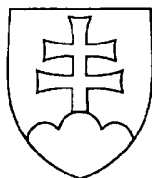


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 707

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 211/70

C07D 401/04

C07D 211/52

A61K 31/445

- (21) Číslo prihlášky: **1781-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **26. 6. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **95/07760**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 6. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 7. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **07/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **18. 11. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR96/00995**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/01536**

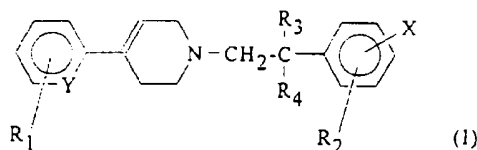
(73) Majiteľ: **SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;**

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

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **4-Aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínová zlúčenina, spôsob jej prípravy, medziprodukty a farmaceutický prostriedok obsahujúci túto zlúčeninu**

(57) Anotácia:
Opísané sú 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), soli, solváty a kvartérne amónne soli odvodené od týchto zlúčenín, postup prípravy týchto zlúčenín a farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny. Uvedené zlúčeniny majú neurotrofné a neuroprotektívne účinky.



Oblasť techniky

Vynález sa týka nových 4-substituovaných 1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinových zlúčenín, ktoré majú neurotrofickú a neuroprotektívnu účinnosť, postupu prípravy týchto zlúčenín a farmaceutických prostriedkov na použitie na uvedené účely.

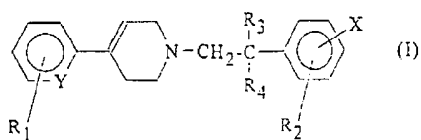
Doterajší stav techniky

Čo sa týka doterajšieho stavu techniky, je v európskom patente č. EP-0 458 696 opisované použitie 1-(2-naftyl-etyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu na prípravu liečiv vhodných na liečenie mozgových a neurových porúch.

Ďalej sa vo zverejnenej medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 93/11107 opisujú určité piperidínové zlúčeniny a tetrahydropyridínové zlúčeniny, ktoré majú protektívny účinok na poškodenie spôsobené hypoxickými/ischemickými stavmi.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinových zlúčenín všeobecného vzorca (I):



v ktorých:

Y znamená skupinu -CH- alebo -N-,

R₁ predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu alebo skupinu CF₃, alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R₂ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylovú skupinu alebo skupinu CF₃, alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R₃ a R₄ predstavujú každý atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, a

X znamená:

(a) alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, alkoxylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, karboxyalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti a 3 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, karboxyalkoxy skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylalkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v prvej alkoxy časti a 3 až 6 atómov uhlíka v druhej alkoxy časti,

(b) zvyšok vybraný zo súboru zahrnujúceho cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkoxy skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylmetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylmetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylamínovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka a cyklohexenylovú skupinu, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované halogénom, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti, aminovou skupinou alebo mono- alebo di-alkylamínovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo

(c) skupinu vybranú zo súboru zahrnujúceho fenyllovú skupinu, fenoxyskupinu, fenylamínovú skupinu, N-alkylfenylamínovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, fenylmetylovú skupinu, fenyletylovú skupinu, fenylkarbonylovú skupinu, fenyltioskupinu, fenylsulfonylovú skupinu, fenylsulfinylovú skupinu a styrylovú skupinu, pričom tieto skupiny sú prípadne monosubstituované alebo polysubstituované na fenyllovej skupine halogénom, skupinou CF₃, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, kyanoskupinou, aminovou skupinou, mono- alebo di-alkylamínovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, acylamínovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti, aminokarbonylovou skupinou, mono- alebo di-alkylaminokarbonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogénalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka,

a soli a solvátov odvodených od týchto zlúčenín

a kvartérnych amónnych solí odvodených od týchto zlúčenín.

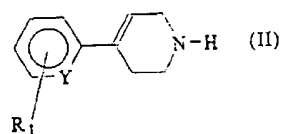
Výhodnými 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinovými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny uvedené všeobecného vzorca (I), v ktorom je X v polohe 4 fenyllovej skupiny.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny uvedené všeobecného vzorca (I), v ktorom X znamená skupinu (c), v ktorej je fenyllová skupina substituovaná jedným až tromi halogénmi, jednou až tromi skupinami CF₃, jednou až tromi alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi alkoxy skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi kyanoskupinami, jednou až tromi aminoskupinami, jednou až tromi mono- alebo di-alkylaminoskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, jednou až tromi acylaminoskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi karboxylovými skupinami, jednou až tromi alkoxykarbonylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti, jednou až tromi aminokarbonylovými skupinami, jednou až tromi mono- alebo dialkylaminokarbonylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, jednou až tromi aminoalkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi hydroxyalkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka alebo jednou až tromi halogénalkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka.

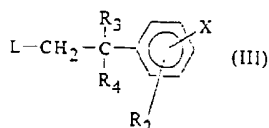
Výhodnou 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinovou zlúčeninou podľa vynálezu je 1-[2-(bifenylyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, soli alebo solváty tejto zlúčeniny.

Do rozsahu vynálezu taktiež patrí postup prípravy 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinových zlúčenín všeobecného vzorca (I), soli alebo solvátov týchto zlúčenín a kvartérnych amónnych solí týchto zlúčenín, podľa vynálezu, pričom podľa prvého uskutočnenia tento postup zahŕňa nasledujúce fázy:

(a) aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridín všeobecného vzorca (II):



v ktorom majú Y a R₁ rovnaký význam, ako je uvedené skôr, sa uvádza do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca (III):



v ktorom:

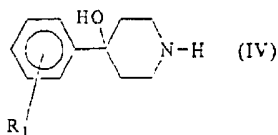
R₂, R₃, R₄ a X majú rovnaký význam, ako bolo definované skôr a

L znamená odštiepiteľnú skupinu, a

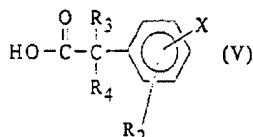
(b) takto získaná výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa oddelí a prípadne sa prevedie na svoju soľ alebo solvát alebo kvartérnu amónnu soľ tejto zlúčeniny.

Podľa druhého uskutočnenia sa postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená skupinu -CH-, soli alebo solvátov týchto zlúčenín a kvartérnych amónnych solí týchto zlúčenín, podľa vynálezu uskutočňuje tak, že tento postup zahŕňa nasledujúce fázy:

(a) zlúčenina všeobecného vzorca (IV):

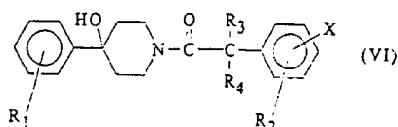


v ktorom má R₁ rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr, sa uvádza do reakcie s funkčným derivátom tejto kyseliny všeobecného vzorca (V):



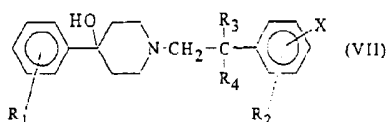
v ktorom majú R₂, R₃, R₄ a X rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr,

(b) karbonylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca (VI):



v ktorej majú R₂, R₃, R₄ a X rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr sa redukuje,

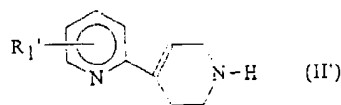
(c) výsledný medziprodukt, ktorým je piperidinolová zlúčenina všeobecného vzorca (VII):



v ktorej majú R₂, R₃, R₄ a X rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr, sa dehydratuje, a

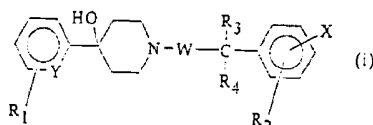
(d) výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa oddelí a prípadne sa prevedie na soľ alebo solvát tejto zlúčeniny alebo na kvartérnu amónnu soľ tejto zlúčeniny.

Do rozsahu predmetného vynálezu patria zlúčeniny všeobecného vzorca (II'):



v ktorom R' znamená atóm halogénu, skupinu CF₃, alkyllovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, a soli tejto zlúčeniny, ktoré predstavujú medziprodukty na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Do rozsahu predmetného vynálezu patria zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom:

R₁, R₂, R₃, R₄, X a Y majú rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr, a

W predstavuje metylénovú skupinu alebo karbonylovú skupinu, a soli tejto zlúčeniny, ktoré taktiež predstavujú medziprodukty na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Do rozsahu predmetného vynálezu taktiež patrí farmaceutický prostriedok obsahujúci 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínovú zlúčeninu ako účinnú látku.

Tento farmaceutický prostriedok podľa vynálezu je vo výhodnom uskutočnení v jednotkovej dávkovej forme, pričom v tomto prostriedku je aktívna látka zmiešaná s príjmenšom jedným farmaceuticky prijateľným excipientom.

Výhodne tento farmaceutický prostriedok podľa vynálezu obsahuje 0,5 až 700 miligramov účinnej látky.

Podľa predmetného vynálezu boli zistené určité fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridíny substituované fenyllovou alebo pyridylovou skupinou, ktoré prejavujú neurotrofický účinok na nervový systém, ktorý je podobný účinku nervového rastového faktoru (NGF), pričom tieto zlúčeniny môžu byť použité na obnovenie funkcie buniek, ktoré sú poškodené alebo prejavujú anomálie, čo sa týka ich fyziologických funkcií.

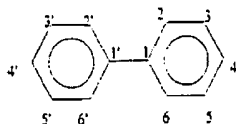
V opise predmetného vynálezu sa termínom „alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka“ myslí metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina a i-propylová skupina.

Termínom „alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka“ sa myslí metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, i-butylová skupina, s-butylová skupina a t-butylová skupina.

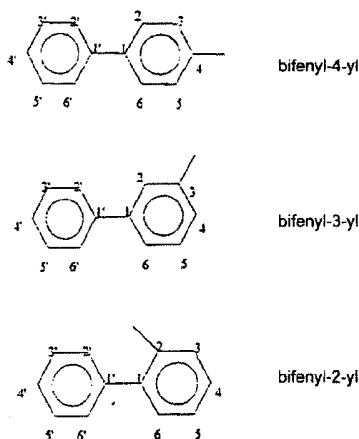
Termínom „alkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka“ sa myslí nasýtený alebo nenasýtený uhľovodíkový zvyšok obsahujúci 3 až 6 atómov uhlíka, ako je napríklad n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, i-butylová skupina, s-butylová skupina, t-butylová skupina, n-pentylová skupina, i-pentylová skupina, neopentylová skupina, t-pentylová skupina, n-hexylová skupina, i-hexylová skupina, atď.

Termínom „alkoxyskupina“ sa označuje hydroxylovou skupinou substituovaná alkylová skupina, alkenylová skupina alebo alkinyllová skupina.

V prípade, že X znamená fenylovú skupinu, potom použitá nomenklatura pre bifenylovú skupinu zodpovedá pravidlám IUPAC, to znamená, že číslovanie polôh týchto dvoch kruhov je nasledujúce:



a skupiny, ktoré majú túto štruktúru sú označované nasledujúcim spôsobom:



Zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca (I), v ktorom X znamená v polohe 4 fenylovú skupinu, a soli odvodené od týchto zlúčenín, najmä také soli, ktoré sú farmaceuticky prijateľné, solváty odvodené od týchto zlúčenín a kvartérne amónne soli týchto zlúčenín, predstavujú najmä výhodné látky podľa predmetného vynálezu.

Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia v prípade predmetného vynálezu ide o zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená skupinu -CH₃ a R₁ znamená skupinu CF₃.

Ďalšiu výhodnú skupinu tvoria zlúčeniny podľa predmetného vynálezu uvedeného všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená atóm dusíka a R₁ znamená atóm chlóru.

V nasledujúcom sú uvedené najmä výhodné zlúčeniny podľa predmetného vynálezu:

1-[2-(4-izobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[(2S)-2-(4-izobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[(2R)-2-(4-izobutylfenyl)propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-izobutylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-terc-butylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-izobutylfenyl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-izopropylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3'-chlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(2'-chlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4'-chlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,

1-[2-(4'-fluórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3'-trifluórmetylbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-cyklohexylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-etyl]-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-fenoxylfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-benzylfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-n-butylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-n-butoxyfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-(3-etoxycarbonylpropoxy)fenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(6-chlórpýrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(2,3'-dichlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3-chlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3'-5'-dichlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(2'-4'-dichlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(2-chlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3'-chlórbifenyl-4-yl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(2-fluórbifenyl-4-yl)propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-metoxibifenyl-3-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4'-metoxibifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4'-etoxycarbonylbutoxybifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(bifenyl-3-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3'-chlór-4'-fluórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(2'-trifluórmetylbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3,4-diizobutylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(3,4-dipropylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-cyklohexylfenyl)etyl]-4-(6-chlórpýrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,
1-[2-(4-izobutylfenyl)propyl]-4-(6-chlórpýrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín,

a soli odvodené od týchto zlúčenín.

Čo sa týka uvedeného prvého postupu prípravy zlúčenín podľa vynálezu, podľa ktorého sa v stupni (a) zlúčenina všeobecného vzorca (II) uvedie do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca (III) a výsledná zlúčenina sa oddelí a prípadne prevedie na svoju soľ alebo solvát, potom konkrétne je možné k tomuto postupu uviesť nasledujúce:

Táto uvedená reakcia sa uskutočňuje v organickom rozpúšťadle pri teplote pohybujúcej sa od teploty miestnosti do teploty varu pod spätným chladičom použitého rozpúšťadla.

Týmto použitým organickým rozpúšťadlom je vo výhodnom uskutočnení podľa predmetného vynálezu alifatický alkohol obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka, ako je napríklad metanol, etanol, izopropanol, n-butanol alebo n-pentanol, ale taktiež je možné použiť iné rozpúšťadlá, ako je napríklad hexán, dimetylformamid, dimetylsulfid, sulfolan, acetonitril, pyridín a podobné ďalšie rozpúšťadlá.

Táto reakcia sa vo výhodnom uskutočnení uskutočňuje za prítomnosti bázičného činidla, ako je napríklad uhličitán alkalického kovu alebo trietylamín, najmä v prípade keď L znamená atóm halogénu.

Uvedená reakčná teplota sa môže pohybovať v rozmedzí od teploty miestnosti (čo je približne 20 °C) do teploty varu pod spätným chladičom, pričom reakčný interval sa mení podľa tejto použitej teploty. Všeobecne je možné uviesť, že po 6 až 12 hodinách zahrievania pri teplote varu pod spätným chladičom je táto reakcia ukončená a konečný takto získaný produkt je možné oddeliť bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky vo forme voľných báz alebo solí týchto zlúčenín jednoduchým vysolením v organickom rozpúšťadle, ako je napríklad alkohol, vo výhodnom uskutočnení etanol alebo izopropanol, éter, ako je napríklad 1,2-dimetoxetán, etylacetát, acetón alebo uhľovodík, ako je napríklad hexán.

Podľa druhého uskutočnenia sa v stupni (a) uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (IV) so zlúčeninou všeobecného vzorca (V), v stupni (b) sa karbonylová skupina vzniknutej zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) redukuje, v stupni (c) sa výsledný medziprodukt, ktorým je piperidinolová zlúčenina všeobecného vzorca (VII), sa dehydratuje a v stupni (d) sa výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (I) oddelí a prípadne prevedie na svoju soľ alebo solvát alebo na kvartérnu amónnu soľ tejto zlúčeniny. K tomuto postupu je možné uviesť nasledujúce:

Uvedenú reakciu podľa reakčného stupňa (a) je možné bežným spôsobom uskutočniť v organickom rozpúšťadle pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od -10 °C do teploty varu pod spätným chladičom reakčnej zmesi.

