(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **152843 B**

(51) Int.Cl.[4] **C 07 D 211/70**

(21) Patentansøgning nr.: **1050/82**

(22) Indleveringsdag: **10 mar 1982**

(41) Alm. tilgængelig: **12 sep 1982**

(44) Fremlagt: **24 maj 1988**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **11 mar 1981 FR 8104890**

(71) Ansøger: ***SANOFI; 40 Avenue George V; 75008 Paris, FR**

(72) Opfinder: **Dino *Nisato; IT, Emilio *Crisafulli; IT, Alberto *Bianchetti; IT, Paolo *Carminati; IT**

(74) Fuldmægtig: **Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.**

# (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-substituerede 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiner og farmaceutisk acceptable salte deraf

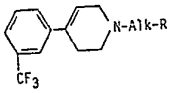
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4213989

(57) Sammendrag:

1050-82

4-(3-Trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiner med formlen I



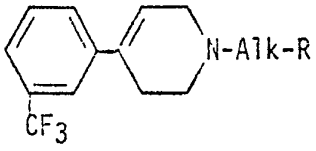

I

hvori R betyder cyano, acetyl eller cycloalkyl med 3-7 carbonatomer, og Alk betyder en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 carbonatomer, og deres farmaceutisk acceptable salte, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne med formlen I udviser en god anorexigen virkning forbundet med en meget ringe giftighed.

DK 152843 B

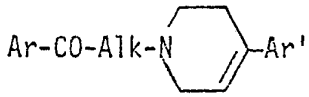
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiner med formlen I




I

hvori R betyder cyano, acetyl eller cycloalkyl med 3-7 carbonatomer, og Alk betyder en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 carbonatomer, samt deres farmaceutisk acceptable salte, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne. De omhandlede forbindelser har en bemærkelsesværdig anorexigen virkning.

I GB-patentskrift nr. 881.894 beskrives en række 1-aroylalkyl-4-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridiner med den almene formel II




II

og deres ugiftige, farmaceutisk anvendelige salte, hvori Ar og Ar' hver især er halogenphenyl, alkoxyphenyl med mindst 11 carbonatomer, dimethoxyphenyl, hydroxyphenyl, thienyl, trifluormethyl eller en monocyclisk aromatisk gruppe med mindst 11 carbonatomer, og Alk er en alkylengruppe med 3-6 carbonatomer.

En af fremgangsmåderne til fremstilling af forbindelserne II ovenfor er omsætning af et passende ω-(4-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridin)alkanonitril med et arylmagnesiumhalogenid, sønderdeling af det fremkomne kompleks og isolering af produktet.

I dette patentskrift foreslås altså muligheden for at anvende visse ω-(4-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridin)alkanonitriler som mellemprodukter til fremstilling af forbindelser med antikonvulsiv virkning, neddyssende virkning på centralnervesystemet og beroligende virkning. Der beskrives imidlertid intet 3-trifluormethylphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin substitueret

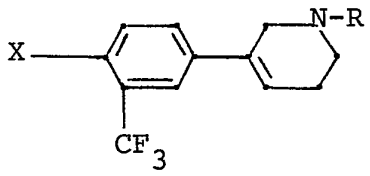
med en cyanoalkylgruppe.

Det er kendt, at den vigtigste forbindelse med anorexigen virkning er amphetamin, der udøver sin aktivitet ved en central biokemisk virkningsmekanisme på de dopaminerge og noradrenerge systemers niveau.

Amphetamin og dets derivater har betydelige ulemper, da deres stimulerende virkning på centralnervesystemet samt muligheden for tilvænning og afhængighed kan udgøre en potentiel risiko for patienten.

Der er derfor blevet udført undersøgelser med henblik på at tilvejebringe derivater af amphetamin, som ikke samtidig har en stimulerende og en anorexigen virkning. Indføringen af en trifluormethylgruppe i m-stilling til phenylgruppen i ethylamphetamin giver et produkt, fenfluramin, der har en udmærket anorexigen virkning og i stedet for at være stimulerende har en vis sedativ virkning.

