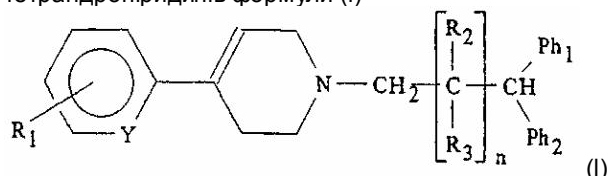


Даний винахід стосується нових 4-заміщених гем-дифенілалкіл-1,2,3,6-тетрагідропіридинів, що відзначаються нейротрофічною та нейрозахисною активністю, способу їх одержання та фармацевтичних композицій, що їх містять.

У документі EP 0 458 696 описано використання 1-(2-нафтилетил)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину для одержання ліків, призначених для лікування церебральних та нейронних порушень.

Останнім часом виявлено, що деякі гем-дифенілалкіл-1,2,3,6-тетрагідропіридини, заміщені фенільною або піридинною групою, справляють на нервову систему нейротрофічний вплив, подібний до впливу фактора росту нервової тканини (NGF від англійського Nerve Growth Factor), і можуть відновлювати функціонування ушкоджених клітин або клітин, що мають аномалії в їхніх фізіологічних функціях.

Таким чином, цей винахід стосується, відповідно до одного з його аспектів, гем-дифенілалкіл-1,2,3,6-тетрагідропіридинів формули (I)



в якій:

Y означає -CH- або -N-;

R1 означає галоген, групу CF3, (C1-C4)алкіл або (C1-C4)алкоксигрупу;

кожний з радикалів R2 і R3 означає водень або (C1-C3)алкіл;

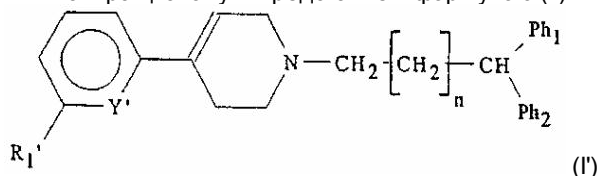
n дорівнює 0 або 1;

Ph1 і Ph2 означають, кожний незалежно, незаміщену, монозаміщену або полізаміщену фенільну групу, а також їх солей та сольватів та їх солей четвертинного амонію.

Кращими сполуками згідно з цим винаходом є сполуки формули (I), в якій Y означає CH і R1 означає CF3, і сполуки формули (I), в якій Y означає N і R1 означає Cl.

Серед цих сполук найкращими є сполуки формули (I), у якій, крім того, і R2, і R3 є атомами водню, а n дорівнює 0 або 1.

Найкращі сполуки представлені формулою (I')



в якій R1' означає CF3 і Y' означає CH, або R1' означає Cl і Y' означає N, і n дорівнює 0 або 1, при цьому Ph1 і Ph2 є такими, як визначено вище.

У формулах (I) і (I') Ph1 і Ph2 є у оптимальному варіанті однаковими, але так само вони можуть бути і різними, що припускає наявність хірального атома вуглецю.

В оптимальному варіанті Ph1 і Ph2 означають, кожний незалежно, фенільну групу, фенільну групу, монозаміщену в положенні 2, 3 або 4 атомом фтору, хлору або метильною, етильною, н-пропільною, ізопропільною, н-бутильною, ізобутильною, втор-бутильною, трет-бутильною, трифторметильною, ціано, метокси, метилтіо, метилсульфонільною, етоксид, етилтіо, етилсульфонільною, (C1-C3)алкоксикарбонільною або ді(C1-C3)алкіламінокарбонільною групою; фенільну групу, двозаміщену в положеннях 2, 4; 3, 4; 3, 5 або 2, 6 атомом фтору, хлору або метильною, етильною, трифторметильною, ціано або метокси групою; або фенільну групу, тризаміщену в положеннях 3, 4, 5; 2, 4, 5 або 2, 4, 6 атомом хлору, фтору або метильною, етильною, трифторметильною, ціано або метокси групою.

Коли Ph1 і Ph2 різні, одна з фенільних груп є, в оптимальному варіанті, незаміщеною, а інша, у оптимальному варіанті, є монозаміщеною у положенні 2, 3 або 4, як зазначено вище.

У цьому описі термін "(C1-C3)алкіл" означає метильну, етильну, н-пропільну та ізопропільну групи.

Термін "алкоксигрупа" означає гідроксильну групу, заміщену (C1-C4)алкільною групою.