Medzi vhodné funkčné deriváty kyseliny uvedeného všeobecného vzorca (V), ktoré sa môžu použiť pri tomto postupe, patria voľné kyseliny (napríklad prípadne aktívované BOP), anhydridy, zmesové anhydridy, aktívne estery alebo halogenidy kyselín, pričom vo výhodnom uskutočnení podľa predmetného vynálezu sa používa bromid kyseliny. Zo skupiny aktívnych esterov sa podľa výhodného uskutočnenia používa najmä p-nitrofenylester, ale taktiež je možné použiť metoxyfenylester, tritylester, benzhydrylester a podobné ďalšie estery.

Použitá reakčná teplota sa môže pohybovať v rozmedzí od -10 °C do teploty do teploty varu pod spätným chladičom, ale táto reakcia sa zvyčajne uskutočňuje pri teplote miestnosti alebo pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od 30 °C do 50 °C. Taktiež je možné túto reakciu uskutočniť za studena, a to v prípade, keď ide o exotermickú reakciu, ako je tomu napríklad v prípade, keď sa použije chlorid ako funkčný derivát kyseliny všeobecného vzorca (V).

Použitým reakčným rozpúšťadlom je vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu halogénované rozpúšťadlo, ako je napríklad metylénchlorid, dichlórétán, 1,1,1-trichlórétán, chloroform a podobné ďalšie látky alebo alkohol, ako je napríklad metanol alebo etanol, ale je možné použiť taktiež iné ďalšie organické rozpúšťadlá, ktoré sú kompatibilné s použitými reakčnými zložkami, ako je napríklad di-

xán, tetrahydrofurán alebo uhľovodíkové rozpúšťadlo, ako je na príklad hexán.

Táto uvedená reakcia sa vo výhodnom uskutočnení uskutočňuje za prítomnosti protónového akceptora, ako je napríklad uhličitán alkalického kovu alebo terciárny amín.

Redukciu podľa stupňa (b) je možné uskutočniť zvyčajným spôsobom, pri ktorom sa použijú vhodné redukčné činidlá, ako sú napríklad boránové komplexy, napríklad kombinácie borán/dimetylsulfid, hydridy hliníka alebo komplexné lítiumaluminiumhydridy, a reakcia sa uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od 0 °C do teploty varu použitej reakčnej zmesi pod spätným chladičom, pričom sa použijú bežné technické prostriedky známe z doterajšieho stavu techniky.

Termínom „inertné organické rozpúšťadlo“ sa v tomto opise myslí rozpúšťadlo, ktoré neovplyvňuje chemickú reakciu. Ako príklad týchto rozpúšťadiel je možné uviesť étery, ako napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán alebo 1,2-dimetoxetán.

Vo výhodnom uskutočnení postupu podľa predmetného vynálezu sa táto reakcia uskutočňuje pomocou kombinácie borán/dimetylsulfid, ktorá sa použije v nadbytku vzhľadom na množstvo východiskovej zlúčeniny všeobecného vzorca (VI), a postup sa uskutočňuje pri teplote varu pod spätným chladičom, prípadne v inej atmosfére. Táto redukcia sa zvyčajne zakončí po niekoľkých hodinách.

Dehydratačný stupeň (c) sa uskutoční veľmi ľahko, napríklad tak, že sa použije zmes kyseliny octovej a kyseliny sírovej a postup sa uskutoční pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od teploty miestnosti do teploty varu použitého rozpúšťadla pod spätným chladičom.

Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu sa uvedený reakčný stupeň (c) uskutočňuje v zmesi kyseliny octovej a kyseliny sírovej v objemovom pomere 1/3, pričom sa táto reakčná zmes zahrieva pri teplote asi 110 °C počas 1 až 3 hodín.

Požadovaná zlúčenina sa oddelí bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky vo forme voľnej bázy alebo soli tejto zlúčeniny. Voľnú bázu je potom možné previesť na soľ tejto zlúčeniny jednoduchým vysolením uskutočneným v organickom rozpúšťadle, ako je napríklad alkohol, vo výhodnom uskutočnení etanol alebo izopropanol, éter, ako je napríklad 1,2-dimetoxetán, etylacetát, acetón alebo uhľovodíkové rozpúšťadlo, ako je napríklad hexán.

Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa oddelí bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky v tomto odbore, načo sa prípadne táto zlúčenina prevedie na kyslú adičnú soľ tejto zlúčeniny alebo ak je prítomná kyselinová skupina, potom amfoterný charakter tejto zlúčeniny umožňuje oddelenie solí buď s použitím kyselín alebo bázičkových látok.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (VI) a (VII) je možné spoločne znázorniť uvedeným všeobecným vzorcom (i), pričom, ako už bolo uvedené, tieto zlúčeniny predstavujú kľúčové medziprodukty v postupe syntézy zlúčenín uvedeného všeobecného vzorca (I) podľa predmetného vynálezu, ktoré patria do rozsahu predmetného vynálezu.

V prípade, že sa postupom podľa vynálezu pripraví soli zlúčenín uvedeného všeobecného vzorca (I), ktoré slúžia na podávanie ako liečivá, potom použité kyseliny alebo bázy musia byť farmaceuticky prijateľné, pričom v prípade, keď sa postupom podľa vynálezu pripraví soli zlúčenín uvedeného všeobecného vzorca (I), ktoré slúžia na iný účel, napríklad na zlepšenie vyčistenia produktu alebo na uľah-

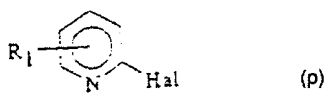
čenie analytických testov, potom je možné použiť ľubovoľné kyseliny alebo bázičné látky.

Ako príklad týchto solí s farmaceuticky prijateľnými bázičnými látkami je možné uviesť soli s alkalickými kovmi alebo s kovmi alkalických zemín, ako sú napríklad sodné soli, draselné soli, vápenaté soli alebo horečnaté soli, a ďalej soli s organickými bázami, ako sú napríklad aminy, bázičné aminokyseliny (lyzín, arginín, histidín), trometamol, N-metylglutamín, atď.

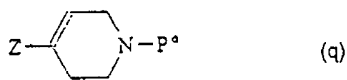
Ako príklad solí s farmaceuticky prijateľnými kyselinami je možné uviesť soli s minerálnymi kyselinami, ako je napríklad hydrochlorid, hydrobromid, boritan, fosforečnan, síran, hydrogensíran a hydrogenfosforečnan, a ďalej s organickými kyselinami, ako je napríklad citronan, benzoát, askorbát, metylsulfát, naftalén-2-sulfonát, pikrát, fumarát, maleát, malonát, oxalát, sukcinát, acetát, vínán, mesylát, tosylát, izetionát, α -ketoglutarát, α -glycerofosfát, glukózo-1-fosfát, atď.

Východiskové aminové zlúčeniny všeobecného vzorca (II), v ktorom Y znamená skupinu -CH- sú z doterajšieho stavu techniky bežne známe zlúčeniny alebo je možné tieto zlúčeniny pripraviť postupmi analogickými, ktoré sú z doterajšieho stavu techniky známe na prípravu obdobných zlúčenín v tomto odbore.

Východiskové aminové zlúčeniny všeobecného vzorca (II), v ktorých Y znamená atóm dusíka, je možné pripraviť reakciou vhodného 2- halogénpyridínu všeobecného vzorca (p):



s 1,2,3,6-tetrahydropyridínom všeobecného vzorca (q):



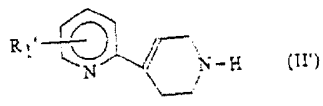
v ktorom:

P^o znamená chrániacu skupinu, ako je napríklad benzylová skupina,

Z znamená substituent, ktorý umožňuje nukleofilnú substitúciu halogénu na pyridíne. Ako príklad týchto vhodných substituentov je možné uviesť trialkylcínichtany, ako napríklad tributylcínichtan alebo Grignardove zlúčeniny.

Takto získané 1,2,3,6-tetrahydropyridíny sa potom zbavujú chrániacej skupiny odštiepením tejto chrániacej skupiny pri vhodných podmienkach.

Aminové zlúčeniny všeobecného vzorca (II'):



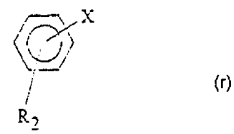
v ktorom:

R1' znamená atóm halogénu, skupinu CF₃, alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, a soli týchto zlúčenín predstavujú tiež nové zlúčeniny.

Uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (III) je možné pripraviť:

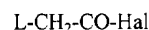
- buď redukováním kyselín všeobecného vzorca (V) na alkohol a prevedením hydroxylovej skupiny na odštiepiteľnú skupinu,

- alebo je možné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (III), v ktorej R₃ = R₄ = atóm vodíka, použiť reakciu vhodného benzénu všeobecného vzorca (r):

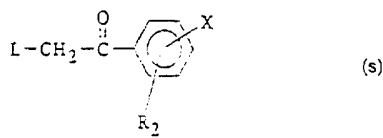


v ktorom majú R₂ a X rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr,

s acylhalogenidom všeobecného vzorca:



za prítomnosti Lewisovej kyseliny, pričom sa použije všeobecne dobre známa Friedel-Craftsova reakcia, a získaný výsledný ketón všeobecného vzorca (s):

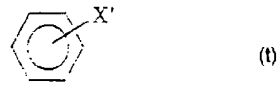


sa potom redukuje, pričom sa použijú všeobecne veľmi dobre známe a opísané postupy v tomto odbore z literatúry.

Kyseliny uvedeného všeobecného vzorca (V) predstavujú všeobecne zlúčeniny, ktoré sú z literatúry podľa doterajšieho stavu techniky v tomto odbore bežne známe. Veľké množstvo týchto zlúčenín je všeobecne známe a opísané ako protizápalové látky, pričom ako príklad týchto látok je možné uviesť hexaprofén, tetriprofén, alclofenac, butiprofén, mexoprofén, ibufenac, ibuprofén, flurbiprofén, fenoparfén, fenclofenac, atď.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca (III) a (V), v ktorých (X) znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu, je možné pripraviť celkom jedinečným postupom, to znamená Suzukiho reakciou, ktorá sa uskutočňuje vo vodnom médiu. Tieto bifenylové deriváty sa pripravujú pomocou kondenzačnej reakcie medzi fenylovými derivátmi substituovanými odštiepiteľnou skupinou a benzénbórovými kyselinami za prítomnosti katalyzátora, ktorým je silná bázičná zlúčenina, a činidlá fázového prenosu.

Ako konkrétny príklad je možné uviesť postup, podľa ktorého sa napríklad pripravuje zlúčenina všeobecného vzorca (t):



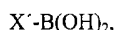
v ktorom benzénové jadro môže byť prípadne substituované, a X' znamená fenylovú skupinu prípadne monosubstituovanú alebo polysubstituovanú,

príčom sa do reakcie uvádza zlúčenina všeobecného vzorca (w):



v ktorom benzénový kruh môže byť prípadne substituovaný, a L' znamená odštiepiteľnú skupinu, rovnakú, aká bola definovaná v prípade L,

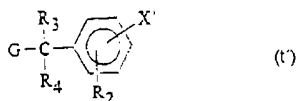
s benzénbórovou kyselinou všeobecného vzorca:



v ktorom:

X' má rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr, za prítomnosti paládiovkej soli, silnej bázy a činidla na prenos fáz, vo vodnom prostredí.

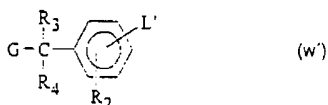
Konkrétne je možné uviesť, že podľa výhodného uskutočnenia tohto postupu podľa vynálezu, tento postup zahŕňa metódu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (t'):



v ktorom:

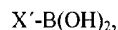
R_2 , R_3 , R_4 a X' majú rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr, a

G znamená karboxylovú skupinu alebo skupinu $L-CH_2$, v ktorej L znamená odštiepiteľnú skupinu, rovnakú, aká bola definovaná skôr, pričom podstata tohto postupu spočíva v tom, že sa do reakcie uvádza zlúčenina všeobecného vzorca (w'):



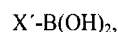
v ktorom majú R_2 , R_3 , R_4 , G a L' rovnaký význam, ako je uvedené skôr,

s benzénbórovou kyselinou všeobecného vzorca:



v ktorom má X' rovnaký význam, ako bolo uvedené skôr, za prítomnosti paládiovkej soli, silnej bázykej zlúčeniny a činidla na prenos fáz, vo vodnom médiu.

Uvedené produkty všeobecného vzorca (t') a kyseliny všeobecného vzorca:



predstavujú bežne známe látky z doterajšieho stavu techniky v tomto odbore alebo ide o látky, ktoré je možné pripraviť metódami analogickými k tým metódam, ktoré boli použité na prípravu podobných známych zlúčenín. Ale v nasledujúcej časti (príkladová časť) budú uvedené príklady dokumentujúce tento postup.

Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca na nervový systém bola demonštrovaná na testoch uskutočnených *in vitro* a *in vivo*, pričom na testovanie týchto zlúčenín boli použité rovnaké metódy ako v európskom patente EP-0 458 696, pričom na vyhodnotenie neurónového prežitia sa použil test *in vitro* na prežitie, ktorý bol uskutočnený s neurónmi izolovanými z odpitvanej septálnej oblasti kryšých embryí.

Konkrétne je možné uviesť, že na tento test sa použili embryá kryš starých 17 až 18 dní, pri ktorých bola odpitvaná septálna oblasť, pričom sa použil mikroskop a postup bol uskutočnený pri sterilných podmienkach, a potom sa táto odpitvaná vzorka disociovala v trypsin/EDTA médiu. Táto bunková suspenzia bola potom umiestnená do kultivačnej nádoby v DME/Hamovom F12 médiu (v:v) (*Dulbecco Modified Eagle's Medium/Ham's F12 Nutrient Mixture* - R.G. Ham, *Proc. Nat. Sci.*, 1965, 53:288) obsahujúcom 5 % kravského séra a 5 % konského séra, a potom bol tento podiel udržiavaný pri teplote 37 °C počas 90 minút. Po

tomto spracovaní bolo možné eliminovať neneurónové bunky.

Neuroblasty boli potom inokulované v jamkách na titračnej platni rýchlosťou 17×10^4 buniek/cm² v ne-sérovom kultivačnom médiu, ktoré obsahovalo DME/Hamovo F12 médium obsahujúce selén (30 nM) a transferin (1,25 μM). Každá jamka bola potom najprv spracovaná poly-L-lyzínom. Takto inokulované platne sa potom umiestnili do inkubátora v peci (s teplotou 37 °C, 5 % oxidu uhličitého).

Testované zlúčeniny sa rozpustili v DMSO a tento podiel sa zriedil podľa potreby kultivačným médiom.

Neuroblasty sa uchovávali počas 4 dní na platniach obsahujúcich testované zlúčeniny alebo zodpovedajúce rozpúšťadlo bez toho, aby sa menilo médium.

