltrován a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina, která byla potom překrystalována z 90% ethanolu.

Teplota tání: 305 – 307 °C.

(3d) Postup přípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)ethyl]-4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Při tomto postupu byla použita směs, která obsahovala 1,35 gramu (což je 0,0053 molu) 4-(2-bromethyl)bifenyl, 25 mililitrů butanolu, 1,72 gramu (což představuje 0,0125 mol) bezvodého uhličitanu draselného ve formě odštěpků a 1,16 gramu (což je 0,005 mol) látky získané postupem podle předchozího stupně, a tato reakční směs byla zahřívána podle předchozího stupně, a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku, přičemž zbytek byl zpracován ethylacetátem, dále byla tato reakční směs promyta vodou a usušena síranem sodným a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl potom zpracován 30 mililitry isopropyletheru a takto vzniklá sraženina byla odfiltrována a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina, která byla rekrystalována z isopropanolu.

Teplota tání: 135 – 136 °C.

Příklad 4

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

(4a) Postup přípravy ethylesteru (3-chlor-4-trifluormethylsulfonylfenyl)octové kyseliny.

Podle tohoto postupu byla plynná kyselina chlorovodíková probublávána roztokem, který obsahoval 5 gramů (což je 27 mmol) (3-chlor-4-hydroxyfenyl)octové kyseliny v 60 mililitrech ethanolu, což bylo prováděno za chlazení na ledové lázni po dobu jedné hodiny, a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl přemístěn do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a tato směs byla potom extrahována ethylacetátem. Získaný extrakt byl zfiltrován, organická fáze byla usušena síranem sodným a použité

rozpouštědlo bylo opět odstraněno za sníženého tlaku. Takto získaný surový produkt byl potom přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 7/3 a tímto způsobem byl připraven ethylester kyseliny 3-chlor-4-hydroxyfenyloctové.

5

V dalším postupu byly 4 gramy (což je 18,6 mmol) této sloučeniny rozpuštěny ve 14 mililitrech pyridinu, načež bylo přidáno 3,36 mililitru (což je 20 mmol) anhydridu trifluoromethansulfonové kyseliny, přičemž tento přídavek byl proveden opatrným způsobem po kapkách a pod atmosférou dusíku za současného udržování teploty na 0 °C a tento přídavek byl prováděn po dobu 1 hodiny.

10

Takto získaná reakční směs byla potom nalita na led, načež byl tento podíl extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla potom usušena síranem sodným a zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Surový produkt byl potom přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 9/1, a tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

15

(4b) Postup přípravy ethylesteru kyseliny (2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)octové.

20

Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující 4,9 gramu (což je 14 mmol) produktu připraveného postupem podle předchozího stupně, 2,45 gramu (což je 16 mmol) 3-chlorbenzenborové kyseliny, 63 miligramů (což je 0,28 mmol) acetátu paladia, 4,84 gramu (35 mmolů) uhličitanu draselného a 4,5 gramu (což je 14 mmol) tetrabutylamoniumbromidu v 19 mililitrech vody, přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě 70 °C po dobu 1 hodiny. V dalším postupu byla tato reakční směs ponechána ochladit a potom byla extrahována ethylacetátem.

25

Organická fáze byla usušena síranem sodným a odfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Takto získaný surový reakční produkt byl přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 9/1, a tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

30

(4c) Postup přípravy (2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)octové kyseliny.

35

Podle tohoto provedení byla použita směs obsahující produkt získaný podle předchozího stupně a 1,57 gramu (což je 28 mmol) hydroxidu draselného ve 39 mililitrech methanolu, přičemž tato reakční směs byla zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl promyt 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahován methylenchloridem. Organická fáze byla potom usušena síranem sodným a zfiltrována, načež bylo použité rozpouštědlo opět odpařeno za sníženého tlaku. Získaný surový produkt byl potom zpracován hexanem, čímž byla získána bílá sraženina. Tato sraženina byla odfiltrována a vykrytalována ze směsi hexanu a ethylacetátu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

40

Výtěžek: 1,4 gramu.

45

Teplota tání: 92 – 94 °C.

(4d) Postup přípravy 1-[(2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)acetyl]hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-piperidinu.