Найкращими є такі сполуки:

1-(2,2-дифенілетил)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

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

1-[2,2-(3,3'-біс(трифторметил)дифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

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

1-[2-(4-фторфеніл)-2-фенілетил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

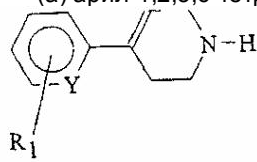
1-(3,3-дифенілпропіл)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

1-[2,2-(4,4'-дихлордифеніл)етил]-4-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин;

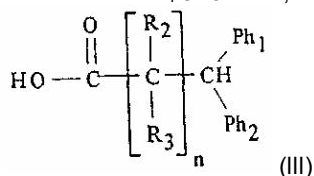
та їх солі, сольвати або солі четвертинного амонію.

Згідно з іншим його аспектом, цей винахід стосується способу одержання сполук формули (I), їх солей або сольватів та їх солей четвертинного амонію, який відрізняється тим, що:

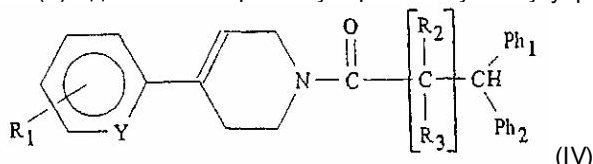
(а) арил-1,2,3,6-тетрагідропіридин формули (II),



в якій Y і R<sub>1</sub> є такими, як визначено вище, вводять у реакцію з кислотою формули (III),



в якій n, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Ph<sub>1</sub> і Ph<sub>2</sub> є такими, як визначено вище, або одною з її функціональних похідних;  
(б) відновлюють проміжну карбонільну сполуку формули (IV)



(в) виділяють одержану у такий спосіб сполуку формули (I) і у ряді випадків перетворюють її на одну з її солей, або на один з її сольватів, або на одну з її солей четвертинного амонію.

Реакція стадії (а) може бути проведена в органічному розчиннику при температурах у діапазоні між -10°C і температурою кипіння реакційної суміші; в оптимальному варіанті реакцію проводять при низькій температурі.

Як реакційний розчинник в оптимальному варіанті використовують галоген-вмісний розчинник, такий як метиленхлорид, дихлоретан, 1,1,1-трихлоретан, хлороформ і подібні розчинники, або спирт, такий як метанол або етанол; але також використовують інші органічні розчинники, сумісні з використовуваними реагентами, наприклад, діоксан, тетрагідрофуран або вуглеводень, такий як гексан.

Реакція може бути проведена у присутності акцептора протонів, наприклад, карбонату лужного металу або третинного аміну. Як відповідну функціональну похідну кислоти формули (III) використовують вільну кислоту, у певних випадках активовану (наприклад, бензилхлоридфталатом (BOP)), ангідрид, змішаний ангідрид, активований естер або галогенід кислоти, у оптимальному варіанті хлорид або бромід. З активованих естерів п-нітрофенільний естер є найкращим, але також підходять естери метоксифенілу, тритилу, бензгідрилу та інші подібні до них естери.

Відновлення на стадії (б) здійснюють підходящими відновниками, такими як гідриди алюмінію або комплексний гідрид літію та алюмінію, в інертному органічному розчиннику при температурах у діапазоні між 0°C і температурою кипіння реакційної суміші, згідно зі одноразовими способами.

Під терміном "інертний органічний розчинник" розуміють розчинник, що не справляє впливу на реакцію. Такими розчинниками є, наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан або 1,2-диметоксиетан.

Одержану сполуку формули (I) виділяють згідно зі одноразовими способами і, у ряді випадків, перетворюють на одну з її кислотно-адитивних солей, або, коли присутня одна кислотна група, амфотерний характер сполуки дає можливість виділення або солей з кислотами, або солей з основами.

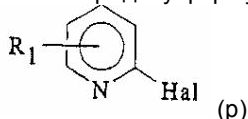
Коли солі сполуки формули (I) одержують з метою введення їх як лікарських засобів, потрібно, щоб використовувані кислоти або основи були фармацевтично прийнятними; якщо солі сполуки формули (I) одержують з іншою метою, наприклад, для того, щоб краще очистити продукт або щоб здійснити аналітичні дослідження, тоді використовують будь-яку кислоту або основу.