Po štyroch dňoch sa toto médium nahradilo tetrazóliovou soľou rozpustenou v kultivačnom médiu (0,15 miligramov/mililiter). Bunky sa potom umiestnili do pece vyhriatej na 37 °C, a tu sa udržiavali počas 4 hodín. Mitochondriálne sukcinátdehydrogenázy živých buniek redukujú tetrazóliovú soľ na formazánovú modrú, ktorej optická hustota sa meria pri 540 nm po zriedení v DMSO. Táto hustota je v lineárnej korelácii s počtom živých buniek (pozri *Manthorpe a kol.*, *Dev. Brain Res.*, 1988, 25:191-198).

Rozdiely medzi skupinami obsahujúcimi testované zlúčeniny a kontrolnými skupinami bol vyhodnotený štatistickými analýzami, pri ktorých sa použil zdvojený Dunnettov t-test.

Pri uskutočňovaní tohto testu boli zlúčeniny podľa predmetného vynálezu všeobecného vzorca (I) testované na svoju aktivitu, pričom sa sledovalo, či sú tieto zlúčeniny rovnako aktívne alebo aktívnejšie ako zlúčeniny opísané v európskom patente EP-0 458 696, a podľa tohto testu bolo potvrdené, že účinnosť niektorých zlúčenín uvedeného všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu, čo sa týka neurónového prežitia, je dvojnásobná, než ako je tomu pri zlúčeninách opísaných v EP-0 458 696.

Vzhľadom na to, že tieto zlúčeniny sú účinnými neuroprotektívnymi látkami a vzhľadom na nízku toxicitu týchto zlúčenín, ktorá je kompatibilná s možnosťou použiť tieto zlúčeniny ako liečivá, je zrejme, že tieto zlúčeniny podľa predmetného vynálezu uvedeného vzorca (I), farmaceuticky prijateľné adičné soli odvodené od týchto zlúčenín, solváty týchto zlúčenín a kvartérne soli odvodené od týchto zlúčenín, solváty týchto zlúčenín je možné použiť na prípravu farmaceutických prostriedkov, ktoré sú určené na liečenie a/alebo profylaxiu všetkých ochorení, pri ktorých sa vyskytuje neurónová degenerácia. Konkrétne je možné uviesť, že zlúčeniny podľa predmetného vynálezu je možné použiť buď samotné alebo podávané spoločne alebo kombinované s ďalšími účinnými látkami pôsobiace na centrálny nervový systém, ako sú napríklad selektívne M1 cholinomimetiká, NMDA antagonisti alebo nootropné látky, ako je napríklad piracetam, najmä s nasledujúcimi indikáciami: poruchy pamäti, vaskulárna demencia, postencefalitické poruchy, postapoplektické poruchy, posttraumatické syndrómy v dôsledku kramiálnej traumy, poruchy pochádzajúce z cerebrálnej anxie, Alzheimerova choroba, senilná demencia, subkortikálna demencia, ako je napríklad Huntingtonova choroba a Parkinsonova choroba, demencia spôsobená AIDS, neuropatia pochádzajúca z morbiditu alebo poškodenia sympatetických alebo senzorických nervov, ochorenia mozgu, ako je napríklad cerebrálny edém, spinocerebrálna degenerácia a motorická neurónová degenerácia, ako je napríklad amyotropná laterálna skleróza.

Uvedené farmaceutické prostriedky a zlúčeniny podľa vynálezu sa používajú na liečenie uvedených ťažkostí, pričom sa pacientovi, pri ktorom sa vyskytuje potreba tohto

liečenia, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa predmetného vynálezu, pričom táto zlúčenina môže byť vo forme samotnej alebo vo forme zmesi s bežne používanými nosičovými látkami.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu je možné bežným spôsobom podávať perorálne, parenterálne, sublinguálne alebo transdermálne. Množstvo účinnej látky, ktoré je podávané pri liečení cerebrálnych alebo neurónových porúch, závisí od povahy a od intenzity ťažkostí, ktoré sa týmto spôsobom liečia a od hmotnosti liečeného pacienta. Ale je možné všeobecne uviesť, že výhodná jednotková dávka sa zvyčajne pohybuje v rozmedzí od 0,5 do 700 miligramov účinnej látky podľa predmetného vynálezu, vo výhodnom uskutočnení 2 až 300 miligramov účinnej látky a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia 5 až 150 miligramov, napríklad 5 až 50 miligramov účinnej látky, pričom konkrétne je možné uviesť napríklad dávky 1 miligram, 2 miligramy, 5 miligramov, 10 miligramov, 15 miligramov, 20 miligramov, 25 miligramov, 30 miligramov, 40 miligramov alebo 50 miligramov účinnej látky. Tieto jednotkové dávky sú zvyčajne podávané raz alebo viackrát denne, napríklad dvakrát, trikrát, štyrikrát alebo päťkrát denne a vo výhodnom uskutočnení sú tieto dávky podávané raz až trikrát denne, pričom celková denná dávka sa pohybuje v rozmedzí od 1 miligramu do 1400 miligramov za deň, vo výhodnom uskutočnení v rozmedzí od 2 miligramov do 900 miligramov za deň, napríklad v rozmedzí od 3 miligramov do 500 miligramov za deň a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia v rozmedzí od 10 do 300 miligramov za deň.

Čo sa týka farmaceutických prostriedkov podľa predmetného vynálezu určených na perorálne, sublinguálne, subkutánne, intramuskulárne, intravenózne, transdermálne alebo rektálne podávanie, potom je potrebné uviesť, že účinná látka môže byť podávaná zvieratám alebo ľuďom vo forme jednotkových dávok, pričom tieto zlúčeniny, je možné podávať vo forme samotnej, napríklad v lyofilizovanej forme alebo vo forme zmiešanej s bežne používanými farmaceutickými nosičovými látkami, a tieto farmaceutické prostriedky je možné použiť na liečenie uvedených ťažkostí. Medzi vhodné jednotkové podávacie formy je možné zaradiť perorálne formy, ako sú napríklad tablety, ktoré môžu byť rozdeliteľné, želatínové kapsuly, prášky, granuly a roztoky alebo suspenzie, ktoré je možné brať perorálne, ďalej je možné uviesť sublinguálne a bukalne formy podávania týchto prostriedkov, subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne formy podávania, miestne aplikácie a rektálne formy podávania.

V prípade, keď sú pevné prostriedky pripravené vo forme tabliet, potom je možné hlavnú účinnú zložku zmiešavať s farmaceuticky prijateľným vehikulom, ako je napríklad želatína, škrob, laktóza, stearát horečnatý, mastec, arabská guma a podobné ďalšie látky. Tieto tablety je možné vybaviť povlakom sacharózy alebo inej vhodnej látky alebo je možné tieto formy spracovať tak, aby mali predĺženú alebo oneskorenú účinnosť, a tak aby sa uvoľňovalo vopred určené množstvo účinnej látky kontinuálnym spôsobom.

Prípravky vo forme želatínových kapsúl sa získajú zmiešaním účinnej látky s riedidlom a takto získaná zmes sa potom nalieva do mäkkých alebo tvrdých želatínových kapsúl.

Prípravky vo forme sirupu alebo elixíru môžu obsahovať účinnú látku v kombinácii so sladidlom, ktorým je vo výhodnom uskutočnení nekalorické činidlo, ďalej môže byť obsiahnutý metylparabén a propylparabén ako antiseptikum, aromatizačné činidlo a vhodné farbivé činidlo.

Granuly alebo prášky dispergovateľné vo vode môžu obsahovať účinnú aktívnu látku zmiešanú s dispergačnými látkami alebo so zmáčacími činidlami alebo so suspenďačnými činidlami, ako je napríklad polyvinylpyrolidón, a tak tiež aj so sladidlami alebo s látkami na úpravu chuti.

Rektálne podávanie sa uskutočňuje čapíkmi, ktoré sa pripravujú vo forme s vhodnými spojivovými látkami, ktoré sa pri aplikácii tavia pri rektálnej teplote, pričom ako príklad týchto látok je možné uviesť kakaové maslo alebo polyetylén glykoly.

Parenterálne podávanie sa uskutočňuje s použitím vhodných vodných suspenzií, slaných roztokov alebo sterilných roztokov, prípadne roztokov pre injekcie, ktoré obsahujú farmakologicky kompatibilné dispergačné a/alebo zmáčacie činidlá, ako je napríklad propylén glykol alebo butylén glykol.

Účinnú látku je možné taktiež formulovať do formy mikrokapsúl s jednou alebo viacerými nosičovými látkami alebo v prípade potreby s aditívami.

V prípade farmaceutických prostriedkov podľa predmetného vynálezu môže byť aktívna látka rovnako vo forme inklúzneho komplexu v cyklodextrínoch alebo v ich éteroch alebo esteroch.

Príklady uskutočnenia vynálezu

4-Aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridíny podľa predmetného vynálezu, ktoré majú neurotrofické a neuroprotektívne účinky a postup ich prípravy budú v ďalšom bližšie ilustrované pomocou konkrétnych príkladov uskutočnenia, ktoré sú však iba ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah predmetného vynálezu.

Príprava 1

Postup prípravy 2-trifluórmetylbenzénbórovej kyseliny

Podľa tohto uskutočnenia bolo 1,36 ml (čo je 0,01 mmólu) 2-bromtrifluórmetylbenzénu a 10 ml bezvodého etyléru zmiešané pod atmosférou argónu. Takto získaná zmes bola potom ochladená na teplotu 0 °C, načo sa pridalo 7 ml butyllitia (1,6 M roztok v hexáne) a táto reakčná zmes bola potom nechaná pri teplote 0 °C počas 2 hodín. V ďalšom postupe bola táto zmes prevedená do roztoku obsahujúceho 3 ml triizopropylboritanu (čo je 0,0125 mólu) v 15 ml bezvodého THF a potom bolo pridaných 15 ml bezvodého THF s teplotou -78 °C pod atmosférou argónu.

Takto získaná reakčná zmes bola potom nechaná stáť pri teplote -78 °C počas 3 hodiny a potom pri teplote miestnosti počas cez noc. V ďalšom postupe bola táto zmes naliata do 1 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a extrahovaná etylérom, načo bola organická fáza usušená s pomocou síranu sodného a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku.

Týmto spôsobom vznikol zvyšok, ktorý bol spracovaný hexánom a vytvorená zrazenina bola odfiltrovaná, pričom týmto spôsobom sa získalo 0,7 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

Teplota topenia: 140 – 143 °C.

Príprava 2

Postup prípravy 3-chlórbenzénbórovej kyseliny

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa prípravy 1, ale s tým rozdielom, že sa použil 3-brombenzén namiesto 2-bromtrifluórmetylbenzénu.

Teplota topenia: 176 – 178 °C.

Príprava 3

Postup prípravy (2-chlór-4-metoxifynyl)octovej kyseliny

(3i) Postup prípravy 2-chlór-4-metoxyacetofenónu

Podľa tohto postupu bolo použitých 14,3 g (čo je 0,11 mólu) 3-chlóranizolu, pričom tento podiel bol pridaný pri teplote 0 °C do zmesi obsahujúcej 9,3 ml (čo je 0,13 mólu) acetylchloridu a 350 ml metylénchloridu. Takto získaná reakčná zmes bola premiešavaná počas 1 hodinu, reakčná zmes bola udržiavaná pri teplote 0 °C a potom bolo pridaných 24 g (čo je 0,18 mólu) chloridu hlinitého, načo bola potom reakcia nechaná prebiehať počas 2 hodín. V ďalšom postupe bolo potom pridaných 20 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 20 ml vody. Týmto spôsobom sa vytvorili dve fázy, ktoré boli oddelené, organická fáza bola premytá vodou, usušená síranom sodným a sfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Surový produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 8/2 a týmto spôsobom sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

(3ii) Postup prípravy 4-(2-chlór-4-metoxybenzyltiokarbonyl)morfolínu

Pri tomto postupe bola zmes obsahujúca 5,52 g (čo je 0,03 mólu) produktu pripraveného podľa predchádzajúceho stupňa, 7,1 ml morfolínu a 1,15 g síry zahrievaná pri teplote 130 °C počas 4 hodín. V ďalšom postupe bol potom pridaný 1 N roztok kyseliny chlorovodíkovej a táto zmes bola potom extrahovaná etylacetátom. Týmto spôsobom vznikli dve fázy, ktoré boli oddelené, organická fáza bola usušená pomocou síranu sodného a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Surový produkt bol spracovaný 2,5 ml etylacetátu a vzniknutá zrazenina bola sfiltrovaná, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina. Teplota topenia: 100 – 102 °C.

(3iii) Postup prípravy (2-chlór-4-metoxifynyl)octovej kyseliny

Podľa tohto postupu sa použila zmes, ktorá obsahovala 6,6 g produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 35 ml etanolu a táto zmes spoločne s roztokom obsahujúcim 3 g hydroxidu sodného v 55 ml vody bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 8 hodín. Táto reakčná zmes bola potom premytá etyléterom a vodný roztok bol okyslený 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a tento podiel bol extrahovaný etyléterom. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným a sfiltrovaná, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, a týmto opísaným spôsobom bola získaná požadovaná titulná zlúčenina. Teplota topenia: 115 – 117 °C.

Príprava 4

Postup prípravy (2-chlór-4-hydroxyfenyl)octovej kyseliny

Podľa tohto uskutočnenia bol použitý roztok, ktorý obsahoval 1,6 g (čo je 8 mmólov) (2-chlór-4-metoxifynyl)octovej kyseliny, ktorá bola pripravená postupom podľa prípravy 3, v 13 ml bromovodíkovej kyseliny (vo forme 48 %-ného vodného roztoku) a táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu počas dve hodiny. Po ochladení bol prídavaný hydroxid amónny tak dlho, kým hodnota pH nebola bázičná, pričom takto vzniknutá reakčná zmes bola potom extrahovaná metylénchloridom. Použitá voda bola odparená z vodnej fázy a zvyšok bol premytý niekoľkokrát etanolom, čím sa získala titulná zlúčenina.

Príklad 1

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-(3-trifluór-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(1a) Postup prípravy etylesteru kyseliny 2-(4-izobutylfenyl)propiónovej

Podľa tohto uskutočnenia bola plynná kyselina chlorovodíková prebublávaná počas jednu hodinu roztokom, ktorý obsahoval 50 g (čo je 0,242 mólu) 2-(4-izobutylfenyl)propiónovej kyseliny v 700 ml absolútneho etanolu, pričom takto získaná reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas dve hodiny. Použitie rozpúšťadlo bolo potom odparené a získaný zvyšok bol premiestnený do etylacetátu. Táto zmes bola potom premývaná vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, načo bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

(1b) Postup prípravy 2-(4-izobutylfenyl)propylalkoholu

Podľa tohto postupu bol použitý roztok, ktorý obsahoval 59 g (čo je 0,25 mólu) zlúčeniny získanej postupom podľa predchádzajúceho stupňa v 450 ml etyléteru, pričom tento roztok bol prídavaný pod atmosférou dusíka do suspenzie obsahujúcej 9,55 g lítiumaluminiumhydridu v 50 ml etyléteru, za súčasného udržiavania teploty na 20 °C. Takto získaná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 2 hodiny, načo bol pridaný roztok obsahujúci 60 ml 95 %-ného etanolu a 60 ml vody, čo bolo vykonané za extrémnej opatrnosti kvôli rozštiepeniu nezreagovaného hydridu. Takto vzniknuté soli boli sfiltrované a filtrát bol odparený za zníženého tlaku, čím sa pripravila požadovaná titulná zlúčenina.