50

Podle tohoto postupu byla použita reakční směs obsahující 1,2 gramu (což je 4,3 mmolů) produktu připraveného postupem podle předchozího stupně, 1,2 gramu (což je 4,3 mmolů) 4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidinu, 17,2 mililitru methylenchloridu, 1,54 mililitru (což je 11 mmolů) triethylaminu a 1,9 gramu (což je 4,3 mmol BOP), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. V dalším postupu byla tato reakční směs nalita do vody a extrahována methylenchloridem, přičemž organická fáze byla promyta

55

1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, potom vodou, potom 1 N roztokem hydroxidu sodného a potom opět vodou. Takto získaná organická fáze byla potom usušena síranem sodným a odfiltrována, přičemž použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Tímto způsobem vznikl surový produkt, který byl přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 1/1, a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 154 – 155 °C.

(4e) Postup přípravy 1-[2-(2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidinu.

Podle tohoto provedení byl použit (1,6 gramu) což je 3,15 mmol) sloučeniny připravené postupem podle předchozího stupně v 17 mililitrech tetrahydrofuranu, přičemž tato směs byla zahřívána až k teplotě varu pod zpětným chladičem a potom bylo přidáno 0,92 mililitru (což je 9,3 mmol) směsi a teplota varu této reakční směsi pod zpětným chladičem byla potom udržována po dobu 4 hodin. V dalším postupu byl tento roztok ochlazen na teplotu 0 °C, načež bylo přidáno 15 mililitrů methanolu a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 30 minut při teplotě varu pod zpětným chladičem. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, zbytek byl zpracován vodou (15 mililitrů), k tomuto podílu byl potom přidáván koncentrovaný hydroxid amonný tak dlouho dokud nebylo dosaženo bazické hodnoty pH, získaná reakční směs byla potom extrahována ethylacetátem, organická fáze byla promyta vodou a usušena síranem sodným a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Takto získaný produkt byl potom přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 1/1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek: 1,2 gramu.

(4f) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Při provádění tohoto postupu bylo použito 1,2 gramu (což představuje 2,43 mmol) sloučenina připravené postupem podle předchozího stupně, 12,7 mililitru ledové kyseliny octové a 3 mililitry 96% roztoku kyseliny sírové, přičemž tato reakční směs byla zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 1 hodiny. V dalším postupu byla tato reakční směs nalita do směsi vody a ledu, načež byl přidán 20% roztok hydroxidu sodného tak dlouho, dokud hodnota pH nedosáhla alkalické oblasti, tato výsledná reakční směs byla potom extrahována ethylacetátem, organická fáze byla promyta vodou a usušena síranem sodným, přičemž použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Tento produkt byl potom přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 7/3. Hydrochloridová sůl tohoto výsledného produktu byla připravena za pomoci nasyceného roztoku kyseliny chlorovodíkové a isopropanol. Tímto způsobem byl získán požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 204 – 206 °C.

Příklad 5

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

(5a) Postup přípravy ethylesteru kyseliny (2-chlor-4-trifluormethylsulfonylfenyl)octové.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4a), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito (2-chlor-4-hydroxyfenyl)octové kyseliny, která byla získána postupem podle Přípravy 4, místo (3-chlor-4-hydroxyfenyl)octové kyseliny.

5

(5b) Postup přípravy ethylesteru kyseliny (3-chlorbifenyl-4-yl)octové.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4b), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito produktu získaného postupem podle předchozího stupně místo produktu podle stupně (4a), a dále bylo použito benzenborové kyseliny místo 3-chlorbenzenborové kyseliny.

10

(5c) Postup přípravy (3-chlorbifenyl-4-yl)octové kyseliny.

15 Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4c), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito esteru podle předchozího stupně.

(5d) Postup přípravy 1-[(3-chlorbifenyl-4-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-piperidinu.

20

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4d), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito produktu připraveného postupem podle předchozího stupně místo produktu podle stupně (4c).

25

(5e) Postup přípravy 1-[(3-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-piperidinu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4e), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito produktu připraveného postupem podle předchozího stupně místo produktu podle stupně (4d).

30

(5f) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

35 Tato požadovaná titulní sloučenina byl připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4f), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito produktu připraveného postupem podle předchozího stupně místo produktu podle stupně (4e).

Teplota tání: 227 °C.

40

Příklad 6

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3',5'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

45

(6a) Postup přípravy 2-(3',5'-dichlorbifenyl-4-yl)ethanolu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4b), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito 2-(p-bromfenyl)ethanolu místo ethylesteru kyseliny (3-chlor-4-trifluoromethylsulfonylphenyl)octové a 3,5-dichlorbenzenborové kyseliny místo 3-chlorbenzenborové kyseliny.