Солями фармацевтично прийнятних кислот є, наприклад, солі мінеральних кислот, такі як хлорідрат, бромідрат, борат, фосфат, сульфат, бісульфат, вторинний фосфат, первинний фосфат, і солі органічних кислот, такі як цитрат, бензоат, аскорбат, метилсульфат, нафталін-2-сульфонат, пікрат, фумарат, малеат, малонат, оксалат, сукцинат, ацетат, тартрат, мезилат, тозилат, ізетіонат, α-кетоглутарат, α-гліцерофосфат, глюкозо-1-фосфат тощо.

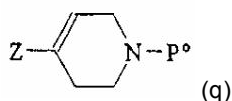
Солями фармацевтично прийнятних основ є, наприклад, солі лужних або лужноземельних металів, таких як натрій, калій, кальцій, магній, і солі органічних основ, таких як аміни, основні амінокислоти (лізін, аргінін, гістидин), трометамол, N-метилглутамін тощо.

Вихідні аміни формули (II), в якій Y означає CH, є відомими сполуками, або їх одержують способами, аналогічними тим, що їх використовують для одержання відомих сполук.

Вихідні аміни формули (II), в якій Y означає N, одержують шляхом реакції відповідного 2-галогенпіридину формули (p);



в якій R<sub>1</sub> є таким, як визначено вище, і Hal означає атом галогену, з 1,2,3,6-тетрагідропіридином формули (q)



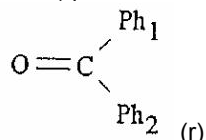
в якій P<sup>°</sup> означає захисну групу, таку як, наприклад, бензильна група, і Z означає замісник, який створює можливість нуклеофільного заміщення галогену у піридині. Такими замісниками є, наприклад, триалкілстанани, такі як трибутилстанан або сполуки Гриньяра.

Далі шляхом відщеплення захисної групи у відповідних умовах знімають захист із 1,2,3,6-

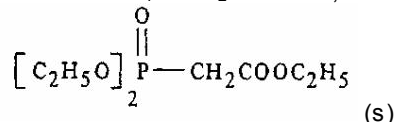
тетрагідропіридину.

Кислоти формули (III), в якій  $n=1$ , одержують за реакцією Віттига, в результаті

а) реакції між відповідним бензофеноном формули (r),

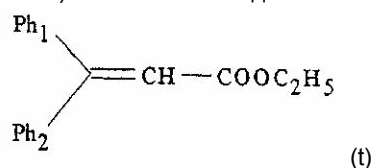


в якій  $\text{Ph}_1$  та  $\text{Ph}_2$  є такими, як визначено вище, і сполукою формули (s),



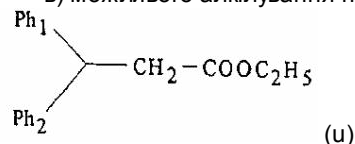
згідно з реакцією Віттига (як описано, наприклад, у J. Med. Chem., 1996, 39, (11): 2197-2206) і подальшого

б) каталітичного відновлення проміжного продукту формули (t)

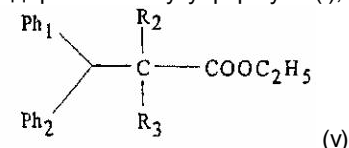


у присутності каталізатора, такого як Pd/C, і

в) можливого алкілювання проміжного продукту формули (u)

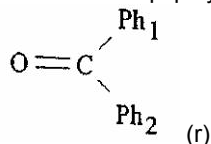


у положенні  $\alpha$  відносно карбонільної групи естеру, згідно з відомими способами, якщо бажать одержати сполуку формули (I), в якій  $\text{R}_2$  та  $\text{R}_3$  відрізняються від водню, і гідролізу естеру формули (v)

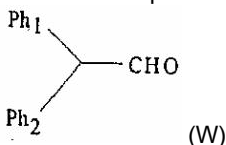


для того, щоб одержати кислоту формули (III), в якій  $n=1$ .

Кислоти формули (III), в якій  $n$  дорівнює 0, одержують з відповідного бензофенону формули (r)

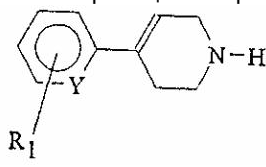


в якій  $\text{Ph}_1$  та  $\text{Ph}_2$  є такими, як визначено вище, шляхом реакції з йодидом триметилсульфоксонію й окисненням проміжного альдегіду формули (w)



згідно зі способом, описаним у J. Am. Chem. Soc., 1990, 112 (18) : 6690-6695, з метою одержання відповідної кислоти.