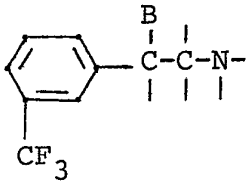
I US patentskrift nr. 4.213.989 beskrives en række af m-trifluormethylphenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridiner med anorexigen aktivitet, der har følgende almene formel:




III

hvori X betyder et hydrogenatom eller et chloratom, og R betyder et hydrogenatom eller en alkyl-, alkenyl-, alkynyl- eller phenylalkylgruppe.

Fenfluramin og derivater deraf, f.eks. forbindelserne, der har de internationale frinavne benfluorex, flucetorex og fludorex, er alle karakteriseret ved en kemisk struktur, der omfatter følgende sekvens:




IV

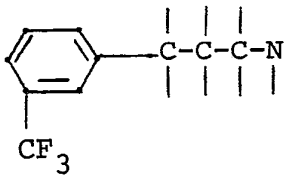
De ovennævnte forbindelser med formlen III kan ligeledes betragtes som derivater af fenfluramin, idet de udviser sekvensen IV, hvori nitrogenatomet er bundet til carbonatomet i β-stilling i m-trifluormethylphenethylgruppen med en propylen- eller propanylidengruppe, således at der dannes en piperidin- eller 1,2,5,6-tetrahydropyridinkerne.

Fordelen ved fenfluramin og dets derivater i forhold til amphetamin og dets derivater skyldes forskellige virkningsmekanismer. Således synes den af amphetamin fremkaldte anorexi at være formidlet af frigørelse af cerebralt noradrenalin, medens den anorexigene virkning af fenfluramin afhænger af frigørelsen af endogent serotonin fra de centrale neuroner (Ann. C. Sullivan et al., "Appetite Regulation and Its Modulation by Drugs", Nutrition and Drug Interrelation, 1978, Academic Press, 21-82) og inhiberingen af serotoninoptagelsen.

Det er imidlertid kendt, at fenfluramin i doser, som er meget nær den anorexigene dosis, fremkalder en betydelig sænkning af det cerebrale serotoninindhold (Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. 1967, 170, 276), og at en varig nedsættelse af serotoninindholdet kan betragtes som et tegn på mulig neurotoksicitet (C.D. Morgan et al., Life Sci. Part I, 11, 83 (1972).

Det har nu vist sig, at 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiner med formlen I ovenfor samt deres salte udviser en bemærkelsesværdig anorexigen aktivitet forbundet med en meget ringe giftighed. På biokemisk niveau virker forbindelserne med formlen I samt deres salte som agonister for cerebralt serotonin uden at fremkalde en nedsættelse af cerebralt serotonin eller en stimulering af centralnervesystemet. Forbindelserne med formlen I udviser især en stor affinitet til de postsynaptiske receptorer for serotonin, og de medfører på grund af denne direkte stimulering af det serotoninerge system en anorexigen aktivitet uden de sekundære virkninger, der skyldes frigørelse af serotonin.

Den anorexigene aktivitet og de biokemiske egenskaber af forbindelserne med formlen I er uventede og overraskende i betragtning af deres kemiske struktur, der udviser sekvensen

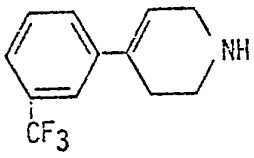


som er hidtil ukendt for en forbindelse med anorexigen virkning med en serotoninerg virkningsmekanisme og fri for enhver stimulerende virkning på centralnervesystemet.

Den foreliggende opfindelse angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af de hidtil ukendte 4-(3--trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiner med formlen I samt deres farmaceutisk acceptable salte.

De farmaceutiske salte omfatter ugiftige salte afledt af uorganiske eller organiske syrer, såsom hydrochloridet, hydrobromidet, succinatet, tartratet, citratet, fumaratet, maleatet, 4,4'-methylen-bis-(3-hydroxy-2-naphthoat), i det følgende betegnet "pamoat", 2-naphthalensulfonatet, i det følgende betegnet napsylatet, methansulfonatet, i det følgende betegnet mesylatet, p-toluensulfonatet, i det følgende betegnet tosylatet, og lign.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved, at 4-(3--trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin med formlen V



V

omsættes med en forbindelse med formlen X-R, hvori R har den ovenfor angivne betydning, og X betyder chlor-, brom- eller iodalkyl med 1-4 carbonatomer eller, når R betyder cyano eller acetyl, en vinylgruppe, der er usubstitueret eller substitueret med 1 eller 2 methylgrupper eller med 1 ethylgruppe, i et organisk opløsningsmiddel ved en temperatur mellem 20 og 200°C.

