



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **329065**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 211/26 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 31/452 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 211/94 (2006.01)

Patentstyret

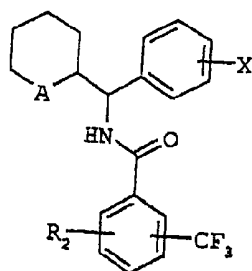
(21)	Søknadsnr	20044388	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.04.17 PCT/FR03/01232
(22)	Inng.dag	2004.10.15	(85)	Videreføringsdag	2004.10.15
(24)	Løpedag	2003.04.17	(30)	Prioritet	2002.04.19, FR, 0204916
(41)	Alm.tilgj	2005.01.19			
(45)	Meddelt	2010.08.09			
(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, FR-75013 PARIS, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Pascale Magat, 34, avenue Mazarin, FR-94380 CHILLY-MAZARIN, Frankrike Gihad Dargazanli, 47, boulevard de la Vanne, FR-94230 CACHAN, Frankrike Benoit Marabout, 45 bis, rue de Versailles, FR-91300 MASSY, Frankrike Geneviève Estenne-Bouhtou, 18, rue des Jardins, FR-94550 CHEVILLY-LARUE, Frankrike Florence Medaisko, 28, avenue Ronsard, FR-94100 SAINT-MAUR- DES-FOSES, Frankrike			
(74)	Fullmektig	JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Derivater av N-[fenyl(piperidin-2yl)metyl]benzamid og anvendelse av de samme i terapeutika			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formel (I) hvori A betyr: en gruppe med formel $N-R_1$ hvori R_1 betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en fenylalkylgruppe, en alkenylgruppe eller en alkynylgruppe; eller en gruppe med formel $N^+(O^-)R_1$ hvori R_1 er som definert over; eller en gruppe med formel $N^+(R^1)R_1$ hvori R^1 betyr en alkylgruppe og R_1 er som definert over.

X betyr et hydrogenatom eller en eller flere substituenten valgt fra halogenatomene og trifluormetyl-, alkyl- og alkoksygruppene. R_2 betyr et hydrogenatom, en eller flere substituenten valgt fra halogenatomene og trifluormetyl-, alkyl-, alkoksy-, aminogruppene med formel NR_3R_4 hvori R_3 og R_4 hver betyr et hydrogenatom eller en alkylgruppe eller danner, sammen med nitrogenatomet som bærer de samme, en pyrrolidinring, piperidinring eller morfolinring, eller en eventuelt substituert fenylgruppe. Oppfinnelsen er egnet for anvendelse i terapeutika.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse i form av en ren optisk isomer (1*R*,2*R*) eller (1*S*,2*S*) eller i form av en threo-diastereoisomer, som har den generelle formel (I)

5



(I)

10

hvor A enten representerer

en gruppe med generell formel N-R₁ hvor R₁ enten representerer et hydrogenatom, eller en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₇)alkylgruppe som eventuelt er substituert med ett eller flere fluoratomer, eller en (C₄-C₇)cykloalkylgruppe, eller en (C₃-C₇)cykloalkyl- (C₁-C₃)alkylgruppe, eller en fenyl(C₁-C₃) alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller to hydroksyl- eller metoksygrupper, eller en (C₂-C₄)alkenylgruppe, eller en (C₂-C₄)alkynylgruppe,

eller en gruppe med generell formel N⁺(O⁻)R₁ hvor R₁ er som definert over, eller alternativt en gruppe med generell formel N⁺(R')R₁ hvor R' representerer en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₇)alkylgruppe og R₁ er som definert over, X representerer et hydrogenatom eller en eller flere substituenten valgt fra halogenatomer og gruppene trifluormetyl, rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₄)alkyl og (C₁-C₄)alkoksy,

R₂ representerer enten et hydrogenatom, eller en eller flere substituenten valgt fra halogenatomer og gruppene trifluormetyl, (C₁-C₄)alkyl eller (C₁-C₄)alkoksy, eller aminogrupper med generell formel NR₃R₄ hvor R₃ og R₄, uavhengig av hverandre, hver representerer et hydrogenatom eller en (C₁-C₄) alkylgruppe, eller danner

sammen med nitrogenomet som bærer dem en pyrrolidinring, piperidinring eller morfolinring, eller en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et atom eller en gruppe som definert for ovennevnte symbol X, i form av en fri base eller et addisjonssalt med en syre.