Згідно з іншим функціональним способом, сполуки формули (I), в якій  $n$  дорівнює 0, одержують також шляхом реакції між арил-1,2,3,6-тетрагідропіридином формули (II)



в якій  $\text{R}_1$  і  $\text{Y}$  є такими, як визначено вище, і альдегідом формули (w), наведеної вище, у присутності відновника, такого як ціаноборгідрид натрію, згідно з відомими способами.

Вплив сполук формули (I) на нервову систему було розкрито у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, проведених згідно зі способами, описаними у EP O 458 696, і у дослідженнях з метою оцінки виживаності нейронів за допомогою тесту на виживання *in vitro*, проведеного з використанням нейронів, виділених із розтинів септальної ділянки ембріонів щурів.

Згідно з цим тестом, при розтині у стерильних умовах під мікроскопом беруть на аналіз септальну ділянку ембріонів щурів віком 17 - 18 днів, після чого її розщеплюють у середовищі трипсин-ЕДТА.

Суспензію клітин поміщають у колбу для культивування у середовищі DME/Ham's F12 (об'єм : об'єм) (модифіковане Дульбекко середовище Ігла/живильне середовище Хема F12 -R. G. Ham, Proc. Nat. Sci., 1965, 53 : 288), що містить 5%-ну телячу сироватку і 5%-ну конячу сироватку і підтримується при 37°C протягом 90хв. Ця обробка дозволяє видалити клітини, які не являють собою нейрони.

Після цього нейробласти висівають у лунки титрувального планшета з розрахунку  $17 \times 10^4$  клітин/см<sup>2</sup> у безсироваткове культуральне середовище, яке складається з DME/Ham's F12, що містить селен (30нМ) та трансферин (1,25мкМ). Кожну лунку перед цим обробляють полі-L-лізином. Засіяні планшети поміщають до інкубатора з термостатом (37°C; 5% CO<sub>2</sub>).

Тестовані сполуки розчиняють у ДМСО і розбавляють, згідно з вимогами, культуральним середовищем.

Нейробласти витримують у планшетах, які містять тестовану сполуку або відповідний розчинник, протягом 4 днів без заміни середовища.

Через 4 дні середовище заміняють сіллю тетразолію, розчиненою у культуральному середовищі (0,15мг/мл). Після цього клітини поміщають у термостат з температурою 37°C на 4 год. Мітохондріальні сукцинодегідрогенази живих клітин відновлюють сіль тетразолію до голубого формагану, оптичну густину якого після розчинення в ДМСО вимірюють при 540нм. Ця густина лінійно корелює з числом живих клітин (Manthorpe et al., Dev. Brain Res., 1988, 25 : 191-198).

Розбіжності між групами, що містять тестовані сполуки, і контрольними зразками оцінюють шляхом статистичного аналізу, використовуючи двосторонній t-тест Даннета ("two-tailed Dunnett t-test").

У цьому останньому тесті сполуки формули (I) виявилися так само активними, або навіть більш активними, ніж сполуки, що їх описано в документі EP-0 458 696, при цьому ефективність деяких сполук формули (I) щодо виживаності нейронів виявилася удвічі більш високою порівняно з активністю сполуки А, описаної у EP-0 458 696.

Завдяки такій сильній нейрозахисній активності та їхній низькій токсичності, що дозволяє застосовувати їх як ліки, сполуки формули (I), а також їх фармацевтичне прийнятні солі приєднання (адитивні солі), їх солі та їх солі четвертинного амонію використовують для одержання фармацевтичних композицій, показаних для лікування та/або профілактики будь-яких захворювань, пов'язаних із дегенерацією нейронів. Зокрема, сполуки цього винаходу використовують окремо або разом при сумісному введенні, або разом з іншими активними агентами, що діють на ЦНС, наприклад, інгібіторами ацетилхолінестерази, холіноміметиками вибіркової дії M<sub>1</sub>, антагоністами N-метил-D-аспартату (NMDA), ноотропними речовинами, такими як пірацетам, особливо при таких показаннях: розлади пам'яті, судинна деменція, пост-енцефалітні порушення, пост-апоплексичні розлади, пост-травматичні синдроми, що з'являються внаслідок черепно-мозкової травми, розлади, які розвиваються внаслідок гіпоксії мозку, хвороба Альцгеймера, старече недомовство, субкортикальна деменція, така як хорея Гентингтона та хвороба Паркінсона, деменція, що є наслідком СНІДу, невропатії, викликані залишковими явищами або ушкодженням симпатичних або сенсорних нервів, а також захворювання мозку, такі як набряк мозку, дегенерації спинного мозку та мозочка, дегенерація рухових нейронів, як наприклад, боковий аміотрофічний склероз.