(1c) Postup prípravy 2-(4-izobutylfenyl)propylmetánsulfonátu

Pri tomto postupe sa použila reakčná zmes obsahujúca 15,5 g (čo predstavuje 0,08 mólu) zlúčeniny pripravené postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 100 ml metylénchloridu a 24,2 g (čo je 0,1774 mólu) trietylaminu, pričom táto zmes bola ochladená na teplotu pohybujúcu sa v rozmedzí od 0 do 5 °C, načo bol pridaný roztok obsahujúci 12,9 g (čo je 0,1774 mólu) mezylochloridu v 10 ml metylénchloridu. Takto pripravená reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 5 hodín. Získaný roztok bol potom premytý 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, potom vodou a vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom znovu vodou. Organická fáza bola potom usušená s použitím síranu sodného a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

(1d) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-(3-trifluór-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto postupu bola použitá zmes obsahujúca 2,63 g (čo je 0,01 mólu) 4-(3-trifluór-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 4,2 ml (čo predstavuje 0,03 mólu) trietylaminu a 4 g (čo je 0,01 mólu) 2-(4-izobutylfenyl)-1-(metylsulfonyloxy)propánu v 40 ml izopropanolu, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas cez noc. Použitie rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku a zvyšok bol prečistený chromatografickým spôsobom v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 8/2. Hydrochlorid výslednej olejovej látky bol pripravený s použitím roztoku

kyseliny chlorovodíkovej v etyléteri. Takto získaná zrazenina bola sfiltrovaná a potom vykryštalizovaná z acetónu. Teplota topenia: 190 – 192 °C.

Príklad 2

Postup prípravy hydrochloridu 1-[(2S)-2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(2a) Postup prípravy 1-[(2S)-2-(4-izobutylfenyl)-propionyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Podľa tohto postupu sa použilo 2,06 g (čo je 0,01 mólu) (2S)-2-(4-izobutylfenyl)propiónovej kyseliny, 35 ml metylénchloridu, 2,09 g (čo je 0,015 mólu) trietylaminu, 2,45 g (čo je 0,01 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-4-piperidínu a 4,42 g (čo je 0,01 mólu) BOP, pričom tieto jednotlivé zložky boli zmiešané a získaná reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote miestnosti počas 1,5 hodiny. V ďalšom postupe bol pridaný etylacetát a získaná reakčná zmes bola premytá vodou, potom 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, potom opäť vodou, 1 N roztokom hydroxidu sodného a nakoniec opäť vodou. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Výsledný surový olej bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne na silikagéli, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes etylacetátu a cyklohexánu v pomere 9/1. Týmto opísaným spôsobom sa získal požadovaný titulózný produkt, ktorý bol potom oddelený.

Výťažok: 3,3 g

Teplota topenia: 123 – 125 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -66,7^\circ$ (c = 1 %, MeOH).

(2b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[(2S)-2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Podľa tohto postupu boli použité 3 g (čo predstavuje 0,0069 mólu) produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa v 30 ml tetrahydrofuránu, pričom tento podiel bol zahrievaný až k teplote varu pod spätným chladičom, načo bolo pridaných 2,09 ml (čo je 0,02 mólu) zmesi bóranu a dimetylsulfidu v 20 ml tetrahydrofuránu. Takto pripravená reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 4 hodín, načo bol takto získaný roztok ochladený na teplotu v rozmedzí od 10 do 15 °C a potom bolo opatrným spôsobom po kvapkách pridaných 15 ml metanolu. Takto získaná reakčná zmes bola potom premiešavaná počas 15 minút pri teplote miestnosti a potom počas 30 minút pri teplote varu pod spätným chladičom. Použité rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku a zvyšok bol potom spracovaný zriedeným vodným roztokom amoniaku. Takto získaná reakčná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom, organická fáza bola premytá vodou a usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, pričom týmto spôsobom sa získali 3,0 g surového oleja. Hydrochlorid bol potom pripravený spracovaním s nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole a týmto uvedeným spôsobom sa získala požadovaná titulózná zlúčenina.

Teplota topenia: 250 – 252 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +35,01^\circ$ (c = 1 %, MeOH)

(2c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[(2S)-2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri tomto postupe bolo použité 1,3 g (čo je 0,0023 mólu) produktu pripraveného podľa predchádzajúceho stupňa, ktorý bol rozpustený v 10 ml kyseliny octovej, načo sa pri-

dali 3 ml 96 %-nej kyseliny sírovej a táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote 110 °C počas 2 hodín. V ďalšom postupe bola táto reakčná zmes naliata do zmesi vody a ľadu, potom bol pridaný koncentrovaný roztok hydroxidu sodného a výsledná zmes bola potom extrahovaná etyléterom. Organická fáza bola premytá vodou a usušená síranom sodným, načo bolo použité rozpúšťadlo odstránené za zníženého tlaku a týmto uvedeným spôsobom sa získalo 1,25 g surového oleja. Hydrochlorid bol pripravený spracovaním tohto produktu nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole, čím sa získala požadovaná titulózná zlúčenina, ktorá bola vykryštalizovaná z acetónu.

Teplota topenia: 223 – 225 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +46,8^\circ$ (c = 1 %, MeOH)

Príklad 3

Postup prípravy hydrochloridu 1-[(2R)-2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(3a) Postup prípravy 1-[(2R)-2-(4-izobutylfenyl)-propionyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Táto titulózná zlúčenina bola získaná s použitím rovnakého postupu, ako je postup podľa príkladu (2a), ale s tým rozdielom, že sa použila (2R)-2-(4-izobutylfenyl)-propiónová kyselina.

Teplota topenia: 122 – 124 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +68,7^\circ$ (c = 1 %, MeOH)

(3b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[(2R)-2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola získaná rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (2b), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina podľa stupňa (3a).

Teplota topenia: 257 – 260 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -37,2^\circ$ (c = 1 %, MeOH)

(3c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[(2R)-2-(4-izobutylfenyl)-propyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (2c), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina podľa stupňa (3b).

Teplota topenia: 224 – 226 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -45,6^\circ$ (c = 1 %, MeOH)

Príklad 4

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izobutylfenyl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(4a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4-izobutylfenyl)etánu

Podľa tohto postupu bola použitá zmes, ktorá obsahovala 5 g (čo je 0,0373 mólu) izobutylbenzénu, 67 ml metylénchloridu a 9,86 g (čo predstavuje 0,0489 mólu) brómacetyl bromidu, pričom táto zmes bola ochladená na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C, načo sa pridalo 5,75 g (čo je 0,0431 mólu) chloridu hlinitého. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote v rozmedzí od 0 do 5 °C počas jednej hodiny a potom bola nechána stáť pri teplote miestnosti počas cez noc. V ďalšom postupe bol tento podiel naliaty do zmesi vody a ľadu a potom bol extrahovaný metylénchloridom, pričom získaná organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. V ďalšom postupe bolo 4,6 g (čo je 0,018 mólu) výsledného oleja zmiešané s 9,7 ml (čo je 0,123 mólu) tri-

fluóroctovej kyseliny a 12,7 ml (čo zodpovedá 0,0792 mólu) trietylsilánu a takto pripravená reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 80 °C počas 4 hodín. K tejto reakčnej zmesi bol potom pridávaný nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, kým hodnota pH nedosiahla bázičnú hodnotu, načo bola táto reakčná zmes extrahovaná etyléterom, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný výsledný surový olej bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo sa použil cyklohexán a týmto spôsobom sa získala požadovaná titulná zlúčenina. Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán): $R_f = 0,5$.

(4b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izobutylfenyl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca 2,5 g (čo predstavuje 0,0095 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 50 ml butanolu, 3,94 g (čo zodpovedá 0,0285 mólu) bezvodého uhlíčitanu draselného vo forme odštiepkov a 2,3 g (čo je 0,0095 mólu) produktu získaného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, pričom táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 8 hodín. Použité rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný etylacetátom, takto získaná zmes bola premytá vodou a potom usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Hydrochloridová soľ výsledného oleja bola potom pripravená spracovaním tohto surového produktu nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole a týmto uvedeným postupom bolo pripravených 2,4 g požadovanej titulnej zlúčeniny, ktorá bola potom vykryštalizovaná z izopropanolu. Teplota topenia: 242 – 246 °C. Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán/etylacetát): $R_f = 0,6$.

Príklad 5

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-terc.-butylfenyl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(5a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4-terc.-butylfenyl)etánu

Požadovaná titulná zlúčenina bola podľa tohto uskutočnenia získaná rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (4a), ale s tým rozdielom, že sa použil terc.-

-butylbenzén namiesto izobutylbenzénu.

Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán/etylacetát): $R_f = 0,6$.

(5b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-terc.-butylfenyl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Požadovaná titulná zlúčenina bola podľa tohto uskutočnenia získaná rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (4b), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina podľa stupňa (5a).

Teplota topenia: 261 – 265 °C.

Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán/etylacetát): $R_f = 0,7$.

Príklad 6

Postup prípravy oxalátu 1-[2-(4-izobutylfenyl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(6a) Postup prípravy 2-(4-izobutylfenyl)-2-metylpropionovej kyseliny

Podľa tohto uskutočnenia bolo použitých 5 g (čo predstavuje 0,0227 mólu) etylesteru kyseliny 2-(4-izobutylfenyl)propionovej (pozri postup podľa príkladu 1a), pričom tento podiel bol rozpustený v 50 ml DMF a potom bol pridávaný po častiach 1,6 g (čo zodpovedá 0,025 mólu) hydridu sodného. Po 30 minútach bolo pridaných 3,2 ml (čo je 0,0375 mólu) metyljodidu. Takto pripravená reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 2 hodiny, načo bola naliata do zmesi vody a ľadu a extrahovaná etylacetátom, získaný extrakt bol premytý vodou a usušený pomocou síranu sodného, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. V ďalšom postupe bolo 5,7 g takto získaného výsledného oleja zmiešané s 5,7 g hydroxidu draselného, 35 ml vody a 35 ml absolútneho etanolu a takto pripravená reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Použitý etanol bol odparený za zníženého tlaku, pričom získaný zvyšok bol premytý etylacetátom, vodná fáza bola okyslená kyselinou chlorovodíkovou a extrahovaná etylacetátom, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené a týmto uvedeným spôsobom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina vo forme polopevného oleja.

(6b) Postup prípravy 1-[2-(4-izobutylfenyl)-2-metylpropionyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Podľa tohto postupu bolo použitých 2,86 g (čo znamená 0,013 mólu) kyseliny pripravenej postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 45 ml metylénchloridu, 2,7 ml (čo predstavuje 0,0195 mólu) trietylamínu, 3,18 g (čo je 0,013 mólu) 4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)piperidínu a 5,74 g (čo je 0,013 mólu) BOP, pričom tieto zložky boli premiešané a získaná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 1,5 hodiny. Použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, získaný zvyšok bol spracovaný etylacetátom, táto zmes bola premytá vodou, ďalej 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, opäť vodou, potom 1 N roztokom hydroxidu sodného a potom zase vodou, pričom organická fáza bola usušená síranom sodným a sfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo odparené, a tým sa získal zvyšok vo forme oleja. Tento olej bol potom kryštalizovaný z izopropyléteru a týmto opísaným spôsobom sa získalo 1,5 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

Teplota topenia: 158 – 160 °C.

Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán/etylacetát v pomere 7/3): $R_f = 0,4$.

(6c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izobutylfenyl)-2-metylpropyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Podľa tohto postupu bolo 2,78 g (čo predstavuje 0,00622 mólu) zlúčeniny získanej postupom podľa predchádzajúceho stupňa v 30 ml tetrahydrofuránu zahrievané pri teplote varu pod spätným chladičom, načo sa pridalo 1,9 ml (čo je 0,0186 mólu) zmesi bóran/dimetylsulfid v 20 ml tetrahydrofuránu a zahrievanie tejto zmesi pri teplote varu pod spätným chladičom sa udržiavalo počas 4 hodín. Tento roztok bol potom ochladený na teplotu v rozmedzí od 10 do 15 °C, potom sa pridalo 15 ml metanolu a táto reakčná zmes bola potom premiešavaná počas 15 minút pri teplote miestnosti a 30 minút pri teplote varu pod spätným chladičom. Použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný vodou (15 ml), k tomuto podielu bol potom pridávaný koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho až do dosiahnutia hodnoty pH v zásaditej

oblasti, získaná reakčná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom, extrakt bol premytý vodou, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, pričom týmto uvedeným spôsobom boli pripravené 3 g oleja. Tento olej bol potom vysolený spracovaním s nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole a týmto opísaným spôsobom sa pripravilo 1,4 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

Teplota topenia: 263 – 265 °C.

Chromatografia v tenkej vrstve (eluačné činidlo: cyklohexán/etylacetát v pomere 7/3): $R_f = 0,3$ (báza).

(6d) Postup prípravy oxalátu 1-[2-(4-izobutylfenyl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri vykonávaní tohto postupu bolo použitých 1,2 g (čo je 0,0025 mólu) zlúčeniny pripravenej podľa predchádzajúceho stupňa, 10 ml ľadovej kyseliny octovej a 3 ml 96 %-nej kyseliny sírovej, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Takto získaná reakčná zmes bola potom naliata do zmesi vody a ľadu, načo sa pridával roztok 20 %-ného hydroxidu sodného až do dosiahnutia hodnoty pH v zásaditej oblasti a výsledná reakčná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom, organická fáza bola premytá vodou a usušená síranom sodným, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, čím sa získal olejový produkt. Tento olej bol potom spracovaný kyselinou šťaveľovou v izopropanole, čím sa pripravila požadovaná titulná zlúčenina. Teplota topenia: 164 – 165 °C.

Príklad 7

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izopropylfenyl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(7a) Postup prípravy 1-brom-2-(4-izopropylfenyl)etánu

Podľa tohto postupu bola použitá zmes, ktorá obsahovala 4,6 g (čo je 0,030 mólu) kuménu, 50 ml metylénchloridu a 2,86 ml (čo predstavuje 0,033 mólu) bromacetyl bromidu, pričom táto zmes bola ochladená na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C, načo boli pridané 4 g (čo je 0,030 mólu) chloridu hlinitého. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote v rozmedzí od 0 do 5 °C počas jednej hodiny a potom bola premiešavaná pri teplote miestnosti počas 4 hodín. V ďalšom postupe bol tento podiel naliaty do zmesi vody a ľadu a potom bol extrahovaný metylénchloridom, pričom získaná organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. V ďalšom postupe bolo 8,5 g výsledného oleja zmiešané s 19 ml (čo je 0,246 mólu) trifluóroctovej kyseliny a 24,6 ml (čo zodpovedá 0,154 mólu) trietylsilánu a takto pripravená reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 80 °C počas 4 hodiny. K tejto reakčnej zmesi bol potom pridávaný nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, kým hodnota pH nedosiahla bázickú hodnotu, načo bola táto reakčná zmes extrahovaná etylacetátom, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, pričom týmto opísaným postupom bolo pripravených 10 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

(7b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izopropylfenyl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca 3,7 g (čo predstavuje 0,014 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 74 ml butanolu, 4,8 g (čo

zodpovedá 0,035 mólu) bezvodého uhličitanu draselného vo forme odštiepkov a 4 g (čo je 0,018 mólu) produktu získaného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, pričom táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Použité rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný etylacetátom, takto získaná zmes bola premytá vodou a potom usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Hydrochloridová soľ výsledného oleja bola potom pripravená spracovaním tohto surového produktu nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole a týmto uvedeným postupom boli pripravené 2 g požadovanej titulnej zlúčeniny, ktorá bola potom vykryštalizovaná z izopropanolu. Teplota topenia: 262 – 263 °C.