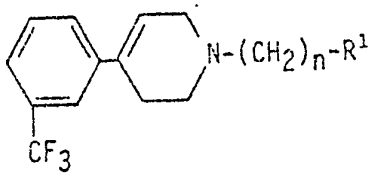
4-(3-Trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, der anvendes som udgangsforbindelse, er beskrevet i FR patentskrift nr. 1.421.208 og 1.459.013.

Som foretrukket organisk opløsningsmiddel anvendes en aliphatisk alkohol med 1-6 carbonatomer, såsom methanol, ethanol, n-butanol, n-pentanol, men der kan anvendes andre opløsningsmidler såsom hexan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan, acetonitril, pyridin og lign.

Omsætningen gennemføres fordelagtigt i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel, såsom triethylamin, især når forbindelsen R-X er en halogenforbindelse.

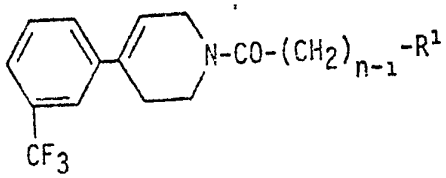
Omsætningstemperaturen kan variere mellem omgivelsestemperatur (ca. 20°C) og 200°C, og omsætningens varighed varierer efter denne. I almindelighed er omsætningen fuldstændig efter 4-5 timers opvarmning til 100-150°C, og det således fremkomne slutprodukt kan isoleres ifølge sædvanlige metoder og eventuelt omdannes til salte ved behandling med en opløsning af den valgte syre i et organisk opløsningsmiddel.

Forbindelser med formlen I, hvori Alk er ligekædet og R er forskellig fra cyano og acetyl, nemlig forbindelser med formlen VI




VI

hvori $R^1$ betyder en cycloalkylgruppe med 3-7 carbonatomer, og n er 1, 2, 3 eller 4, fremstilles endvidere ved, at en forbindelse med formlen VII




VII

hvori $R^1$ og n har den ovenfor angivne betydning, reduceres med aluminiumhydrid eller et komplekst hydrid af lithium og aluminium i et indifferent organisk opløsningsmiddel ved en temperatur fra 0°C til kogepunktet af det anvendte opløsningsmiddel, og det således fremkomne produkt eventuelt omdannes til farmaceutisk acceptable salte deraf.

Reduktionsreaktionen udføres ifølge i og for sig kendte arbejdsmetoder ved som reduktionsmiddel at anvende aluminiumhydrid eller et komplekst hydrid af lithium og aluminium, såsom $LiAlH_4$, $LiAlH(OCH_3)_3$ og lign. Der arbejdes i almindelighed i et indifferent opløsningsmiddel, såsom en ether, f.eks. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan eller 1,2-dimethoxyethan.

Ifølge en foretrukken udførelsesform arbejdes der med en ækvimolær mængde lithiumaluminiumhydrid $LiAlH_4$ i forhold til udgangsforbindelsen VII, ved en temperatur på 20-30°C i diethylether og under indifferent atmosfære. Efter ca. 1 time er reduktionen fuldstændig, og forbindelsen med formlen VI isoleres ifølge sædvanlige metoder i form af den frie base eller et af dens salte.

Den således fremkomne frie base kan omdannes til et af sine salte ved simpel saltdannelse i et organisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol, fortrinsvis ethanol og isopropanol, en ether som 1,2-dimethoxyethan, ethylacetat eller et carbonhydrid som hexan.

Forbindelserne med formlen VII fremstilles ved at omsætte 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin med formlen V med et funktionelt derivat af en carboxylsyre med formlen VIII

$$R^1 - (CH_2)_{n-1} - COOH \qquad \text{VIII}$$

hvori $R^1$ og n har den ovenfor angivne betydning, i et organisk opløsningsmiddel ved en temperatur mellem -10°C og kogepunktet af det anvendte opløsningsmiddel.