Введення сполук цього винаходу здійснюють орально, парентерально, під'язиковим або кризьшкірним шляхом. Кількість активного агента, призначуваного для лікування церебральних та нейронних розладів, згідно зі способом цього винаходу, залежить від природи та тяжкості захворювань, що лікують, а також від ваги тіла хворого. При цьому оптимальні одноразові дози зазвичай містять від 0,25 до 700мг, бажано від 0,5 до 300мг, у кращому варіанті від 1 до 150мг, наприклад, від 2 до 50мг, а саме 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 або 50мг продукту. Ці одноразові дози звичайно призначають один або декілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 5 разів на день, у оптимальному варіанті 1 - 3 рази на день, при цьому сумарна доза для людини становить від 0,5 до 1400мг на день, у оптимальному варіанті від 1 до 900мг на день, наприклад, від 2 до 500мг, ще краще - від 2 до 200мг на день.

Згідно з іншим його аспектом, метою цього винаходу є фармацевтична композиція, що містить як активні агенти сполуку формули (I), наведеної вище, і сполуку, що її показано для симптоматичного лікування старечого недомовства типу хвороби Альцгеймера (DAT), або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Вираз "сполука, що її показано для симптоматичного лікування старечого недомовства типу хвороби Альцгеймера (DAT)" означає продукт, який є спроможним поліпшити симптоматологічну картину пацієнтів, хворих на DAT, без впливу на причини захворювання.

Такими сполуками є, наприклад, інгібітори ацетилхолінестерази, мускаринові агоністи M<sub>1</sub>, агоністи нікотину, антагоністи рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA), ноотропні речовини.

Кращими інгібіторами ацетилхолінестерази є донепезил і такрин.

До інших використовуваних інгібіторів ацетилхолінестерази належать, наприклад, рівастигмін (SDZ-ENA-713), галантамін, метрифонат, ептастигмін, велнакрин, фізостигмін (Drugs, 1997, 53 (5): 752-768; The Merck index 12 ed.).

До інших інгібіторів ацетилхолінестерази належать також 5,7-дигідро-3-[2-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]етил]-6Н-піроло[3,2-f]-1,2-бензизоксазол-6-он, який називають також ікопезилом (J. Med. Chem., 1995, 38:2802-2808), MDL-73,745 або цифрозилоном (Eur. J. Pharmacol., 1995, 276: 93-99) TAK-147 (J. Med. Chem., 1994, 37: 2292-2299).

Іншими інгібіторами ацетилхолінестерази є, наприклад, ті, що описані в японській заявці на патент 09-095483, міжнародних заявках на патенти 97/13754, 97/21681, 97/19929, заявці на патент ZA-96-04565, американському патенті 5. 455. 245, міжнародній заявці на патент 95-21822, європейській заявці на патент 637 586, американському патенті 5. 401. 749, європейській заявці на патент 742 207, американському патенті 5. 547. 960, міжнародних заявках на патенти 96./20176, 96/02524, європейській заявці на патент 677 516, японських заявках на патенти 07-188177, 07-133274, європейських заявках на патенти 649 846, 648 771, японській заявці на патент 07-048370, американському патенті 5. 391. 553, міжнародній заявці на патент 94/29272, європейській заявці на патент 627 400.

Згідно з іншим його аспектом, цей винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні

агенти сполуку формули (I) і агоніст рецептора  $M_1$  або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Агоністами рецептора  $M_1$  є, наприклад, міламелін, безипіридин, талсаклідін, ксаномелін, YM-796 і YM-954 (Eur. J. Pharmacol., 1990, 187: 479-486), 3-[N-(2-діетиламіно-2-метилпропіл)-6-феніл-5-пропіл]піридазинамін, що його називають також SR-46559 (Biogr. Med. Chem. Let., 1992,2: 833-838), AF-102, Ct-979, L-689, 660, LU 25-109, S-99 77-2, SB 202,026, тіопілокарпін, WAL 2014 (Pharmacol-Toxicol., 1996, 78: 59-68).

Згідно з іншим його аспектом, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні агенти сполуку формули (I) і агоніст нікотину або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Кращими агоністами нікотину є, наприклад, MKC-231 (Biogr. Med. Chem. Let., 1995, 5(14): 1495-1500), T-588 (Japan J. Pharmacol., 1993, 62: 81-86), ABT-418 (Br. J. Pharmacol., 1997, 120: 429-438).