Forbindelsene med generell formel (I) kan eksistere i form av threo-racematet (1*R*,2*R*; 1*S*,2*S*) eller i form av enantiomerer (1*R*,2*R*) eller (1*S*,2*S*).

Forbindelser som har en struktur som er analog med den til forbindelsene ifølge oppfinnelsen er beskrevet i US patent 5 254 569 som analgesika, diuretika, antikonvulsive

midler, anestetika, sedativer, cerebroleskyttende midler, ved en virkningsmekanisme på opiatreseptorene. Andre forbindelser med en analog struktur er beskrevet i EP patentsøknad 0 499 995 som 5-HT₃ antagonister som er anvendbare i behandlingen av psykotiske lidelser, nevrologiske sykdommer, gastriske syndromer, kvalme og
 5 brekninger.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen utviser en særlig aktivitet som spesifikke inhibitorer av glycin transportørene glyt1 og/eller glyt2.

10 Forbindelsene som er foretrukne som inhibitorer av glyt1-transportøren har konfigurasjonen (1*S*,2*S*) hvori R₂ representerer ett eller flere halogenatomer eller trifluormetylgrupper, mens forbindelsene som er foretrukne som inhibitorer av glyt2-transportøren er dem med konfigurasjonen (1*R*,2*R*) hvori R₂ representerer et halogenatom og en aminogruppe med generell formel NR₃R₄.

15

Oppfinnelsen vedrører også et medikament som består av en forbindelse med formel (I) ifølge oppfinnelsen.

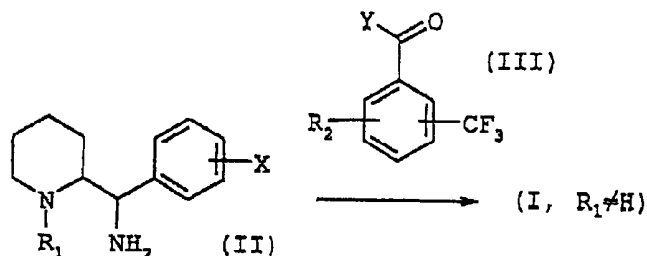
20 Videre vedrører oppfinnelsen et farmasøytisk preparat som inneholder en forbindelse med formel (I) ifølge oppfinnelsen, kombinert med en eksipiens.

Endelige vedrører oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formel (I) ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for behandling av adferdslidelser forbundet med demens, psykoser, schizofreni, dvs. deficit form og produktiv form, for behandling
 25 av forskjellige former av angst, for behandling av forskjellige former av depresjon, inkluderende psykotisk depresjon, for behandling av lidelser som skyldes alkoholmisbruk eller avvenning fra alkohol, seksuelle adferdslidelser, lidelser forbundet med matinntak, for behandling av migræne, intens og/eller kronisk smerte, for behandling av Parkinsons sykdom, for behandling av epilepsi og andre epileptiske syndromer som
 30 et supplement til annen antiepileptisk behandling.

Forbindelsene med generell formel (I) hvori A representerer en gruppe med generell formel N-R₁, hvori R₁ er forskjellig fra et hydrogenatom, kan fremstilles ved hjelp av en metode som er illustrert i det etterfølgende reaksjonsskjema 1.