Som egnet derivat kan der anvendes anhydridet, et blandet anhydrid, en aktiveret ester eller et syrehalogenid, fortrinsvis chloridet. Blandt de aktiverede estere foretrækkes især nitrophenylesteren, men methoxyphenyl-, trityl- og benzhydrylesteren og lignende er ligeledes egnede.

Reaktionstemperaturen kan variere mellem 0°C og kogepunktet af det anvendte opløsningsmiddel, men der arbejdes i almindelighed ved omgivelsestemperatur eller ved 30-50°C. Det kan være at foretrække at gennemføre omsætningen koldt, når den er eksoterm, som det er tilfældet, når der som funktionelt

derivat af benzoesyre med formlen VI anvendes chloridet.

Som opløsningsmiddel ved omsætningen anvendes fortrinsvis en alkohol, såsom methanol eller ethanol, eller et halogeneret opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, dichlorethan, chloroform og lignende, men andre organiske opløsningsmidler, som er forenelige med de anvendte reaktanter, f.eks. dioxan, tetrahydrofuran eller et carbonhydrid som hexan, kan ligeledes anvendes.

Omsætningen kan gennemføres i nærværelse af en protonacceptor, f.eks. et alkalimetalcarbonat eller en tertiær amin, i de tilfælde, hvor der frigøres saltsyre eller en anden syre under omsætningen, men denne protonacceptor er ikke uundværlig for fremstillingen af slutproduktet.

Produktet, der fås ved omsætningens afslutning, er i almindelighed en olie, der kan isoleres og karakteriseres ifølge sædvanlige metoder, men kan anvendes i rå tilstand til reduktionen med hydrid.

4-(3-Trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinerne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse og deres salte udviser en anorexigen aktivitet, der er bemærkelsesværdig og selektiv uden at give nogen virkning af amphetamintypen. Selektiviteten af deres virkning viser sig ved fraværelsen af sekundære farmakologiske virkninger, såsom en sedativ eller opstemmende virkning eller en hæmmende virkning på lokomotorisk aktivitet.

Den anorexigene aktivitet bedømmes ved metoden med fødeindtagelse hos rotter. Der anvendes hunrotter på 200 g, der i 10 dage forhindres i at indtage føde i 4 timer og udvælges på den ottende dag. Efter den tiende dag inddeles de randomiserede dyr i en kontrolgruppe, der kun behandles med bærestof, og flere behandlingsgrupper. Behandlingen gennemføres ad intraperitoneal eller oral vej 30 minutter eller 1 time før foderet stilles til rådighed, og derpå måles mængden af indtaget foder i løbet af den første time.

I tabel I er der for 7 repræsentative forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen anført:

den akutte giftighed, udtrykt som $DL_{50}$ hos rotter ved oral eller peritoneal indgivelse (A),

den anorexigene aktivitet, udtrykt som den orale eller peritoneale dosis, der nedsætter fødeindtagelsen 50% ($DI_{50}$, B),

forholdet mellem den akutte giftighed og den anorexigene aktivitet, som udtrykker det terapeutiske indeks i forbindelse med den akutte giftighed (A/B).

Som repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen anvendes følgende forbindelser:

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanoethyl)-1,2,3,5-tetrahydropyridin-hydrochlorid (forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 2),

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyanopropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 3),

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(4-cyanobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 4),

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-acetonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 5),

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 6),

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylmethyl-1,2,3,6--tetrahydropyridin-hydrochlorid (forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 7),

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyclohexylethyl)-1,2,3,6--tetrahydropyridin-hydrochlorid (forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 10).