Згідно з іншим його аспектом, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні агенти сполуку формули (I) і антагоніст рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Кращим антагоністом рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) є, наприклад, мемантин (Arzneim. Forsch., 1991, 41: 773-780).

Згідно з іншим його аспектом, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активні агенти сполуку формули (I) і ноотропний агент або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Ноотропними агентами, що їх використовують згідно з цим винаходом, є, наприклад, нетирацетам, небрацетам (Merk Index, 12 ed.).

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

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

У фармацевтичні композиції цього винаходу для орального, під'язикового, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, кризьшкірного або ректального введення в організм тварини і людини з метою лікування вищезгаданих захворювань активний агент вводять у одноразових лікарських формах, наприклад, у ліофілізованій формі, або у суміші зі звичайними фармацевтичними носіями.

Відповідні одноразові лікарські форми містять у собі форми для введення оральним шляхом, такі як таблетки, можливі подільні, желатинові капсули, порошки, гранули і розчини або суспензії, форми для під'язикового і трансбукального введення, форми для підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, форми для локального введення і форми для ректального введення.

Коли приготровляють тверду композицію у вигляді таблеток, головний активний компонент змішують із фармацевтичним носієм, таким як желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік, або з подібними продуктами.

На таблетки наносять захисне покриття із сахарози або інших придатних для цього матеріалів, або їх обробляють таким чином, щоб вони забезпечували тривалу або уповільнену дію і безперервно вивільнювали попередньо задану кількість активного агента.

Препарат у вигляді желатинових капсул приготровляють, змішуючи активний компонент із розріджувачем і заливаючи одержану суміш у м'які або тверді желатинові капсули.

Препарат у вигляді сиропу або еліксиру містить активний компонент разом із підсолоджувачем, переважно безкалорійним, метилпарабеном і пропілпарабеном (як антисептиками), а також агентом, що надає відповідного смаку та кольору.

Дисперговані у воді порошки або гранули містять активний компонент у суміші з диспергувальними або зволожувальними агентами, або агентами, що утворюють суспензію, такими як полівінілпіролідон, а також із підсолоджувачами або коректорами смаку.

Для ректального введення використовують супозиторії, що їх приготровляють разом із зв'язувальними речовинами, що плавляться при температурі прямої кишки, наприклад, олією какао або поліетилеполіями.

Для парентерального введення використовують водні суспензії, сольові розчини або стерильні і придатні для ін'єкцій розчини, які містять фармакологічно сумісні диспергувальні та/або зволожувальні агенти, наприклад, пропіленгліколь або бутіленгліколь.

Активний агент буває, зокрема, у вигляді мікрокапсул, у певних випадках, з одним або кількома носіями або добавками.

У фармацевтичних композиціях згідно з цим винаходом активний компонент також застосовуватися у вигляді комплексу включення у циклодекстрини, їх прості ефіри або їх естери.

Приклади, що їх наведено далі-за текстом, більш повно ілюструють винахід, проте, не обмежують об'єму його патентного захисту.

Приклад 1

1-(2,2-дифенілетил)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат

1а) 1-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -дифенілацетил)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин

До суміші 8г (0,035моль) 4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, 50мл метиленхлориду та 4,96мл триетиламіну при температурі від 0 до +5°C по краплинах додають 8г  $\alpha$ ,  $\alpha$ -дифенілацетилхлориду в 50мл метиленхлориду. Перемішують протягом години при кімнатній температурі, випарюють розчинник в умовах зниженого тиску, залишок поміщають в етиловий ефір, промивають водним розчином 0,2M соляної кислоти, водою, водним розчином карбонату натрію і знову водою. Сушать на сульфаті натрію, випарюють

розчинник в умовах зниженого тиску. Одержують 5г цільової сполуки.

1б) 1-(2,2-дифенілетил)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат

До суміші 0,7г гідриду алюмінію і літію в 10мл етилового ефіру при 25°C по краплинах додають розчин 5г (0,012моль) продукту попередньої стадії в 50мл простого етилового ефіру. Перемішують при кімнатній температурі протягом години, додають по краплинах 5мл води. Розділяють дві фази, сушать органічну фазу на сульфаті натрію і випарюють розчинник в умовах зниженого тиску. Одержують у такий спосіб 1-(2,2-дифенілетил)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин. За допомогою насиченого розчину простого етилового ефіру в соляній кислоті одержують хлорідрат. Кристалізують у 150мл етилацетату.