Chromatografia v tenkej vrstve (eluačné činidlo: cyklohexán/etylacetát): $R_f = 0,7$.

Príklad 8

Postup prípravy 1-[2-(3'-chlór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(8a) Postup prípravy 1-brom-2-(3'-chlór-bifenyl-4-yl)etánu

Podľa tohto postupu bola použitá zmes, ktorá obsahovala 5 g (čo je 0,026 mólu) 3-chlór-bifenylu, 50 ml metylénchloridu a 6,95 g (čo predstavuje 0,034 mólu) bromacetyl bromidu, pričom táto zmes bola ochladená na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C, načo boli pridané 4 g (čo je 0,030 mólu) chloridu hlinitého. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas štyroch hodín. V ďalšom postupe bol tento podiel naliaty do zmesi vody a ľadu a potom bol extrahovaný metylénchloridom, pričom získaná organická fáza bola premytá 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, tento podiel bol potom usušený síranom sodným a odparený za zníženého tlaku. V ďalšom postupe bolo 7 g výsledného oleja zmiešané s 12,1 ml (čo je 0,156 mólu) trifluóroctovej kyseliny a 15,8 ml (čo zodpovedá 0,0986 mólu) trietylsilánu a takto pripravená reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 80 °C počas 4 hodiny. K tejto reakčnej zmesi bol potom pridávaný nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, kým hodnota pH nedosiahla bázickú hodnotu, načo bola táto reakčná zmes extrahovaná etyléterom, organická fáza bola premytá hydrogenuhličitanom sodným a usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

(8b) Postup prípravy 1-[2-(3'-chlór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca 2,63 g (čo predstavuje 0,010 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 80 ml butanolu, 3,5 g (čo zodpovedá 0,025 mólu) bezvodého uhličitanu draselného vo forme odštiepkov a 2,63 g produktu získaného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, pričom táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Získané soli boli sfiltrované a použité rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný etylacetátom, takto získaná zmes bola premytá vodou a potom usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Surový produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes etylacetátu a cyklohexánu v pomere 3/7. Pri tomto postupe boli získané 2 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

Teplota topenia: 85 – 87 °C.

$R_f = 0,5$.

Príklad 9

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2'-chlór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(9a) Postup prípravy 1-bróm-2-(2'-chlór-bifenyl-4-yl)-etánu

Podľa tohto postupu bolo pripravených 8 g požadovanej titulnej zlúčeniny, pričom postup prípravy tejto látky bol vykonávaný rovnakým spôsobom ako v príklade (8a) s tým rozdielom, že sa použilo 5 g 2-chlór-bifenylu namiesto 3-chlór-bifenylu.

(9b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2'-chlór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto postupu bol 1-[2-(2'-chlór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu pripravený rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (8b), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina podľa stupňa (9a). Táto zlúčenina bola potom prečistená chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes etylacetátu a cyklohexánu v pomere 2/8, $R_f = 0,5$. Hydrochloridová soľ bola pripravená spracovaním tohto produktu nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole. Výsledný produkt bol vykryštalizovaný z izopropanolu, pričom týmto spôsobom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina.

Výťažok: 5 g.

Teplota topenia: 227 – 230 °C.

Príklad 10

Postup prípravy 1-[2-(4'-chlór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(10a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4'-chlór-bifenyl-4-yl)-etánu

Táto titulná zlúčenina bola podľa tohto uskutočnenia získaná rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (8a), ale s tým rozdielom, že sa použilo 5 g 4-chlór-bifenylu namiesto 3-chlór-bifenylu.

(10b) Postup prípravy 1-[2-(4'-chlór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto titulná zlúčenina bola v surovom stave pripravená rovnakým spôsobom, ako je uvedené v postupe podľa príkladu (8b), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina podľa stupňa (10a). Táto zlúčenina bola potom prečistená chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes etylacetátu a cyklohexánu v pomere 2/8, $R_f = 0,5$. Podľa tohto postupu boli pripravené 4 g požadovanej titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky, ktorá bola potom kryštalizovaná z etylacetátu.

Teplota topenia: 146 – 148 °C.

Príklad 11

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4'-fluór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(11a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4'-fluór-bifenyl-4-yl)-etánu

Táto titulná zlúčenina bola podľa tohto uskutočnenia získaná rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (8a), však s tým rozdielom, že sa použil 4-fluór-bifenyl namiesto 3-chlór-bifenylu.

(11b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4'-fluór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bol surový 1-[2-(4'-fluór-bifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridín pripravený rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (8b), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina podľa stupňa (11a). Hydrochloridová soľ bola pripravená pomocou nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole. Týmto spôsobom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina, ktorá bola vykryštalizovaná z izopropanolu.

Teplota topenia: 257 – 259 °C.

Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán/etylacetát = 1/1): $R_f = 0,5$.

Príklad 12

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-trifluórmetylbifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola získaná rovnakým postupom, ako je postup podľa príkladu 8, ale s tým rozdielom, že sa vychádzalo z 3-trifluórmetylbifenylu namiesto 3-chlór-bifenylu.

Teplota topenia: 229 – 233 °C.

Príklad 13

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-cyklohexylfeny)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(13a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4-cyklohexylfeny)-etánu

Podľa tohto uskutočnenia bolo pripravených 5,56 g požadovanej titulnej zlúčeniny, pričom sa postupovalo rovnakým spôsobom ako v príklade (8a), ale s tým rozdielom, že sa použilo 10 g cyklohexylbenzénu namiesto 3-chlór-bifenylu.

(13b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-cyklohexylfeny)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bol surový 1-[2-(4-cyklohexylfeny)-etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridín získaný rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (8b), ale s tým rozdielom, že bola použitá zlúčenina podľa stupňa (13a). Táto zlúčenina bola potom prečistená chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1. Hydrochloridová soľ bola pripravená spracovaním tohto produktu nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole, pričom týmto uvedeným spôsobom bolo pripravených 2,55 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

Teplota topenia: 255 – 260 °C.

Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán/etylacetát = 7/3): $R_f = 0,5$.

Príklad 14

Postup prípravy oxalátu 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-etyl]-4-(4-fluór-feny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto postupu bola použitá zmes obsahujúca 1 g (čo je 0,0047 móli) 4-(4-fluór-feny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 20 ml butanolu, 1,6 g (čo predstavuje 0,012 mólu) bezvodého uhličitanu draselného vo forme odšepkov a 1,2 g 1-bróm-2-(bifenyl-4-yl)-etánu, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Potom boli odfiltrované vzniknuté soli,

použitie rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, zvyšok bola spracovaný etylacetátom, reakčná zmes bola premytá vodou a usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Oxalátová soľ takto vzniknutého oleja bola pripravená spracovaním tohto produktu kyselinou šťaveľovou v acetóne. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná titulná zlúčenina, ktorá bola vykryštalizovaná z etanolu.

Teplota topenia: 211 – 215 °C.

Chromatografia v tenkej vrstve (eluačné činidlo: etylacetát/cyklohexán = 1/1): $R_f = 0,6$.

Príklad 15

Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(15a) Postup prípravy etylesteru kyseliny bifenyl-4-yl-octovej

Podľa tohto uskutočnenia bolo 45 g bifenyl-4-yl-octovej kyseliny (čo predstavuje 0,212 mólu) rozpustené v 650 ml absolútneho etanolu. Týmto roztokom bola potom prebublávaná kyselina chlorovodíková počas 1 hodinu a získaný roztok bol potom zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Použitý etanol bol potom odparený, zvyšok bol spracovaný etylacetátom a takto získaná reakčná zmes bola potom premytá vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a potom vodou. Organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

Výťažok: 40 g.

(15b) Postup prípravy α,α -dimetylbifenyl-4-yl-octovej kyseliny

Podľa tohto postupu bolo použitých 10,8 g (čo predstavuje 0,0449 mólu) produktu pripraveného podľa predchádzajúceho stupňa, pričom tento podiel bol rozpustený v 100 ml dimetylformamidu. Táto reakčná zmes bola potom ochladená na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C, načo bolo pridaných 5,04 g 55 %-ného hydridu sodného vo forme malých prídavkov. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 30 minút. V ďalšom postupe bola táto zmes znova ochladená na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C, načo sa pridalo po kvapkách 7,9 ml metyljodidu a táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 3 hodín. Potom bol tento podiel naliaty do zmesi vody a ľadu a extrahovaný etylacetátom pričom extrakt bol premytý vodou, organická fáza bola usušená síranom sodným a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Výsledný produkt vo forme oleja bol potom rozpustený v roztoku obsahujúcom 12 g hydroxidu sodného v 70 ml vody a 70 ml 95 %-ného etanolu. Toto reakčné médium bolo potom zahrievané pri teplote varu pod spätným chladičom počas 2 hodiny, načo bol etanol odparený za zníženého tlaku a vodná fáza bola premytá etylacetátom. Vodný roztok bol okyslený koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná, pričom týmto opísaným postupom bolo pripravených 8,2 g požadovanej titulnej zlúčeniny, ktorá bola prekryštalizovaná z 500 ml 50 %-ného etanolu.

Teplota topenia: 152 – 157 °C.

(15c) Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-metylpropionyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto stupňa bolo použitých 3,6 g (čo zodpovedá 0,015 mólu) produktu získané-

ho postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 60 ml metylénchloridu, 6,3 ml (čo je 0,045 mólu) trietylaminu, 4,2 g (čo je 0,015 mólu) hydrochloridu 4-(3-trifluórmetylfenyl)-4-piperidinolu a 6,6 g (čo je 0,015 mólu) BOP, pričom tieto zložky boli premiešané a takto získaná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 1,5 hodiny. Použitie rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný etylacetátom a táto zmes bola potom premytá vodou, potom 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, potom znova vodou, ďalej 1 N roztokom hydroxidu sodného a opäť vodou. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, čím bol získaný produkt vo forme oleja, ktorý bol potom spracovaný etylacetátom. Do tohto roztoku bol potom pridaný silikagél a získaná zmes bola potom premiešavaná počas 15 minút. V ďalšom postupe bola táto zmes sfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, pričom týmto spôsobom sa pripravilo 6,3 g titulnej zlúčeniny.

(15d) Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-metylpropyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Podľa tohto uskutočnenia bol použitý produkt z predchádzajúceho stupňa, ktorý bol rozpustený v 70 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Takto získaný roztok bol potom zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom, načo bol pomalým spôsobom a po kvapkách pridávaný roztok obsahujúci 3,7 ml (čo je 0,039 mólu) zmesi bóran/dimetylsulfid v 45 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 4 hodiny a potom bola ochladená na teplotu v rozmedzí od 10 do 15 °C, načo bolo opatrným spôsobom pridaných 15 ml metanolu. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná počas 15 minút pri teplote miestnosti a potom počas 30 minút pri teplote varu pod spätným chladičom, použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný 15 ml vody, načo bol pridávaný hydroxid amónny, kým hodnota pH nebola v alkalicknej oblasti a takto získaná reakčná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá vodou a usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, pričom týmto opísaným spôsobom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina, ktorá bola vykryštalizovaná z 50 ml metanolu.

Teplota topenia: 270 – 272 °C.

(15e) Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bolo použitých 1,7 g (čo predstavuje 0,0035 mólu) produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, ďalej 14,6 ml ľadovej kyseliny octovej a 4,4 ml 96 %-nej kyseliny sírovej, pričom jednotlivé zložky boli zmiešané. Táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas dve hodiny, načo bola naliata do zmesi vody a ľadu. V ďalšom postupe bol pridávaný hydroxid sodný tak dlho, kým hodnota pH nebola v alkalickej oblasti, načo bola takto získaná reakčná zmes extrahovaná etylacetátom, získaný extrakt bol usušený síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Hydrochlorid bol pripravený spracovaním tohto produktu nasýteným roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole.

Teplota topenia: 238 – 240 °C.

Príklad 16

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-fenoxyfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(16a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4-fenoxyfenyl)etánu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca 3,31 g (čo predstavuje 0,038 mólu) brómacetyl bromidu, 50 ml metylénchloridu a 5 g (čo je 0,029 mólu) difenyléteru, pričom táto reakčná zmes bola ochladená na teplotu v rozsahu od 0 do 5 °C a potom bolo pridaných 4,42 ml (čo je 0,033 mólu) chloridu hlinitého. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 4 hodín. V ďalšom postupe bola táto zmes naliata do zmesi vody a ľadu, pričom sa oddelili dve fázy a organická fáza bola premytá 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a vodou. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným, pričom použité rozpúšťadlo bolo potom odstránené za zníženého tlaku. Zvyšok bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, kde ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7/3. Ďalej bola oddelená frakcia média obsahujúca 3,2 g 2-(4-fenoxyfenyl)acetyl bromidu. Výsledný olej bol potom premiešaný s 5,9 ml (čo predstavuje 0,077 mólu) trifluóroctovej kyseliny a 7,7 ml (čo predstavuje 0,048 mólu) trietylsilánu. Táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote 80 °C počas 4 hodiny a získaný zvyšok bol potom spracovaný zmesou etyléteru a hydrogenuhličitanu sodného. Vzniknuté dve fázy boli oddelené, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, pričom týmto spôsobom sa získala požadovaná titulózná zlúčenina.

Výťažok: 7 g.

(16b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-fenoxyfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca 2,63 g (čo predstavuje 0,010 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 80 ml butanolu, 3,5 g (čo zodpovedá 0,025 mólu) bezvodého uhličitanu draselného vo forme odšepkov a 3,05 g (čo je 0,011 mólu) produktu získaného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, pričom táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Získané soli boli sfiltrované a použité rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný etylacetátom, takto získaná zmes bola premytá vodou a potom usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Surový produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes etylacetátu a cyklohexánu v pomere 3/7. V ďalšej fáze bol oddelený produkt ($R_f = 0,5$). Hydrochloridová soľ bola pripravená z nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole.

Teplota topenia: 196 – 198 °C.

Príklad 17

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-benzylfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(17a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4-benzylfenyl)etánu

Podľa tohto postupu bola použitá zmes obsahujúca 2,7 g (čo je 0,030 mólu) brómacetyl bromidu, 54 ml metylénchloridu a 4 g (čo je 0,0238 mólu) difenylmetánu, pričom táto reakčná zmes bola ochladená na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C, načo bolo pridaných 3,7 ml (čo je 0,0274 mólu) chloridu hlinitého. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 4 hodín. V ďalšom postupe bola táto zmes naliata do zmesi vody a ľadu, pričom sa vydělili dve fázy, ktoré boli oddelené. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným a použité

rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný zvyšok bol potom spracovaný izopropyléterom, zmes bola premiešaná a vytvorená zrazenina bola odfiltrovaná. Týmto spôsobom bolo oddelených 4,5 g 2-(4-benzylfenyl)acetyl bromidu. Takto získaný výsledný produkt bol potom premiešaný s 8 ml trifluóroctovej kyseliny a 4,57 ml (čo je 0,048 mólu) trietylsilánu. Táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote 80 °C počas 4 hodín, pričom zvyšok bol spracovaný zmesou etyléteru a hydrogenuhličitanu sodného. Týmto spôsobom vznikli dve fázy, ktoré boli oddelené, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, pričom týmto spôsobom bolo získaných 6,5 g požadovanej titulnej zlúčeniny, ktorá bola prečistená chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1. Oddelená bola prvá eluovaná frakcia, ktorá zodpovedala požadovanej titulnej zlúčenine.