Tabel I

| Forbindelse | Indgivelsesvej | A | B | A/B |
|---|---|---|---|---|
| | | $DL_{50}$ mg/kg | $DI_{50}$ mg/kg | |
| Eksempel 2 | i.p. | 205,8 | 12,0 | 17,1 |
| | p.o. | 254,2 | 9,5 | 26,7 |
| Eksempel 3 | i.p. | 258,5 | 11,1 | 23,3 |
| | p.o. | 538,5 | 11,7 | 46 |
| Eksempel 4 | p.o. | 335,6 | 10,5 | 32,0 |
| Eksempel 5 | i.p. | 165,0 | 10,8 | 15,3 |
| Eksempel 6 | i.p. | 134,2 | 6,5 | 20,6 |
| | p.o. | 298,6 | 11,8 | 25,3 |
| Eksempel 7 | i.p. | 135,4 | 5,5 | 24,6 |
| Eksempel 10 | p.o. | 488,4 | 2,6 | 187,8 |
| fenfluramin | i.p. | 85,6 | 5,4 | 15,8 |
| | p.o. | 100,4 | 4,0 | 25,1 |

Det fremgår af denne tabel, at de repræsentative forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse udviser en god anorexigen virkning sammen med en ringe giftighed. Deres effektivitet er på det terapeutiske indeks' niveau sammenlignelig med effektiviteten af sammenligningsforbindelsen.

På biokemisk niveau adskiller de her omhandlede, 4-(3--trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiner og deres salte sig fra fenfluoramin og dets derivater ved deres virkningsmekanisme. De her omhandlede forbindelser er således post-synaptiske agonister for serotonin med meget ringe virkninger på de præ-synaptiske mekanismer, såsom optagelse og frigørelse af serotonin, som fenfluoramin i modsætning hertil indvirker på. De her omhandlede forbindelsers virkningsmekanisme omfatter en bemærkelsesværdig anorexigen aktivitet og ringe sekundære virkninger.

Især fremkalder de her omhandlede forbindelser in vivo ingen nedsættelse af serotonin på centralt niveau. Der er der-

for ringere mulighed for, at en langvarig anvendelse af de omhandlede forbindelser fremkalder sekundære virkninger på centralt niveau.

I den følgende tabel II er der anført de cerebrale niveauer af serotonin - i procent i forhold til kontrollen - efter intraperitoneal eller oral indgivelse af 4 repræsentative forbindelser fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse. Bestemmelsen af det cerebrale niveau, ifølge Curzon og Green, Brit. J. Pharmacol. 39, 653, 1970) udføres 1 og/eller 2 timer efter indgivelsen. Fenfluramin anvendes som sammenligningsforbindelse.

Tabel II

| Forbindelse | Indgivelsesvej | Dosis mg/kg | Cerebralt serotonin-niveau, % i forhold til kontrol 1 time | 2 timer |
|---|---|---|---|---|
| Eksempel 2 | i.o. | 7,5 | - | 128 |
| | | 15,0 | 131,0 | 146 |
| | | 30,0 | - | 146 |
| Eksempel 6 | i.p. | 3,25 | - | 109 |
| | | 7,5 | - | 108 |
| | | 15,0 | - | 116 |
| Eksempel 7 | i.p. | 3,25 | - | 111 |
| | | 7,5 | - | 123 |
| | | 15,0 | - | 119 |
| Eksempel 10 | p.o. | 1,25 | - | 99 |
| | | 2,5 | - | 95 |
| | | 5 | - | 101 |
| fenfluramin | i.p. | 5 | 82,9* | - |
| | | 7,5 | 81,6* | 53,1** |
| | | 10 | 79,0** | - |

** signifikans P<0,01 * signifikans P<0,05

Det fremgår af denne tabel, at forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse i en dosis over den anorexigene $DE_{50}$ ikke formindsker det cerebrale serotoninniveau, medens fenfluramin fremkalder en betydelig sænkning af det cerebrale serotoninniveau.

De her omhandlede forbindelsers affinitet til de post-synaptiske receptorer for serotonin bestemmes ved metoden ifølge Peroutka og Snyder, Molec. Pharmacol. 1979, 16, 687-699, der består i at inkubere rotte-cortexmembraner med en fast koncentration af $^3$H-serotonin i nærværelse af forskellige koncentrationer af forbindelsen. Tabel III viser den molære koncentration af fem repræsentative forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, som giver en 50%'s hæmning af den specifikke binding til den serotoninerge receptor ($IC_{50}$), altså et mål for forbindelsens evne til at vekselvirke med $^3$H-serotonin ved bindingen til dens receptor. Fenfluramin anvendes som sammenligningsforbindelse.