50

(6b) Postup přípravy 2-(3',5'-dichlorbifenyl-4-yl)-ethylsulfonátu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (1c), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito produktu připraveného postupem podle předchozího stupně místo 2-(4-isobutylfenyl)propylalkoholu.

5

(6c) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3',5'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

10

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (1d), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito produktu připraveného postupem podle předchozího stupně místo 2-(4-isobutylfenyl)propylmethansulfonátu.

Teplota tání: 200 – 202 °C.

15

Příklad 7

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(2',4'-dichlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

20

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (6), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito 2,4-dichlorbenzenborové kyseliny místo 3,5-dichlorbenzenborové kyseliny.

25

Teplota tání: 204 – 206 °C.

Příklad 8

30

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(2-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

(8a) Postup přípravy (2-chlorbifenyl-4-yl)octové kyseliny.

35

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4b), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito benzenborové kyseliny místo 3-chlorbenzenborové kyseliny, přičemž tato titulní sloučenina byla získána ve formě pevné látky, která byla vykrystalována z ethylacetátu.

40

Teplota tání: 103 – 105 °C.

(8b) Postup přípravy 1-[(2-chlorbifenyl-4-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)-piperidinu.

45

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4d), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito sloučeniny připravené postupem podle předchozího stupně místo (2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)octové kyseliny.

Teplota tání: 46 – 49 °C.

50

(8c) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(2-chlorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4e) a (23f), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito sloučeniny připravené postupem podle předchozího stupně místo 1-[(2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluor-methylfenyl)piperidinu.

5

Teplota tání: 210 – 212 °C.

Příklad 9

10

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlorbifenyl-4-yl)-2-methylpropyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

(9a) Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionové.

15

Podle tohoto postupu bylo připraveno 7,5 gramu (což je 31 mmol) ethylesteru kyseliny 4-brom-fenylctové, přičemž tento podíl byl rozpuštěn ve 120 mililitrech DMF, přičemž potom bylo pomalu přidáno opatrně 2,5 gramu hydridu sodného (ve formě 60% disperze v oleji). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 30 minut, načež byla ochlazená na teplotu 10 °C a potom bylo přidáno 4,1 mililitru (což je 61 mmolů) methyljodidu a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. V dalším postupu byla tato směs nalita do směsi vody a ledu a tento podíl byl extrahován ethylacetátem, organická fáze byla usušena síranem sodným a zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Získaný surový produkt byl přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethyl-
acetátu v poměru 95/5, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

25

(9b) Postup přípravy 2-(3'-chlorbifenyl-4-yl)-2-methylpropionové kyseliny.

Při provádění tohoto postupu byla použita reakční směs obsahující 2,18 gramu (což je 8 mmol) produktu připraveného postupem podle předchozího stupně, 1,38 gramu (což je 8,8 mmolů) 3-chlorbenzenborové kyseliny, 2,76 gramu (což je 20 mmolů) hydrogenuhlíčitanu draselné, 2,58 gramu (což je 8 mmolů) tetrabutylamoniumbromidu a 40 miligramů acetátu paladia v 11 mililitrech vody, přičemž tato reakční směs byla zahřívána při teplotě 70 °C po dobu 3 hodin pod atmosférou argonu. Po ochlazení této reakční směsi byl produkt extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla usušena síranem sodným a zfiltrována, přičemž použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku.

35

Takto získaný surový produkt byl potom přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jakou elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethyl-acetátu v poměru 9/1 a tímto shora uvedeným postupem bylo připraveno 1,85 gramu ethylesteru požadované titulní kyseliny. Tento produkt byl potom promíchán s 0,7 gramu hydroxidu draselného ve 14 mililitrech methanolu a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 3 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl nalit do
vody. Tato směs byla okyselena 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Tento podíl byl potom extrahován methylenchloridem, organická fáze byla usušena síranem sodným a zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpět odpařeno za sníženého tlaku. Tímto způsobem byl získán pevný produkt, který byl vykrystalován ze směsi hexanu a ethylacetátu, přičemž tímto shora uvedeným způsobem byl získán požadovaný titulní produkt ve formě bílé pevné látky.

45

50

Výtěžek: 1 gram,

Teplota tání: 145 – 146 °C.

(9c) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlorbifenyl-4-yl)-2-methylpropyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

5 Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4d), (4e) a (4f), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito sloučeniny připravené postupem podle předchozího stupně místo (2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)octové kyseliny.