(17b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-benzylfenyl)-2-etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca 2,6 g (čo predstavuje 0,0098 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 80 ml butanolu, 3,4 g (čo zodpovedá 0,0246 mólu) bezvodého uhličitanu draselného vo forme odšepkov a 3 g produktu získaného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, pričom táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Získané soli boli sfiltrované a použité rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku, zvyšok bol spracovaný etylacetátom, takto získaná zmes bola premytá vodou a potom usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Surový produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes etylacetátu a cyklohexánu v pomere 3/7. Týmto postupom boli oddelené 2 g produktu vo forme bázy. Hydrochloridová soľ bola pripravená z nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole, čím sa získala požadovaná titulózná zlúčenina, ktorá bola vykryštalizovaná z acetónu.

Teplota topenia: 169 – 172 °C.

Príklad 18

Postup prípravy oxalátu 1-[2-(4-n-butylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(18a) Postup prípravy 1-bróm-2-(4-n-butylfenyl)etánu

Podľa tohto postupu bolo pripravených 2,5 g požadovanej titulnej zlúčeniny rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (8a), ale s tým rozdielom, že bolo použitých 4,7 ml (čo je 0,030 mólu) n-butylbenzénu namiesto 3-chlórbifenyly.

Chromatografia v tenkej vrstve (elučné činidlo: cyklohexán): $R_f = 0,4$.

(18b) Postup prípravy oxalátu 1-[2-(4-n-butylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto uskutočnenia bol surový 1-[2-(4-n-butylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín získaný rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (8b), ale s tým rozdielom, že bola použitá zlúčenina pripravená postupom podľa stupňa (18a). Takto získaný produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes etylacetátu a cyklohexánu v pomere 1/1. Oxalátová soľ bola pripravená s použitím kyseliny šťave-

fovej v acetóne. Výsledný produkt bol vykryštalizovaný z izopropanolu, čím bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina.

Výťažok: 1,18 g.

Teplota topenia: 162 – 165 °C.

Príklad 19

Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu a jeho hydrochloridu

(19a) Postup prípravy etylesteru kyseliny bifeny-4-yl-octovej

Požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená postupom rovnakým ako v príklade (1a), pričom sa použila kyselina bifeny-4-yloctová namiesto kyseliny 2-(4-izobutylfenyl)-propiónovej.

(19b) Postup prípravy bifeny-4-yletylalkoholu

Požadovaná titulná zlúčenina bola podľa tohto uskutočnenia získaná rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (1b), s tým rozdielom, že sa použil produkt pripravený postupom podľa stupňa (19a).

Teplota topenia: 75 – 80 °C.

(19c) Postup prípravy 2-(bifenyl-4-yl)etylmetánsulfonátu

Táto titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup opísaný v príklade (1c), pričom bol použitý produkt pripravený postupom podľa stupňa (19c).

Teplota topenia: 75 – 77 °C.

(19d) Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu a jeho hydrochloridu

Podľa tohto postupu bola použitá zmes obsahujúca 8,3 g (čo je 0,03 mólu) produktu získaného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 100 ml izopropanolu, 12,8 ml (čo je 0,0915 mólu) trietylaminu a 7,91 g (čo je 0,03 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 8 hodín. Použitie rozpúšťadla bolo potom odparené za zníženého tlaku a zvyšok bol spracovaný 70 ml etylacetátu. Táto reakčná zmes bola potom premytá dvakrát vodou a usušená pomocou síranu sodného, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a týmto spôsobom bol získaný 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, ktorý bol vykryštalizovaný z 30 ml izopropanolu.

Teplota topenia: 114 – 116 °C.

Hydrochloridová soľ bola potom pripravená s použitím nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina, ktorá bola podrobená ďalšej kryštalizácii z 95 %-ného etanolu.

Teplota topenia: 262 – 263 °C.

Príklad 20

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-n-butoxyfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(20a) Postup prípravy 1-[2-(4-hydroxyfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu a hydrochloridu tejto zlúčeniny

Podľa tohto postupu bola použitá reakčná zmes, ktorá obsahovala 5,6 g (čo je 0,0211 mólu) 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, 7,3 g (čo je 0,0528 mólu) uhličitanu draselného, 112 ml amylalkoholu a 3,3 g (čo je 0,0211 mólu) 4-hydroxyfenetylchloridu, pričom táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu počas 5 ho-

dín. Všetky vytvorené soli boli potom sfiltrované, použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, získaný zvyšok bol spracovaný etylacetátom, táto reakčná zmes bola premytá vodou, organická fáza bola usušená síranom sodným a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Hydrochloridová soľ bola pripravená s použitím nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole, pričom týmto spôsobom boli pripravené 3 g požadovanej titulnej zlúčeniny.

Teplota topenia: 220 – 222 °C.

(20b) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-n-butoxyfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri tomto postupe bola použitá zmes obsahujúca 1 g (čo je 0,0029 mólu) zlúčeniny pripravené postupom podľa predchádzajúceho stupňa vo forme bázeickej látky, 15 ml DMSO a 150 mg (čo je 0,0038 mólu) 60 %-ného hydridu sodného, pričom táto reakčná zmes bola potom premiešavaná počas 2 hodiny pri teplote miestnosti. V ďalšom postupe bolo pridaných 0,4 ml (čo je 0,0038 mólu) 1-brómbutánu a 150 mg (čo je 0,001 mólu) jodidu draselného a táto reakčná zmes bola potom premiešavaná počas ďalšie dve hodiny pri teplote miestnosti. Potom bola táto reakčná zmes naliata na zmes vody a ľadu a extrahovaná etylacetátom, pričom organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Hydrochloridová soľ bola pripravená s použitím nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole, pričom týmto uvedeným spôsobom bolo pripravených 500 mg titulnej zlúčeniny.

Teplota topenia: 212 – 214 °C.

Príklad 21

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-(3-etoxykarbonylpropoxy)fenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom ako je postup popísaný v príklade (20b) s tým rozdielom, že bol použitý etylester kyseliny brómmaslovej namiesto 1-brómbutánu. Týmto spôsobom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina, ktorá vykryštalizovala z izopropanolu.

Teplota topenia: 204 – 205 °C.

Elementárna analýza (v %):

Vypočítané: C 62,71 H 6,27 N 2,81

Nájdene: C 62,69 H 6,34 N 2,80

Príklad 22

Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(6-chlórpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(22a) Postup prípravy (1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)-tributylstanánu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes, ktorá obsahovala 15,85 g (čo je 0,0837 mólu) 1-benzyl-4-piperidínu v 140 ml bezvodého dimetoxyetánu a 25 g (čo je 0,0837 mólu) trisilidrazínu v 140 ml bezvodého dimetoxyetánu, pričom táto reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote miestnosti počas 3 hodín. Použitie rozpúšťadla bolo potom odparené za zníženého tlaku. Získaný zvyšok bol spracovaný 420 ml bezvodého hexánu, pričom ďalej bolo pridaných 420 ml bezvodého tetrametyletyléndiamínu. Táto reakčná zmes bola potom ochladená na teplotu 78 °C, na čo bolo pridaných po kvapkách 156 ml n-butyllítia (čo je 0,25 mólu) (1,6 M roztok v hexáne). Po asi 30 minútach sa teplota tejto reakčnej zmesi nechala stúpnuť na 0 °C a táto zmes bola potom premiešavaná počas 15 minút. V ďalšom

postupe bolo k tejto reakčnej zmesi pridaných 45 ml (čo je 0,167 mólu) tributylstanáchloridu. Po 1 hodine bola pridaná zmes vody a ľadu s extrémnou opatrnosťou. Toto reakčné médium bolo extrahované etyléterom, pričom organická fáza bola premytá vodou a usušená síranom sodným, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Týmto spôsobom bolo pripravených 70 g surového produktu, ktorý bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 95/5, a týmto uvedeným spôsobom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina vo forme oleja.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm):

0,84 (9H, m, CH_3), 1,19 – 1,58 (18H, m, CH_2 – reťazec), 2,31 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,56 (2H, s, benzylmetylén), 5,76 (1H, m'), 7,14 – 7,18 (5H, m, arom.)

* satelitické pásy: $^3\text{J}_{\text{cis}}(^1\text{H}-^{117}\text{Sn})$ a $^3\text{J}_{\text{cis}}(^1\text{H}-^{119}\text{Sn})$.

(22b) Postup prípravy 1-benzyl-4-(6-chlórpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri vykonávaní tohto postupu bolo použitých 18,5 g zlúčeniny pripravenej postupom podľa predchádzajúceho stupňa, pričom tento podiel bol rozpustený v 200 ml bezvodého dimetylformamidu pod atmosférou dusíka. Potom bolo do takto získaného roztoku pridaných 11,8 g (čo je 0,08 mólu) 2,6-dichlórpyridínu, 0,64 g ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (paládium v mocniste +2), 4,38 g (čo je 0,04 mólu) tetrametylamóniumchloridu a 2,76 g (čo je 0,02 mólu) uhličitánu draselného. Táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote 110 °C počas 6 hodín a potom bola naliata do 100 ml 5 %-ného roztoku kyseliny sírovej. Tento podiel bol potom extrahovaný etyléterom, načo bol do vodnej fázy pridávaný hydroxid amónny tak dlho, kým nebola dosiahnutá alkalická hodnota pH a takto získaná reakčná zmes bola extrahovaná etylacetátom. Jednotlivé organické fázy boli spojené a tento podiel bol usušený síranom sodným, načo bolo použité rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku. Zvyšok bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexán/etylacetát v pomere 1/1, a týmto opísaným postupom bola získaná požadovaná titulná zlúčenina.

Teplota topenia: 100 – 102 °C.

(22c) Postup prípravy hydrochloridu 4-(6-chlórpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri vykonávaní tohto postupu bol použitý roztok obsahujúci 7,0 g (čo je 0,024 mólu) zlúčeniny pripravenej postupom podľa predchádzajúceho stupňa v 110 ml dichlór-etánu, pričom tento roztok bol ochladený na teplotu v rozmedzí od 0 do 5 °C a potom bol pridaných 5,8 ml (čo je 0,054 mólu) chlóretylchlórmravčanu. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná počas 5 minút, načo sa zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom počas 1,5 hodiny. Použitie rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku, pričom takto získaný zvyšok bol spracovaný 100 ml metanolu a potom bola táto zmes zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 1 hodinu. Použitie rozpúšťadlo bolo potom odparené a získaný zvyšok bol spracovaný izopropanolom, pričom pevný podiel bol odfiltrovaný a týmto spôsobom bola získaná požadovaná titulná zlúčenina, ktorá bola potom prekryštalizovaná z 90 %-ného etanolu.

Teplota topenia: 305 – 307 °C.

(22d) Postup prípravy 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(6-chlórpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridínu

Pri tomto postupe bola použitá zmes, ktorá obsahovala 1,35 g (čo je 0,0053 mólu) 4-(2-brómetyl)bifenylu, 25 ml butanolu, 1,72 g (čo predstavuje 0,0125 mólu) bezvodého uhličitánu draselného vo forme odšepkov a 1,16 g (čo je 0,005 mólu) látky získanej postupom podľa predchádzajúceho stupňa a táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 6 hodín. Použitie rozpúšťadlo bolo potom odparené za zníženého tlaku, pričom zvyšok bol spracovaný etylacetátom, ďalej bola táto reakčná zmes premytá vodou a usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Získaný zvyšok bol potom spracovaný 30 ml izopropyléteru a takto vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná a týmto spôsobom sa získala požadovaná titulná zlúčenina, ktorá bola rekryštalizovaná z izopropanolu.

Teplota topenia: 135 – 136 °C.

Priklad 23

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2,3'-dichlór-bifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetyl-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(23a) Postup prípravy etylesteru (3-chlór-4-trifluórmetylsulfón-fenyl)octovej kyseliny

Podľa tohto postupu bola plynná kyselina chlorovodíková prebublávaná roztokom, ktorý obsahoval 5 g (čo je 27 mmólov) (3-chlór-4-hydroxyfenyl)octovej kyseliny v 60 ml etanolu, čo bolo vykonávané za chladenia na ľadovom kúpeli počas jednu hodinu a takto získaná reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Použitie rozpúšťadlo bolo potom odparené a získaný zvyšok bol premiestnený do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitánu sodného a táto zmes bola potom extrahovaná etylacetátom. Získaný extrakt bol sfiltrovaný, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo opäť odstránené za zníženého tlaku. Takto získaný surový produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7/3 a týmto spôsobom bol pripravený etylester kyseliny 3-chlór-4-hydroxyfenyl-octovej.

V ďalšom postupe boli 4 g (čo je 18,6 g) tejto zlúčeniny rozpustené v 14 ml pyridínu, načo bolo pridaných 3,36 ml (čo je 20 mmólov) anhydridu trifluórmétánsulfónovej kyseliny, pričom tento prídavok bol vykonaný opatrným spôsobom po kvapkách a pod atmosférou dusíka za súčasného udržiavania teploty na 0 °C a tento prídavok bol vykonávaný počas 1 hodinu. Takto získaná reakčná zmes bola potom naliata na ľad, načo bol tento podiel extrahovaný etylacetátom. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným a sfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Surový produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1 a týmto uvedeným postupom bola získaná požadovaná titulná zlúčenina.

(23b) Postup prípravy etylesteru kyseliny (2,3'-dichlór-bifenyl-4-yl)octovej

Podľa tohto postupu bola použitá zmes obsahujúca 4,9 g (čo je 14 mmólov) produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 2,45 g (čo je 16 mmólov) 3-chlórbenzénbórovej kyseliny, 63 mg (čo je 0,28 mmólu) acetátu paládia, 4,84 g (35 mmólov) uhličitánu draselného a 4,5 g (čo je 14 mmólov) tetrabutylamóniumbromidu v 19 ml vody, pričom táto reakčná zmes bola premiešavaná

pri teplote 70 °C počas 1 hodinu. V ďalšom postupe bola táto reakčná zmes necháná ochladiť a potom bola extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola usušená síranom sodným a odfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný surový reakčný produkt bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1, a týmto uvedeným postupom bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme oleja.

(23c) Postup prípravy (2,3'-dichlórbifenyl-4-yl)octovej kyseliny

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca produkt získaný podľa predchádzajúceho stupňa a 1,57 g (čo je 28 mmólov) hydroxidu draselného v 39 ml metanolu, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 80 °C počas 2 hodiny. Použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a zvyšok bol premytý 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a extrahovaný metylénchloridom. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným a sfiltrovaná, načo bolo použité rozpúšťadlo opäť odparené za zníženého tlaku. Získaný surový produkt bol potom spracovaný hexánom, čím sa získala biela zrazenina. Táto zrazenina bola odfiltrovaná a vykryštalizovaná zo zmesi hexánu a etylacetátu, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina.

Výťažok: 1,4 g.

Teplota topenia: 92 – 94 °C.