Tabel III

| Forbindelse | Binding af $^3$H-serotonin (2μM) $IC_{50}$ (M) |
|---|---|
| Eksempel 2 | $4{,}3 \cdot 10^{-7}$ |
| Eksempel 3 | $3{,}1 \cdot 10^{-7}$ |
| Eksempel 6 | $1{,}1 \cdot 10^{-7}$ |
| Eksempel 7 | $4{,}1 \cdot 10^{-7}$ |
| Eksempel 10 | $1{,}8 \cdot 10^{-7}$ |
| fenfluramin | $>10^{-5}$ |

Det fremgår af denne tabel, at de her omhandlede forbindelser har en særdeles god affinitet til den serotoninerge post-synaptiske receptor, medens affiniteten af sammenligningsforbindelsen til den samme receptor er betydelig ringere.

I farmaceutiske præparater til oral, sublingual, subcutan, intramuskulær, intravenøs, transdermisk eller rectal

indgivelse kan de aktive bestanddele med formlen I indgives i enheds-indgivelsesformer i blanding med gængse farmaceutiske bærestoffer til dyr eller mennesker til behandling af fedme.

Til opnåelse af den ønskede anorexigene virkning kan dosisen af den aktive bestanddel variere mellem 0,1 og 100 mg pr. kg legemsvægt pr. dag.

Hver enhedsdosis kan indeholde 1-500 mg aktiv bestanddel i kombination med et farmaceutisk bærestof. Denne enhedsdosis kan indgives 1-4 gange pr. dag.

Opfindelsen illustreres ved de følgende eksempler.

Eksempel 1

En blanding af 0,025 mol 4-(3-trifluormethylphenyl)--1,2,3,6-tetrahydropyridin, 3,5 ml triethylamin og 0,025 mol chloracetonitril i 40 ml ethanol opvarmes til tilbagesvaling i 5 timer. Reaktionsopløsningen afkøles og koncentreres, og remanensen optages med diethylether. Den således fremkomne etheropløsning filtreres, vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Til den således fremkomne opløsning sættes en mættet opløsning af hydrogenchlorid i isopropanol. På denne måde fås 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanomethyl)-1,2,-3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 169-172°C. Udbyttet er 75% af det teoretiske.

Eksempel 2-12

Idet der gås frem som beskrevet i eksempel 1, omsættes 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin med henholdsvis 3-chlorpropionitril, 4-chlorbutyronitril, 5-chlorvaleronitril, chloracetone, 1-chlor-3-butanon, cyclopropylmethylchlorid, cyclohexylmethylchlorid, 2-cyclopentyl-1-chlorethan, 2-cyclohexyl-1-chlorethan, 2-cycloheptyl-1-chlorethan og 3-cyclohexyl-1-chlorpropan, og der fås de i den følgende tabel IV anførte forbindelser.

Tabel IV

| Eksempel | Forbindelse |
|---|---|
| 2 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanoethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i 95° ethanol smelter ved 226-229°C. Udbytte: 50% af det teoretiske. |
| 3 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyanopropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 168-170°C. Udbytte: 46,7% af det teoretiske. |
| 4 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(4-cyanobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 146-148°C. Udbytte: 45% af det teoretiske. |
| 5 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-acetonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 188-190°C. Udbytte: 56% af det teoretiske. |
| 6 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 173-176°C. Udbytte: 45% af det teoretiske. |
| 7 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i acetone smelter ved 178-180°C. Udbytte: 35% af det teoretiske. |
| 8 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclohexylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i en blanding af isopropanol og ethylacetat (1:4) smelter ved 217-220°C. Udbytte: 45% af det teoretiske. |
| 9 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyclopentylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 240-245°C. Udbytte: 39% af det teoretiske. |