35

Reaksjonsskjema 1

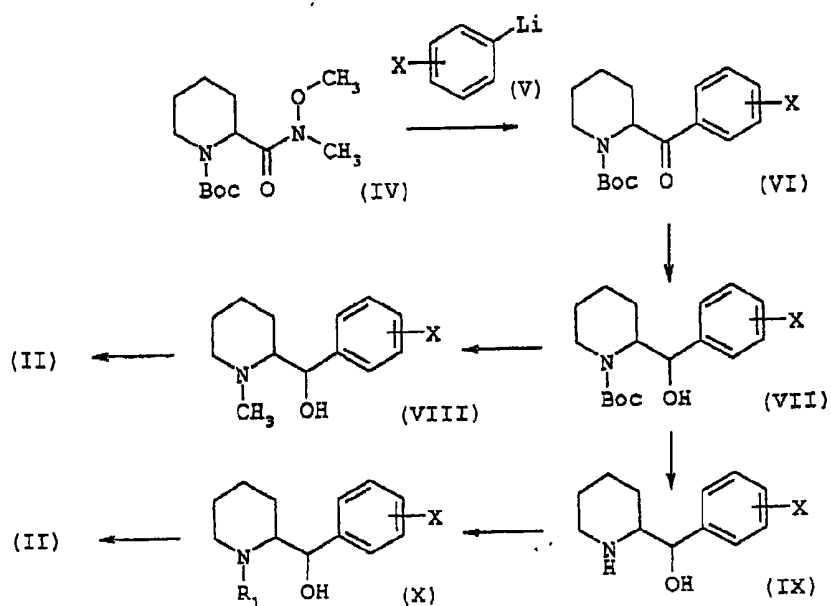


10 Et diamin med generell formel (II), hvori R_1 og X er som definert over (med R_1 forskjellig fra et hydrogenatom), kobles til en aktivert syre eller et syreklorid med generell formel (III) hvori Y representerer en utgående gruppe slik som et halogenatom og R_2 er som definert over, ved å anvende metoder som er kjent for fagkyndige

15 på området.

Diaminet med generell formel (II) kan fremstilles ved hjelp av en metode som er illustrert i det etterfølgende reaksjonsskjema 2.

Reaksjonsskjema 2



Weinreb-amidet med formel (IV) reageres med fenyllitiumderivatet med generell formel (V), hvori X er som definert over, i et eterløsningsmiddel som dietyleter, mellom

-30°C og romtemperatur, og et keton med generell formel (VI) oppnås som reduseres til en alkohol med threo-konfigurasjonen med generell formel (VII) med et reduksjonsmiddel som K-Selectride eller L-Selectride (kalium- eller litium-tri-sec-butylborhydrid), i et eterløsningsmiddel som tetrahydrofuran, mellom -78°C og romtemperatur.

- 5 Karbamatet med generell formel (VII) kan deretter reduseres til en threo-*N*-metyl-aminoalkohol med generell formel (VIII) ved innvirkning av et blandet hydrid som litiumaluminiumhydrid, i et eterløsningsmiddel som tetrahydrofuran, mellom romtemperatur og tilbakebøypstemperaturen. Threoalkoholen med generell formel (VIII) omdannes deretter til et threo-mellomprodukt med generell formel (II) hvori R_1 representerer en metylgruppe, i to trinn: den alkoholfunksjonelle gruppen omdannes først til en ut-
- 10 gående gruppe, f.eks. en metansulfonatgruppe, ved innvirkning av metylsulfonylchlorid, i et klorert løsningsmiddel som diklormetan, og i nærvær av en base som trietylamin, mellom 0°C og romtemperatur, og deretter reageres den utgående gruppen med flytende ammoniakk ved -50°C og i en alkohol som etanol, i et lukket medium slik som
- 15 en autoklav, mellom -50°C og romtemperatur.

Det er også mulig å avbeskytte karbamatet med generell formel (VII) ved hjelp av en sterk base slik som vandig kaliumhydroksyd, i en alkohol slik som metanol for å oppnå threo-aminoalkohol med generell formel (IX), og deretter gjennomføre en *N*-alkylering

20 ved hjelp av et halogenert derivat med formel R_1Z , hvori R_1 er som definert over, men er forskjellig fra et hydrogenatom, og Z representerer et halogenatom, i nærvær av en base som kaliumkarbonat, i et polart løsningsmiddel som *N,N*-dimetylformamid og mellom romtemperatur og 100°C. Alkoholen med generell formel (X) som således oppnås behandles deretter som beskrevet for alkohol med generell formel (VIII).

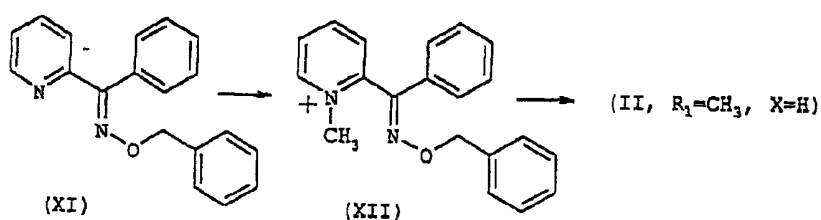
25

En annen variant av metoden som illustrert ved det etterfølgende reaksjonsskjema 3 kan anvendes i det tilfellet hvori R_1 representerer en metylgruppe og X representerer et hydrogenatom. Pyridinoksimet med formel (XI) kvaterniseres ved f.eks. virkningen av metyltrifluormetansulfonat, i et eterløsningsmiddel som dietyleter, ved romtemperatur. Pyridiniumsaltet som oppnås med formel (XII) underkastes deretter for hydro-