Температура плавлення, Т. пл. (хлорідрату) дорівнює 207 - 210°C.

Приклад 2

1-[2,2-(4,4'-дихлордифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його оксалат

2а)  $\alpha, \alpha$ -(4,4'-дихлордифеніл)ацетальдегід

До суміші 5,5г (0,025моль) триметилсульфоксоній-йодиду в 10мл безводного тетрагідрофурану порціями додають 0,75г (0,025моль) гідриду натрію у вигляді 80%-ного розчину в олії. Нагрівають при 55°C протягом 6 годин і додають 6г (0,025моль) 4,4-дихлорбензофенону в 10мл безводного тетрагідрофурану. Суміш перемішують при 55°C протягом ночі, виливають у воду, екстрагують простим етиловим ефіром, сушать органічну фазу на сульфаті натрію, випарюють розчинник в умовах зниженого тиску. Розчиняють залишок у 32мл толуолу і додають 3мл  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Перемішують протягом 2хв, після чого залишають на 3 хвилини. Два рази промивають водним розчином бікарбонату натрію, сушать органічну фазу на сульфаті натрію, випарюють розчинник в умовах зниженого тиску. Одержують олію, яку очищають за допомогою хроматографії на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш гексан/етилацетат = 9/1. Одержують цільову сполуку.

2б) 1-[2,2-(4,4'-дихлордифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його оксалат

При температурі від 0 до +5°C змішують 1,3г (0,0045моль) продукту попередньої стадії, 1,2г (0,0053моль) 4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, 21мл метанолу, 0,8мл льодяної оцтової кислоти і 0,5г безводного ацетату натрію. При тій самій температурі до суміші додають 0,76г (0,0121моль) ціаноборгідриду натрію, перемішують протягом 1,5 годин при низькій температурі, після цього перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

Додають по краплинах 5мл концентрованої соляної кислоти, перемішують впродовж 10хв., випарюють метанол і поміщають залишок у суміш етилацетат/розведений водний розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Розділяють на дві фази, сушать органічну фазу на сульфаті натрію і випарюють розчинник в умовах зниженого тиску. Одержують олію, яку очищають за допомогою хроматографії на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш гексан/етилацетат = 9/1. Одержують цільову сполуку у вигляді основи. Далі одержують оксалат за допомогою обробки щавлевою кислотою в ізопропанолі. Температура плавлення, Т. пл. (оксалату) дорівнює 187 - 189°C.

Приклад 3

1-[2,2-(3,3'-бістрифторметилдифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його оксалат

3а)  $\alpha, \alpha$ -(3,3'-бістрифторметилдифеніл)ацетальдегід

Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2а), але використовуючи 3,3'-бістрифторметилбензофенон, одержують цільову сполуку.

3б) 1-[2,2-(3,3'-бістрифторметилдифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його оксалат

Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2б), але використовуючи продукт попередньої стадії замість  $\alpha, \alpha$ -(4,4'-дихлордифеніл)ацетальдегіду, одержують цільові сполуки. Температура плавлення Т. пл. (оксалату) дорівнює 194 - 196°C.

Приклад 4

1-[2,2-(4,4'-диметоксидифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат

4а)  $\alpha, \alpha$ -(4,4'-диметоксидифеніл)ацетальдегід

Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2а), але використовуючи 4,4'-диметоксибензофенон, одержують цільову сполуку.

4б) 1-[2,2-(4,4'-диметоксидифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат

Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2б), але використовуючи продукт попередньої стадії замість  $\alpha, \alpha$ -(4,4'-дихлордифеніл)ацетальдегіду, одержують цільові сполуки. Температура плавлення Т. пл. (хлорідрату) дорівнює 214 - 216°C.

Приклад 5

1-[2-(4-фторфеніл)-2-фенілетил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат

5а)  $\alpha$ -4-фторфеніл- $\alpha$ -фенілацетальдегід

Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2а), але використовуючи 4-фторбензофенон, одержують цільову сполуку.

5б) 1-[2,2-(4-фторфеніл)-2-фенілетил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат

Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2б), але використовуючи продукт попередньої стадії замість  $\alpha, \alpha$ -(4,4'-дихлордифеніл)ацетальдегіду, одержують цільові сполуки. Температура плавлення Т. пл. (хлорідрату) дорівнює 206 - 208°C.