Teplota tání: 215 – 217 °C.

10

Příklad 10

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(bifenyl-3-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

15

(10a) Postup přípravy 2-(bifenyl-3-yl)ethanolu.

20 Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4b), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito esteru kyseliny (3-chlor-4-trifluormethylsulfonfylfenyl)octové a benzenborové kyseliny místo 3-chlorbenzenborové kyseliny.

Teplota tání: 58 – 60 °C.

(10b) Postup přípravy 2-(bifenyl-3-yl)ethyl-p-toluensulfonátu.

25

Podle tohoto provedení bylo použito 0,7 gramu (což představuje 3,5 mmol) produktu získaného postupem podle předchozího stupně a 1 gramu (což představuje 5,2 mmol) tosylchloridu v 5 mililitrech pyridinu, přičemž tato směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Takto získaná reakční směs byla potom nalita do 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a tento podíl byl extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla promyta 3 M roztokem hydroxidu sodného. Tento produkt byl potom usušen síranem sodným a odpařen za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 9/1 a potom v poměru 8/2, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

35

(10c) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(bifenyl-3-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

40 Požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (1d), ovšem s tím rozdílem, že byla použita podle předchozího stupně místo 2-(4-isobutylfenyl)propylmethansulfonátu.

Teplota tání: 191 – 192 °C.

45

Příklad 11

50 Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

(11a) Postup přípravy 2-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)ethanolu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu (4b), ovšem s tím rozdílem, že bylo použito 2-(p-bromfenyl)ethanolu místo ethylesteru kyseliny (3-chlor-4-trifluormethylsulfenyl)octové a 3-chlor-4-fluorbenzenborové kyseliny místo 3-chlorbenzenborové kyseliny.

5

(11b) Postup přípravy 2-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)ethylmethansulfonátu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu (1c), ovšem s tím rozdílem, že byl použit produkt podle předchozího stupně místo 2-(4-isobutylfenyl)propylalkoholu.

10

(11c) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

15 Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu (1d), ovšem s tím rozdílem, že byl použit produkt podle předchozího stupně místo 2-(4-isobutylfenyl)propylmethansulfonátu.

Teplota tání: 218 – 220 °C.

20

Příklad 12

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(2'-trifluormethylbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

25

(12a) Postup přípravy 2-(4-bromfenyl)-2,2-dimethoxyethanu.

Podle tohoto provedení byla použita směs obsahující 2 gramy (což je 0,01 mol) 4-bromacetofenonu, 5,6 mililitru trimethylorthomravenčanu, 5,6 mililitru methanolu a 0,67 gramu Amberlytu^R IR 120, přičemž tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Po ochlazení byla tato reakční směs zfiltrována na Celitu a takto zfiltrovaný roztok byl odpařen, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

30

35 Výtěžek: 2,4 gramu.

(12b) Postup přípravy 2,2-dimethoxy-2-(2'-trifluormethylbifenyl-4-yl)ethanu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu (4b), ovšem s tím rozdílem, že byl použit produkt podle předchozího stupně místo ethylesteru kyseliny (2,3'-dichlorbifenyl-4-yl)-octové a 2-trifluormethylfenylbenzenborové kyseliny místo 3-chlorbenzenborové kyseliny.

40

(12c) Postup přípravy 4-(2-trifluormethylfenyl)acetofenonu.

45

Při tomto postupu byl použit roztok obsahující 4 mililitry kyseliny trifluoroctové a 4 mililitry vody, přičemž tento roztok byl přidán při teplotě 0 °C k roztoku obsahujícímu 4,6 gramu (což je 0,0105 mol) produktu připraveného podle předchozího stupně ve 4 mililitrech methylenchloridu. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byla nalita do vody a extrahována methylenchloridem. Organická fáze byla usušena a zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Takto získaný surový produkt byl přečištěn chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 9/1, a tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

50

55 Výtěžek: 1,97 gramu.

(12d) Postup přípravy α -brom-4-(2-trifluormethylfenyl)acetofenonu.

- Při provádění tohoto postupu bylo 0,38 mililitru (což představuje 7,5 mmol) bromu přidáváno pomalým způsobem po kapkách při teplotě 0 °C do roztoku obsahujícího 1,97 gramu (což představuje 7,5 mmolu) produktu připraveného postupem podle předchozího stupně v 5,4 mililitru methanolu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, načež bylo použité rozpouštědlo odpařeno, získaný zbytek byl zpracován vodou a tato směs byla potom extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla potom usušena síranem sodným a zfiltrována, přičemž použité rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek: 2,3 gramu.