Tabel IV (fortsat)

| Eksempel | Forbindelse |
|---|---|
| 10 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyclohexylethyl)--1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 252-257°C. Udbytte: 48% af det teoretiske. |
| 11 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cycloheptylethyl)--1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i isopropanol smelter ved 262-265°C. Udbytte: 40% af det teoretiske. |
| 12 | 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyclohexylpropyl)--1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation i acetone smelter ved 219-222°C. Udbytte: 25% af det teoretiske. |

Eksempel 13

En blanding af 0,03 mol 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,-3,6-tetrahydropyridin, 3,8 ml triethylamin og 0,03 mol 3-chlorpropionitril i 40 ml ethanol opvarmes til tilbagesvaling i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøles og koncentreres, og remanensen optages med diethylether og filtreres. Ved at behandle den således fremkomne etheropløsning, der indeholder 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanoethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin i form af basen, med henholdsvis p-toluensulfonsyre, maleinsyre og 2-naphthalensulfonsyre fås:

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanoethyl)-1,2,3,6--tetrahydropyridin-tosylat, der efter krystallisation i acetone smelter ved 154-158°C,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanoethyl)-1,2,3,6--tetrahydropyridin-maleat, der efter krystallisation i acetone smelter ved 85-95°C, og

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanoethyl)-1,2,3,6--tetrahydropyridin-napsylat, der efter krystallisation i acetone smelter ved 178-180°C.

På analog måde fås:

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-maleat, der efter triturering i diethylether smelter ved 78-80°C,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-napsylat, der efter krystallisation i en blanding af vand og acetone smelter ved 139-142°C, og

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-tosylat, der efter krystallisation i acetone smelter ved 86-88°C.

Eksempel 14

0,0263 mol acrylonitril sættes til en opløsning af 0,025 mol 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin i 19 ml vandfri ethanol. Reaktionsblandingen omrøres ved omgivelsestemperatur i 2 timer, hvorpå der tilsættes 50 ml ethanol og derefter en opløsning af saltsyre i ethanol. På denne måde fås ved udfældning 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyanoethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, som er identisk med produktet beskrevet i eksempel 2. Udbytte: 69,9% af det teoretiske.

På samme måde fås der ved omsætning af 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin med vinyl-methyl-keton 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der er identisk med produktet beskrevet i eksempel 6. Udbytte: 60,2% af det teoretiske.

Eksempel 15

a) Til en opløsning af 9,1 g 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 4,04 g triethylamin i 40 ml methylenchlorid afkølet til 0°C sættes dråbevis en opløsning af 4,2 g cyclopropancarboxylsyrechlorid i 20 ml methylenchlorid, idet der sørges for, at temperaturen ikke overskrider 5°C. Reaktionsblandingen henstilles i 30 minutter ved 0-5°C og derefter 1 time ved omgivelsestemperatur. Der tilsættes 200 ml diethyl-

ether og filtreres, og den organiske fase vaskes 3 gange med vand, tørres og inddampes til tørhed under formindsket tryk. Der fås på denne måde 11,5 g 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylcarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin i form af en gulbrun olie, der indeholder spor af urenheder.

På samme måde omsættes 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,-3,6-tetrahydropyridin med henholdsvis cyclohexylcarbonylchlorid, cyclohexylacetylchlorid, 3-cyclohexylpropionylchlorid, cyclopentylacetylchlorid og cycloheptylacetylchlorid i nærværelse af triethylamin, og der fås:

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclohexylcarbonyl-1,2,3,6--tetrahydropyridin i form af en gullig olie,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclohexylacetyl-1,2,3,6--tetrahydropyridin i form af en gullig olie,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyclohexylpropionyl)--1,2,3,6-tetrahydropyridin i form af en gullig olie,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopentylacetyl-1,2,3,6--tetrahydropyridin i form af en rå olie, og

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cycloheptylacetyl-1,2,3,6--tetrahydropyridin i form af en uren olie.

b) Til en blanding af 1,5 g $LiAlH_4$ og 60 ml diethylether ved 25-30°C sættes i løbet af 30 minutter 11 g 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylcarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 50 ml vandfri diethylether. Blandingen henstilles i 2 timer under omrøring ved omgivelsestemperatur, og derefter tilsættes der vand, etherfasen fjernes ved dekantering og tørres over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk. Den tilbageværende olie, der består af 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-base, opløses i isopropanol, og opløsningen gøres sur med hydrogenchloridgas. På denne måde fås 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclopropylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation fra 50 ml acetone smelter ved 178-180°C. Udbytte: 46,5%.