Приклад 6

1-(3,3-дифенілпропіл)-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат  
Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 1б), але використовуючи одноразову 3,3-дифенілпропіонову кислоту (Aldrich, посилання D21, 165-6) замість 2,2-дифенілоцтової кислоти, одержують цільові сполуки. Температура плавлення Т пл. (хлорідрату) дорівнює 176 - 178°C.

Приклад 7

1-[2,2-(4,4'-дихлордифеніл)етил]-4-(6-хлорпірид-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин та його хлорідрат  
Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2б), але використовуючи 4-(6-хлорпірид-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин замість 4-(3-трифторметил-феніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, одержують цільову сполуку. Температура плавлення Т пл. (хлорідрату) дорівнює 230 - 232°C.

Приклад 8

Хлорідрат 1-[2,2-(4,4'-дифтордифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину  
Діючи у такий спосіб, як описано у прикладі 2, але використовуючи 4,4'-дифторбензофенон замість 4,4'-дихлорбензофенону, одержують 1-[2,2-(4,4'-дифтордифеніл)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин. Хлорідрат одержують за допомогою розчину соляної кислоти в ізопропанолі. Одержують цільову сполуку. Температура плавлення Т пл. дорівнює 173 - 175°C.

Приклад 9

Хлорідрат 1-[2,2-(4,4'-дихлордифеніл)етил]-4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину.

9а) Хлорідрат 4-гідрокси-4-(2-трифторметилфеніл) піперидину

Змішують 3,25г (0,135моль) Mg із малою кількістю I<sub>2</sub> "на кінчику шпателя" і додають по краплинах розчин 30,4г (0,135моль) 2-бром-1-трифторметилбензолу в 125мл ТГФ. Перемішують протягом години при кімнатній температурі і додають по краплинах 10,1г (0,041моль) бензилпіперидону. Перемішують протягом години при кімнатній температурі і до суміші додають насичений розчин хлориду амонію. Екстрагують етиловим ефіром, сушать органічну фазу і випарюють розчинник в умовах зниженого тиску. Продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш циклогексан/етилацетат. Одержують 6,8г 1-бензил-4-гідрокси-4-(2-трифторметилфеніл)піперидину, який гідрують у 75мл 95%-ного етанолу з кислим рН (за рахунок додавання соляної кислоти), за допомогою 0,7г 10% Pd/C, нагріваючи при температурі 60°C протягом 8 годин. Каталізатор відфільтровують, і одержують таким чином 2,1г цільового продукту. Температура плавлення Т пл. дорівнює 247 - 251 °C.

9б) Хлорідрат 4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину

Розчиняють 2,0г (0,007моль) продукту попередньої стадії в 12мл льодяної оцтової кислоти. Додають по краплинах 3мл концентрованої сірчаної кислоти і нагрівають при 100°C протягом двох годин. Виливають на лід, додають до суміші концентрований розчин NaOH до основного рН і екстрагують метиленхлоридом. Сушать органічну фазу і випарюють розчинник в умовах зниженого тиску. Екстрагують продукт у 15мл ізопропанолу й одержують 4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин. Одержують хлорідрат за допомогою розчину соляної кислоти в ізопропанолі. Далі одержують 0,9г цільової сполуки. Температура плавлення Т пл. дорівнює 213 - 215°C.

9в) Хлорідрат 1-[2,2-(4,4'-дихлордифеніл)етил]-4-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину

При температурі від 0 до +5°C змішують 0,5г (0,0022моль) продукту попередньої стадії у вигляді основи, 9мл метанолу, 0,33мл льодяної оцтової кислоти і 0,2г безводного ацетату натрію. При тій самій температурі до суміші додають 0,5г (0,0019моль) α,α-(4,4'-дихлордифеніл) ацетальдегіду, одержаного згідно з прикладом 2а), далі 0,33г ціаноборгідриду натрію, перемішують протягом 1,5 годин при низькій температурі, далі при кімнатній температурі протягом ночі. Додають по краплинах 2,1 мл концентрованої соляної кислоти, перемішують протягом 15хв., випарюють метанол і екстрагують залишок у суміші етилацетат/розведений водний розчин NH<sub>4</sub>OH. Сушать органічну фазу, додають насичений розчин ізопропанолу у соляній кислоті і випарюють розчинник. Одержують олію, яку очищають за допомогою хроматографії на силікагелевій колонці, використовуючи як елюент суміш гексан/етилацетат = 9/1. Одержують 0,48г цільової сполуки, яку кристалізують у етилацетаті. Температура плавлення Т пл. дорівнює 229 - 230°C.