- (12e) Postup přípravy 1-brom-2-(2'-trifluormethylbifenyl-4-yl)ethanu.

- Podle tohoto postupu bylo použito 1,2 gramu (což je 3,5 mmol) produktu připraveného postupem podle předchozího stupně, 4,4 mililitru kyseliny trifluoroctové a 2,3 mililitru triethylsilanu, přičemž tyto složky byly smíchány a získaná směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Potom byla tato reakční směs nalita do směsi ledu a koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného, přičemž toto reakční médium bylo extrahováno ethylacetátem, organická fáze byla usušena síranem sodným a použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

- (12f) Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(2'-trifluormethylbifenyl-4-yl)ethyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

- Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu (1d), ovšem s tím rozdílem, že byl použit produkt podle předchozího stupně místo 2-(4-isobutylfenyl)propylmethansulfonátu.

Teplota tání: 176 – 178 °C.

Příklad 13

Postup přípravy 1-[2-(4-cyklohexylfenyl)ethyl]-4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

- Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu (3d), ovšem s tím rozdílem, že byl použit 1-brom-2-(4-cyklohexylfenyl)ethan (připravený postupem podle příkladu 2a) místo 4-(2-bromethyl)bifenyly.

Příklad 14

Postup přípravy hydrochloridu 1-[2-(4-isobutylfenyl)propyl]-4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

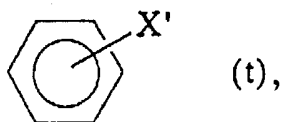
- Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je postup podle příkladu (1d), ovšem s tím rozdílem, že byl použit 4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (který byl připraven postupem podle příkladu 22c) místo 4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

- Teplota tání: 185 – 190 °C.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

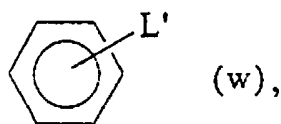
1. Způsob přípravy bifenylových derivátů obecného vzorce t:



10 ve kterém:

benzenové jádro může být popřípadě substituováno, a

15 X' znamená fenylovou skupinu případně monosubstituovanou nebo polysubstituovanou halogenem, skupinou CF₃, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinou, aminovou skupinou, mono- nebo di-alkylaminovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, acylaminovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy části,
 20 aminokarbonylovou skupinou, mono- nebo di-alkylaminokarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se do reakce uvádí sloučeniny obecného vzorce w:



25

ve kterém:

benzenový kruh může být případně substituován, a

30 L' znamená odštěpitelnou skupinu, boranem obecného vzorce:

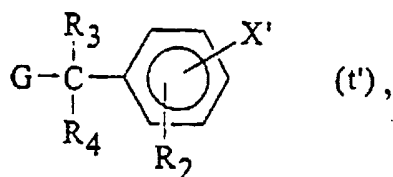


ve kterém:

35

X' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti paládiové soli, silné báze a činidla pro přenos fází, ve vodném prostředí.

2. Způsob podle nároku 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce t':



ve kterém:

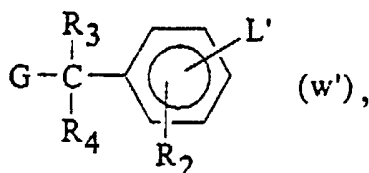
5 R_2 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu CF_3 , alkylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_3 a R_4 každý znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

10 X' má stejný význam jako bylo definováno u sloučeniny obecného vzorce t nároku 1, a

G znamená karboxylovou skupinu nebo skupinu $\text{L}-\text{CH}_2-$, ve které L znamená odštěpitelnou skupinu,

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce w':



15

ve kterém:

R_2 , R_3 , R_4 a G mají stejný význam jako je uvedeno shora, a

20 L' má stejný význam jako v případě sloučeniny obecného vzorce w v nároku 1, s boranem obecného vzorce:



25 ve kterém X' má stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti paládiové soli, silné bazické sloučeniny a činidla pro přenos fází, ve vodném médiu.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že odštěpitelnou skupinou L' je brom nebo trifluormethylsulfonyloxyskupina.

30

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že použitou solí paládía je acetát paládía.

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že použitou silnou bazickou sloučeninou je sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující hydroxidy a uhličitany alkalických kovů.

35

6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že činidlem pro přenos fází je tetraalkylamoniumhalogenid.

40