(23d) Postup prípravy 1-[2-(2,3'-dichlórbifenyl-4-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)piperidínu

Podľa tohto postupu bola použitá reakčná zmes obsahujúca 1,2 g (čo je 4,3 mmólu) produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 1,2 g (čo je 4,3 mmólu) 4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)piperidínu, 17,2 ml metylénchloridu, 1,54 ml (čo je 11 mmólov) trietylaminu a 1,9 g (čo je 4,3 mmólu BOP), pričom táto reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote miestnosti počas 24 hodín. V ďalšom postupe bola táto reakčná zmes naliata do vody a extrahovaná metylénchloridom, pričom organická fáza bola premytá 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, potom vodou potom 1 N roztokom hydroxidu sodného a potom opäť vodou. Takto získaná organická fáza bola potom usušená síranom sodným a odfiltrovaná, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Týmto spôsobom vznikol surový produkt, ktorý bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 1/1, a týmto uvedeným spôsobom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 154 – 155 °C.

(23e) Postup prípravy 1-[2-(2,3'-dichlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperidínu

Podľa tohto uskutočnenia bolo použitých 1,6 g (čo je 3,15 mmólu) zlúčeniny pripravené postupom podľa predchádzajúceho stupňa v 17 ml tetrahydrofuránu, pričom táto zmes bola zahrievaná až k teplote varu pod spätným chladičom a potom bolo pridaných 0,92 ml (čo je 9,3 mmólu) zmesi bóran/dimetylsulfid v 12 ml tetrahydrofuránu a teplota varu tejto reakčnej zmesi pod spätným chladičom bola potom udržiavaná počas 4 hodín. V ďalšom postupe bol tento roztok ochladený na teplotu 0 °C, načo bolo pridaných 15 ml metanolu a táto reakčná zmes bola premiešavaná počas 30 minút pri teplote varu pod spätným chladičom. Použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku,

zvyšok bol spracovaný vodou (15 ml), k tomuto podielu bol potom pridávaný koncentrovaný hydroxid amónny tak dlho, kým nebola dosiahnutá bázičná hodnota pH, získaná reakčná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom, organická fáza bola premytá vodou a usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 1/1, a týmto uvedeným postupom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina vo forme oleja.

Výťažok: 1,2 g.

(23f) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2,3'-dichlórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetyl-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri vykonávaní tohto postupu bolo použitých 1,2 g (čo predstavuje 2,43 mmólu) zlúčeniny pripravené postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 12,7 ml ľadovej kyseliny octovej a 3 ml 96 %-ného roztoku kyseliny sírovej, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 100 °C počas 1 hodiny. V ďalšom postupe bola táto reakčná zmes naliata do zmesi vody a ľadu, načo bol pridávaný 20 %-ný roztok hydroxidu sodného tak dlho, kým hodnota pH nedosiahla alkalickú oblasť, táto výsledná reakčná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom, organická fáza bola premytá vodou a usušená síranom sodným, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Tento produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7/3. Hydrochloridová soľ tohto výsledného produktu bola pripravená pomocou nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a izopropanolu. Týmto spôsobom bol získaný požadovaný produkt vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 204 – 206 °C.

Príklad 24

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3-chlórbifenyl-4-yl)-etyl]-4-(3-trifluórmetyl-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(24a) Postup prípravy etylesteru kyseliny (2-chlór-4-trifluórmetylsulfonfylfenyl)octovej

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23a), ale s tým rozdielom, že sa použila (2-chlór-4-hydroxyfenyl)octová kyselina, ktorá bola získaná postupom podľa Prípravy 4, namiesto (3-chlór-4-hydroxyfenyl)octovej kyseliny.

(24b) Postup prípravy etylesteru kyseliny (3-chlórbifenyl-4-yl)octovej

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23b), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt získaný postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto produktu podľa stupňa (23a), a ďalej sa použila benzénbórová kyselina namiesto 3-chlórbenzénbórovej kyseliny.

(24c) Postup prípravy (3-chlórbifenyl-4-yl)octovej kyseliny

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23c), ale s tým rozdielom, že sa použil ester podľa predchádzajúceho stupňa.

(24d) Postup prípravy 1-[2-(3-chlórbifenyl-4-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperidínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23d), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt pripravený postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto produktu podľa stupňa (23c).

(24e) Postup prípravy 1-[(3-chlórbifenylyl-4-yl)etyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)piperidínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23e), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt pripravený postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto produktu podľa stupňa (23d).

(24f) Postup prípravy hydrochloridu 1-[(2-(3-chlórbifenylyl-4-yl)etyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu]

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23f), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt pripravený postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto produktu podľa stupňa (23e).

Teplota topenia: 227 °C.

Príklad 25

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3',5'-dichlórbifenylyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(25a) Postup prípravy 2-(3',5'-dichlórbifenylyl-4-yl)-etanolu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23b), ale s tým rozdielom, že sa použil 2-(p-brómfenyl)etanol namiesto etylesteru kyseliny (3-chlór-4-trifluórmetylsulfonfylfenyl) octovej a 3,5-dichlórbenzénbórovej kyseliny namiesto 3-chlórbenzénbórovej kyseliny.

(25b) Postup prípravy 2-(3',5'-dichlórbifenylyl-4-yl)-etyl-sulfonátu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (1c), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt pripravený postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 2-(4-izobutylfenyl) propylalkoholu.

(25c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3',5'-dichlórbifenylyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (1d), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt pripravený postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 2-(4-izobutylfenyl) propylmetánsulfonátu.

Teplota topenia: 200 – 202 °C.

Príklad 26

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2',4'-dichlórbifenylyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (25), ale s tým rozdielom, že sa použila 2,4-dichlórbenzénbórovej kyseliny namiesto 3,5-dichlórbenzénbórovej kyseliny.

Teplota topenia: 204 – 206 °C.

Príklad 27

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2-chlórbifenylyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(27a) Postup prípravy (2-chlórbifenylyl-4-yl)octovej kyseliny

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23b), ale s tým rozdielom, že sa použila benzénbórová kyselina namiesto 3-chlórbenzénbórovej kyseliny, pričom táto titulózná zlúčenina bola získaná vo forme pevnej látky, ktorá bola vykryštalizovaná z etylacetátu.

Teplota topenia: 103 – 105 °C.

(27b) Postup prípravy 1-[(2-chlórbifenylyl-4-yl)-acetyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperidínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23d), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina pripravená postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto (2,3'-dichlórbifenylyl-4-yl)octovej kyseliny.

Teplota topenia: 46 – 49 °C.

(27c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2-chlórbifenylyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23e) a (23f), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina pripravená postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 1-[(2,3'-dichlórbifenylyl-4-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluórmetylfenyl)piperidínu.

Teplota topenia: 210 – 212 °C.

Príklad 28

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlórbifenylyl-4-yl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(28a) Postup prípravy etylesteru kyseliny 2-(4-brómfenyl)-2-metylpropionovej

Podľa tohto postupu bolo použitých 7,5 g (čo je 31 mmólov) etylesteru kyseliny 4-brómfenyloctovej, pričom tento podiel bol rozpustený v 120 ml DMF, pričom potom bolo pomaly pridaných opatrne 2,5 g hydridu sodného (vo forme 60 %-nej disperzie v oleji). Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 30 minút, na čo bola ochladená na teplotu 10 °C a potom bolo pridaných 4,1 ml (čo je 61 mmólov) metyljodidu a táto reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote miestnosti počas 4 hodiny. V ďalšom postupe bola táto zmes naliata do zmesi vody a ľadu a tento podiel bol extrahovaný etylacetátom, organická fáza bola usušená síranom sodným a sfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Získaný surový produkt bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 95/5, a týmto spôsobom bola získaná požadovaná titulózná zlúčenina.

(28b) Postup prípravy 2-(3'-chlórbifenylyl-4-yl)-2-metylpropionovej kyseliny

Pri vykonávaní tohto postupu bola použitá reakčná zmes obsahujúca 2,18 g (čo je 8 mmólov) produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 1,38 g (čo je 8,8 mmólu) 3-chlórbenzénbórovej kyseliny, 2,76 g (čo je 20 mmólov) hydrogenuhličitanu draselného, 2,58 g (čo je 8 mmólov) tetrabutylamóniumbromidu a 40 mg ace-

tátu paládia v 11 ml vody, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 70 °C počas 3 hodín pod atmosférou argónu. Po ochladení tejto reakčnej zmesi bol produkt extrahovaný etylacetátom. Organická fáza bola usušená síranom sodným a sfiltrovaná, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku.

Takto získaný surový produkt bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1 a týmto uvedeným postupom bolo pripravených 1,85 g etylesteru požadovanej titulnej kyseliny. Tento produkt bol potom premiešaný s 0,7 g hydroxidu draselného v 14 ml metanolu a táto reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote 80 °C počas 3 hodín. Použité rozpúšťadlo bolo potom odparené a získaný zvyšok bol naliaty do vody. Táto zmes bola okyslená 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Tento podiel bol potom extrahovaný metylénchloridom, organická fáza bola usušená síranom sodným a sfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo opäť odparené za zníženého tlaku. Týmto spôsobom bol získaný pevný produkt, ktorý bol vykryštalizovaný zo zmesi hexánu a etylacetátu, pričom týmto uvedeným spôsobom bol získaný požadovaný titulný produkt vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 1 gram

Teplota topenia: 145 – 146 °C.

(28c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlór-bifenyl-4-yl)-2-metylpropyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23d), (23e) a (23f), ale s tým rozdielom, že sa použila zlúčenina pripravená postupom podľa predchádzajúceho stupňa namiesto (2,3'-dichlór-bifenyl-4-yl)octovej kyseliny.

Teplota topenia: 215 – 217 °C.

Príklad 29

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2-fluór-bifenyl-4-yl)-propyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23d), (23e) a (23f), ale s tým rozdielom, že sa použil fluór-bipropfen namiesto (2,3'-dichlór-bifenyl-4-yl)octovej kyseliny.

Teplota topenia: 181 – 183 °C (voľná báza).

Teplota topenia: 204 – 206 °C (hydrochlorid).

Príklad 30

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-metoxibifenyl-3-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu a 1-[2-(4'-metoxibifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto postupu bolo použitých 11,5 g (čo je 0,0652 mólu) 4-metoxibifenylu, 50 ml dichlóretánu a 5,42 g (čo je 0,0625 mólu) brómacetyl-bromidu, pričom tieto jednotlivé zložky boli premiešané. Takto získaná reakčná zmes bola potom ochladená na teplotu -10 °C, načo bolo pridaných 9,3 g (čo je 0,070 mólu) chloridu hlinitého. Táto reakčná zmes bola potom premiešaná pri teplote -10 °C počas 2 hodín, načo bola okyslená prídavkom 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, čím sa vytvorili dve fázy, ktoré boli oddelené a vodná fáza bola extrahovaná etylacetátom. Organické fázy boli potom spojené a tento spojený podiel bol usušený síranom sodným, použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a získaný surový produkt bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola

použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1. V ďalšom postupe bola oddelená frakcia s hodnotou R_f približne rovnajúcou sa 0,3, ktorá pozostávala zo zmesi 3-bróm-acetyl-4-metoxibifenyl-4-yl a 4'-brómacetyl-4-metoxibifenyl-4-yl izoméru v pomere 75 : 25. V ďalšom postupe bola zmes, ktorá obsahovala 5,8 g (čo je 0,019 mólu) uvedenej izomérskej zmesi v 11,6 ml kyseliny trifluoroctovej a 5,8 ml trietyl-silánu zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Potom bola takto získaná reakčná zmes naliata na ľad, ďalej bol pridávaný 1 N roztok hydroxidu sodného tak dlho, až bola dosiahnutá hodnota pH v bázeckej oblasti a táto reakčná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola usušená síranom sodným, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný zvyšok bol premiestnený do 160 ml butanolu, načo bolo pridaných 5,1 g (čo je 0,019 mólu) 4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu a 5,9 g (čo je 0,0427 mólu) uhličitanu draselného. Táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 6 hodín, načo boli získané soli odfiltrované a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný zvyšok bol premiestnený do etylacetátu, táto zmes bola premytá vodou, pričom organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo opäť odparené za zníženého tlaku. Tento zvyšok bol potom prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7/3. Pri tomto postupe bola oddelená frakcia s hodnotou R_f približne 0,5 (chromatografia v tenkej vrstve, eluačné činidlo zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 1/1). Získaný produkt so slabou vyššou hodnotou R_f zodpovedal 1-[2-(4-metoxibifenyl-3-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, pričom hydrochlorid tejto látky bol pripravený pomocou nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylétere. Týmto spôsobom sa získalo 0,9 g produktu.

Teplota topenia: 185 – 287 °C (vykryštalizované z acetónu).

Produkt so slabou nižšou hodnotou R_f zodpovedal 1-[2-(4'-metoxibifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, pričom tento produkt bol oddelený z izopropyléteru vo forme pevnej látky.

Teplota topenia: 120 – 123 °C.

Príklad 31

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Pri vykonávaní tohto postupu bolo použitých 0,5 g (čo zodpovedá 1,14 mólu) 1-[2-(4'-metoxibifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfeny)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, ktorý bol pripravený postupom podľa príkladu 30, pričom tento podiel bol rozpustený v 3,5 ml 33 %-nej kyseliny bromovodíkovej v kyseline octovej a takto pripravený roztok bol zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom počas 3,5 hodiny. Potom bol tento podiel naliaty na ľad a ďalej bol k tejto zmesi pridaný koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho, pričom potom bola táto zmes extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá vodou a usušená, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný zvyšok bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7/3. Hydrochlorid bol pripravený s použitím nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etyléteri, pričom týmto spôsobom bolo pripravených 0,43 g požadovaného titulného produktu, ktorý bol potom prekryštalizovaný z 95 %-ného etanolu.

Teplota topenia: 248 – 254 °C.

Príklad 32

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4'-etoxykarbonylbutoxybifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Podľa tohto príkladu bola použitá zmes obsahujúca 400 g (čo je 0,9 mmólu) produktu získaného postupom podľa príkladu 31 (voľná báza), 5 ml DMSO a 49 mg 60 %-ného hydridu sodného, pričom táto reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote miestnosti počas 2 hodiny. Potom bolo pridaných 46 mg jodidu draselného a 0,17 ml (čo je 1 mmól) etylesteru kyseliny 1-brómmaslovej. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 2 hodiny, načo bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá vodou a ušusená síranom sodným, pričom použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Získaný zvyšok bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 8/2. Hydrochlorid bol pripravený s použitím nasýteného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v zmesi etyléteru a izopropanolu, pričom týmto opísaným postupom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina.

Teplota topenia: 242 – 247 °C.

Príklad 33

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(bifenyl-3-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(33a) Postup prípravy 2-(bifenyl-3-yl)etanolu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23b), ale s tým rozdielom, že sa použil ester kyseliny (3-chlór-4-trifluórmetylsulfonylfenyl)octovej a benzénbórová kyselina namiesto 3-chlórbenzénbórovej kyseliny.

Teplota topenia: 58 – 60 °C.

(33b) Postup prípravy 2-(bifenyl-3-yl)etyl-p-toluénsulfonátu

Podľa tohto uskutočnenia bolo použitých 0,7 g (čo predstavuje 3,5 mmólov) produktu získaného postupom podľa predchádzajúceho stupňa a 1 g (čo predstavuje 5,2 mmólu), tozylchloridu v 5 ml pyridínu, pričom táto zmes bola premiešavaná pri teplote miestnosti počas cez noc. Takto získaná reakčná zmes bola potom naliata do 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a tento podiel bol extrahovaný etylacetátom. Organická fáza bola premytá 3 M roztokom hydroxidu sodného. Tento produkt bol potom ušusený síranom sodným a odparený za zníženého tlaku. Získaný zvyšok bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1 a potom v pomere 8/2, pričom týmto uvedeným postupom bola pripravená požadovaná titulná zlúčenina vo forme oleja.