På samme måde fås:

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-cyclohexylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydrochlorid, der smelter ved 217-220°C,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyclohexylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydrochlorid, der smelter ved 252-257°C,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyclohexylpropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydrochlorid, der smelter ved 219-222°C,

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cyclopentylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydrochlorid, der smelter ved 240-245°C, og

4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cycloheptylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og dets hydrochlorid, der smelter ved 262-265°C.

Eksempel 16

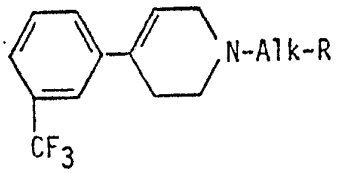
Til en blanding af 0,152 mol $LiAlH(OCH_3)_3$ og 60 ml vandfri diethylether ved omgivelsestemperatur sættes der i løbet af 30 minutter 0,038 mol 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyclohexylpropionyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 50 ml vandfri diethylether. Blandingen henstilles i 2 timer under omrøring ved omgivelsestemperatur. Derefter tilsættes der vand, etherfasen fraskilles ved dekantering og tørres over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk. Den tilbageværende olie, der består af 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyclohexylpropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-base, opløses i isopropanol, og den således fremkomne opløsning gøres sur med hydrogenchloridgas. På denne måde fås 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(3-cyclohexylpropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, der efter krystallisation fra acetone smelter ved 219-222°C.

Eksempel 17

Til en blanding af 0,114 mol $AlH_3$ og 60 ml vandfri tetrahydrofuran sættes 0,038 mol 4-(3-trifluormethylphenyl)-1--cycloheptylacetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin og 50 ml tetrahydrofuran. Der opvarmes til tilbagesvaling i 2 timer under omrøring, derefter afkøles der og tilsættes vand, etherfasen dekanteres og tørres over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk. Den tilbageværende olie, der består af 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cycloheptylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-base, opløses i isopropanol, og den således fremkomne opløsning gøres sur med hydrogenchloridgas. På denne måde fås 4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(2-cycloheptylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, der efter krystallisation fra isopropanol smelter ved 262-265°C.

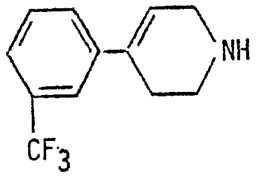
Patentkrav.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiner med formlen I



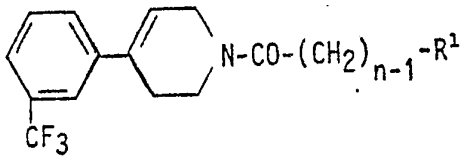

I

hvori R betyder cyano, acetyl eller cycloalkyl med 3-7 carbonatomer, og Alk betyder en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 carbonatomer, og deres farmaceutisk acceptable salte, kendetegnet ved, at a) 4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin med formlen V




V

omsættes med en forbindelse med formlen X-R, hvori R har den ovenfor angivne betydning, og X betyder en chlor-, brom- eller iodalkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller, når R betyder cyano eller acetyl, en vinylgruppe, der eventuelt er substitueret med en eller to methylgrupper eller med en ethylgruppe, i et organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på 20-200°C, eller b) en forbindelse med formlen VII




VII

hvori $R^1$ betyder en cycloalkylgruppe med 3-7 carbonatomer, og n betyder 1, 2, 3 eller 4, reduceres med aluminiumhydrid eller et komplekst hydrid af lithium og aluminium i et indifferent organisk opløsningsmiddel ved en temperatur fra 0°C til kogepunktet af det anvendte opløsningsmiddel til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R betyder en cycloalkylgruppe med 3-7 carbonatomer, hvorefter en ved a) eller b) fremstillet forbindelse eventuelt

omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det under a) anvendte organiske opløsningsmiddel er en aliphatisk alkohol med 1-6 carbonatomer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der som reduktionsmiddel anvendes lithiumaluminiumhydrid.