(33c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(bifenyl-3-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (1d), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 2-(4-izobutylfenyl)propylmetánsulfonátu.

Teplota topenia: 191 – 192 °C.

Príklad 34

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlór-4'-fluórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(34a) Postup prípravy 2-(3'-chlór-4'-fluórbifenyl-4-yl)etanolu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup uvedený v príklade (23b), ale s tým rozdielom, že sa použil 2-(p-brómfenyl)etanol namiesto etylesteru kyseliny (3-chlór-4-trifluórmetylsulfonylfenyl)octovej a 3-chlór-4-fluórbenzénbórová kyselina namiesto 3-chlórbenzénbórovej kyseliny.

(34b) Postup prípravy 2-(3'-chlór-4'-fluórbifenyl-4-yl)etylmetánsulfonátu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (1c), ale s tým rozdielom, že sa použil produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 2-(4-izobutylfenyl)propylalkoholu.

(34c) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(3'-chlór-4'-fluórbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (1d), ale s tým rozdielom, že bol použitý produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 2-(4-izobutylfenyl)propylmetánsulfonátu.

Teplota topenia: 218 – 220 °C.

Príklad 35

Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2'-trifluórmetylbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(35a) Postup prípravy 2-(4-brómfenyl)-2,2-dimetoxyetánu

Podľa tohto uskutočnenia bola použitá zmes obsahujúca 2 g (čo je 0,01 mólu) 4-brómacetofenónu, 5,6 ml trimetyltortomravčanu, 5,6 ml metanolu a 0,67 g Amberlitu^R IR 120, pričom táto reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Po ochladení bola táto reakčná zmes sfiltrovaná na Celite a takto sfiltrovaný roztok bol odparený, čím sa získala požadovaná titulná zlúčenina vo forme oleja.

Výťažok: 2,4 g.

(35b) Postup prípravy 2,2-dimetoxy-2-(2'-trifluórmetylbifenyl-4-yl)etánu

Táto požadovaná titulná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (23b), ale s tým rozdielom, že bol použitý produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto etylesteru kyseliny (2,3'-dichlór-bifenyl-4-yl)-octovej a 2-trifluórmetylfenylbenzénbórová kyselina namiesto 3-chlórbenzénbórovej kyseliny.

(35c) Postup prípravy 4-(2-trifluórmetylfenyl)acetofenónu

Pri tomto postupe bol použitý roztok obsahujúci 4 ml kyseliny trifluóroctovej a 4 ml vody, pričom tento roztok bol pridaný pri teplote 0 °C k roztoku obsahujúcemu 4,6 g (čo je 0,0105 mólu) produktu pripraveného podľa predchádzajúceho stupňa v 4 ml metylénchloridu. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 2 hodín, načo bola naliata do vody a extrahovaná metylénchloridom. Organická fáza bola ušusená a sfiltrovaná a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Takto získaný surový produkt bol prečistený chromatografickou

metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9/1 a týmto uvedeným spôsobom bola získaná požadovaná titulózná zlúčenina.

Výťažok: 1,97 g.

(35d) Postup prípravy α -bróm-4-(2-trifluórmetylfenyl)acetofenónu

Pri vykonávaní tohto postupu bolo 0,38 ml (čo predstavuje 7,5 mmólu) brómu pridávané pomalým spôsobom po kvapkách pri teplote 0 °C do roztoku obsahujúceho 1,97 g (čo predstavuje 7,5 mmólu) produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa v 5,4 ml metanolu. Takto získaná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 3 hodín, načo bolo použité rozpúšťadlo odparené, získaný zvyšok bol spracovaný vodou a táto zmes bola potom extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným a sfiltrovaná, pričom použité rozpúšťadlo bolo odstránené za zníženého tlaku, čím bola získaná požadovaná titulózná zlúčenina.

Výťažok: 2,3 g.

(35e) Postup prípravy 1-bróm-2-(2'-trifluórmetylbifenyl-4-yl)etánu

Podľa tohto postupu bolo použitých 1,2 g (čo je 3,5 mmólu) produktu pripraveného postupom podľa predchádzajúceho stupňa, 4,4 ml kyseliny trifluóroctovej a 2,3 ml trietylsilánu, pričom tieto zložky boli zmiešané a získaná zmes bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Potom bola táto reakčná zmes naliata do zmesi ľadu a koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného, pričom toto reakčné médium bolo extrahované etylacetátom, organická fáza bola usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, čím bola získaná požadovaná titulózná zlúčenina.

(35f) Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(2'-trifluórmetylbifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (1d), ale s tým rozdielom, že bol použitý produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 2-(4-izobutylfenyl)propylmetánsulfonátu.

Teplota topenia: 176 – 178 °C.

Príklad 36

Postup prípravy oxalátu 1-[2-(3,4-diizobutylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(36a) Postup prípravy 1,2-diizobutylbenzénu

Podľa tohto uskutočnenia bol použitý roztok obsahujúci 9,4 g (čo je 0,07 mólu) 1,2-diálaldehydu v 30 ml THF, ktorý bol pridávaný pomaly po kvapkách a pod atmosférou dusíka do 2 M roztoku izopropylmagnéziumchloridu v THF. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti počas 2 hodín, načo bola naliata do nasýteného roztoku chloridu amónneho, pričom použitý THF bol odparený za zníženého tlaku a takto získaný zvyšok bol extrahovaný etyléterom. Organická fáza bola potom usušená síranom sodným a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Tento zvyšok bol prečistený chromatografickou metódou v kolóne naplnenej silikagélom, pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7/3. Výsledný diol bol potom rozpustený v 110 ml absolútneho etanolu, načo bolo pridaných 5 ml 96 %-nej kyseliny sírovej a 0,67 g 10 %-ného Pd na uhlíku.

Táto reakčná zmes bola hydrogenovaná pri atmosférickom tlaku a pri teplote miestnosti. Potom, čo bolo spotrebované teoretické množstvo vodíka (po približne 7 hodinách), bol použitý katalyzátor odfiltrovaný, použité rozpúšťadlo bolo odparené, zvyšok bol premiestnený do etylacetátu, táto zmes bola premytá vodným roztokom hydrogenuhlčitanu a potom vodou, načo bola získaná organická fáza usušená a použité rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a týmto uvedeným spôsobom bola pripravená požadovaná titulózná zlúčenina vo forme oleja.

Výťažok: 3,9 g.

(36b) Postup prípravy 1-bróm-2-(3,4-diizobutylfenyl)-etánu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (4a), ale s tým rozdielom, že bol použitý produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto izobutylbenzénu.

(36c) Postup prípravy oxalátu 1-[2-(3,4-diizobutylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (4b), ale s tým rozdielom, že bol použitý produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 1-bróm-2-(4-izobutylfenyl)etánu a spracovanie výslednej bázy bolo vykonané s použitím kyseliny šťaveľovej namiesto kyseliny chlorovodíkovej.

Teplota topenia: 175 – 178 °C.

Príklad 37

Postup prípravy oxalátu 1-[2-(3,4-dipropylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

(37a) Postup prípravy 1,2-dipropylbenzénu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (36a), ale s tým rozdielom, že bol použitý 1,2-dikarboxylaldehyd namiesto 1,2-diálaldehydu.

(37b) Postup prípravy 1-bróm-2-(3,4-dipropylfenyl)etánu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (36b), ale s tým rozdielom, že bol použitý produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 1,2-diizobutylbenzénu.

(37c) Postup prípravy oxalátu 1-[2-(3,4-dipropylfenyl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (36c), ale s tým rozdielom, že bol použitý produkt podľa predchádzajúceho stupňa namiesto 1-bróm-2-(3,4-diizopropylfenyl)etánu.

Teplota topenia: 180 – 182 °C.

Príklad 38

Postup prípravy 1-[2-(4-cyklohexylfenyl)etyl]-4-(6-chlórpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (22d), ale s tým rozdielom, že bol použitý 1-bróm-2-(4-cyklohexylfenyl)-etán (pripravený postupom podľa príkladu (19a) namiesto 4-(2-brómetyl)bifenyly.

Príklad 39

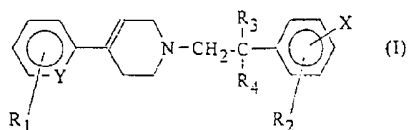
Postup prípravy hydrochloridu 1-[2-(4-izobutylfenyl)propyl]-4-(6-chlórpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu

Táto požadovaná titulózná zlúčenina bola pripravená rovnakým spôsobom, ako je postup podľa príkladu (1d), ale s tým rozdielom, že bol použitý 4-(6-chlórpripyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, ktorý bol pripravený postupom podľa príkladu (22c) namiesto 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu.

Teplota topenia: 185 – 190 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 4-Aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínová zlúčenina všeobecného vzorca (I)



v ktorom

Y znamená skupinu -CH- alebo -N-,

R₁ predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu alebo skupinu CF₃, alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R₂ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylovú skupinu alebo skupinu CF₃, alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R₃ a R₄ predstavujú každý atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, a

X znamená

(a) alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, karboxyalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, alkoxykarbonylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti a 3 až 6 atómov uhlíka v alkylovej časti, karboxyalkoxy skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka alebo alkoxykarbonylalkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v prvej alkoxy časti a 3 až 6 atómov uhlíka v druhej alkoxy časti,

(b) zvyšok vybraný zo súboru zahrnujúceho cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkoxy skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylmetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylmetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylaminovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka a cyklohexenylovú skupinu, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované halogénom, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti, aminovou skupinou alebo mono- alebo di-alkylaminovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo

(c) skupinu vybranú zo súboru zahrnujúceho fenylovú skupinu, fenoxy skupinu, fenylaminovú skupinu, N-alkylfenylaminovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, fenylmetylovú skupinu, fenyletylovú skupinu, fenylkarbonylovú skupinu, fenyltioskupinu, fenylsulfonylovú skupinu, fenylsulfonylovú skupinu a styrylovú skupinu, pričom tieto skupiny sú prípadne monosubstituované alebo polysubstituované na fenylovej skupine halogénom, skupinou CF₃, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, kyanoskupinou, aminovou skupinou, mono- alebo di-alkylaminovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, acylaminovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylovou skupinou, alkoxykarbo-

nylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti, aminokarbonylovou skupinou, mono- alebo di-alkylaminokarbonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogénalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, a soli a solváty odvodené od tejto zlúčeniny a kvartérne amonné soli odvodené od tejto zlúčeniny.

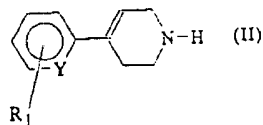
2. 4-Aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínová zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej X je v polohe 4 fenylovej skupiny.

3. 4-Aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínová zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, v ktorej X znamená skupinu (c), v ktorej fenylová skupina je substituovaná jedným až tromi halogénmi, jednou až tromi skupinami CF₃, jednou až tromi alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi alkoxy skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi kyanoskupinami, jednou až tromi aminoskupinami, jednou až tromi mono- alebo di-alkylaminoskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, jednou až tromi acylaminoskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi karboxylovými skupinami, jednou až tromi alkoxykarbonylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti, jednou až troma aminokarbonylovými skupinami, jednou až troma mono- alebo dialkylaminokarbonylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, jednou až tromi aminoalkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, jednou až tromi atómami hydroxyalkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíka alebo jednou až tromi halogénalkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka.

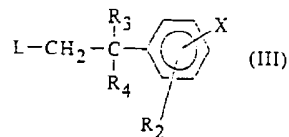
4. 4-Aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínová zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 1-[2-(bifenyl-4-yl)etyl]-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, soli alebo solváty tejto zlúčeniny.

5. Spôsob prípravy 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínovej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), soli alebo solvátov týchto zlúčení a kvartérnych amónnych soli týchto zlúčení, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa nasledujúce fázy:

(a) aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridín všeobecného vzorca (II)



v ktorom Y a R₁ majú rovnaký význam ako v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, sa uvádza do reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)



v ktorom

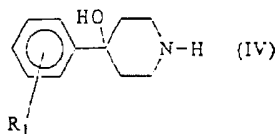
R₂, R₃, R₄ a X majú rovnaký význam, ako bolo definované u zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, a

L znamená odštiepitelnú skupinu, a

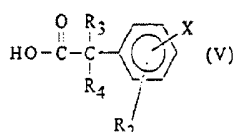
(b) takto získaná výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa oddelí a prípadne sa prevedie na jej soľ alebo solvát alebo na kvartérnu amónnu soľ tejto zlúčeniny.

6. Spôsob prípravy 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínovej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená skupinu -CH-, soli alebo solvátov týchto zlúčenín, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa nasledujúce fázy

(a) zlúčenina všeobecného vzorca (IV):

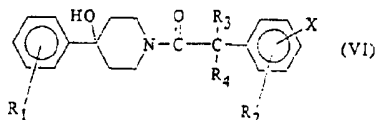


v ktorom má R₁ rovnaký význam ako v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, sa uvádza do reakcie s funkčným derivátom tejto kyseliny všeobecného vzorca (V)



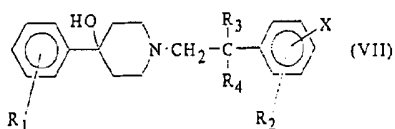
v ktorom majú R₂, R₃, R₄ a X rovnaký význam, ako bolo uvedené v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1,

(b) karbonylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca (VI)



v ktorej majú R₂, R₃, R₄ a X rovnaký význam ako v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, sa redukuje,

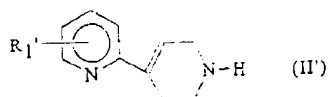
(c) výsledný medziprodukt, ktorým je piperidinolová zlúčenina všeobecného vzorca (VII)



v ktorej R₂, R₃, R₄ a X majú rovnaký význam ako v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, sa dehydratuje, a

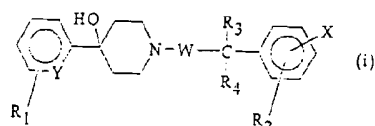
(d) výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa oddelí a prípadne sa prevedie na soľ alebo solvát tejto zlúčeniny alebo na kvartérnu amónnu soľ tejto zlúčeniny.

7. Zlúčenina všeobecného vzorca (II')



v ktorom R'₁ znamená atóm halogénu, skupinu CF₃, alkyllovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, a soli tejto zlúčeniny ako medziprodukt na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I).

8. Zlúčenina všeobecného vzorca (i)



v ktorom:

R₁, R₂, R₃, R₄, X a Y majú rovnaký význam, ako bolo uvedené v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, a

W predstavuje metylénovú skupinu alebo karbonylovú skupinu, a soli tejto zlúčeniny ako medziprodukt na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I).

9. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 4-aryl-1-fenylalkyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínovú zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 4 ako účinnú látku.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že tento prostriedok je v jednotkovej dávkovej forme, pričom v tomto prostriedku je aktívna látka zmiešaná s prinajmenšom jedným farmaceuticky prijateľným excipientom.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 0,5 až 700 miligramov účinnej látky.

Koniec dokumentu