30 genering under en hydrogenatmosfære,

Reaksjonsskjema 3

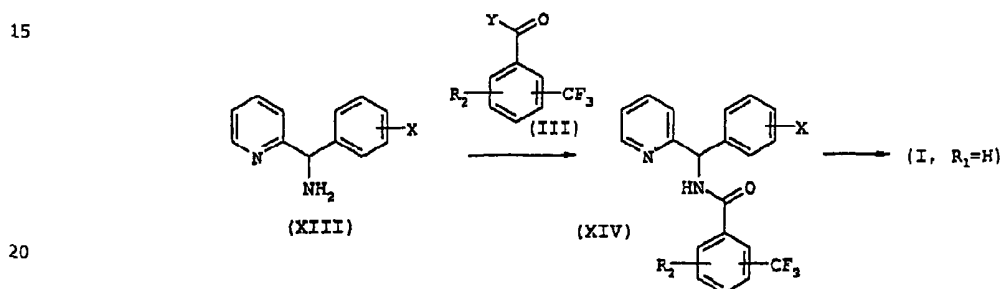
35



i nærvær av en katalysator som platinaoksyd, i en blanding av alkohol og en vandig syre slik som etanol og 1 N saltsyre. Diaminet med generell formel (II) oppnås hvori R_1 representerer en metylgruppe og X representerer et hydrogenatom i form av en blanding av de to diastereoisomerene threo/erythro 9/1. Det er mulig å salt-danne
 5 denne, f.eks. med oksalsyre, og deretter rense ved rekrystallisering av det dannede oksalat fra en blanding av en alkohol og et eterløsningsmiddel slik som etanol og dietyleter, for å oppnå den rene threo-diastereoisomeren ($1R,2R$; $1S,2S$).

Forbindelsene med generell formel (I) hvori A representerer en gruppe med generell
 10 formel NR_1 hvori R_1 representerer et hydrogenatom kan fremstilles ved metoden som illustrert i det etterfølgende reaksjonsskjema 4.

Reaksjonsskjema 4



Ved å starte med aminet med generell formel (XIII) hvori X er som definert over, gjennomføres en kobling med en aktivert syre eller et syreklorid som beskrevet over
 25 med generell formel (III) i henhold til metoden som er kjent for fagkyndige på området, for å oppnå forbindelsen med generell formel (XIV). Til slutt gjennomføres hydrogenering av den sistnevnte f.eks. med hydrogen i nærvær av en katalysator som 5% platina på karbon, i et surt løsningsmiddel som iseddik, for til slutt å oppnå en forbindelse med generell formel (I) hvori R_1 representerer et hydrogenatom.

30 En annen metode omfatter, i henhold til reaksjonsskjema 2, å anvende en forbindelse med generell formel (I) hvori R_1 enten representerer en eventuelt substituert fenyl-metylgruppe, og med avbeskyttelse av nitrogenet i piperidinringen med f.eks. et oksyderende middel eller med en Lewis-syre slik som borttribromid, eller ved hydrogenolyse, eller en alkenylgruppe, foretrukket en allylgruppe, etterfulgt av avbeskyttelse med et Pd^0 kompleks, for å oppnå en forbindelse med generell formel (I) hvori R_1 representerer et hydrogenatom.

Forbindelsene med generell formel (I) hvori A representerer en gruppe med generell formel $N^+(O^-)R_1$ kan fremstilles fra forbindelsene med generell formel (I) hvori A representerer en gruppe med generell formel $N-R_1$, hvori R_1 er som beskrevet over, ved reaksjon med et oksydasjonsmiddel, f.eks- 3-klorperbenzoesyre, i et klorert
 5 løsningsmiddel som diklormetan, ved en temperatur mellom 0°C og romtemperatur.

Forbindelsene med generell formel (I) hvori A representerer en gruppe med generell formel $N^+(R')R_1$ kan fremstilles fra forbindelser med generell formel (I) hvori A representerer en gruppe med generell formel $N-R_1$ ved reaksjon med et alkylhalogenid med
 10 generell formel $R'-Z$, hvori R' er som definert over og Z representerer et halogenatom, i et polart løsningsmiddel som acetonitril, ved en temperatur mellom romtemperatur og 100°C .

Dessuten kan de kirale forbindelser med generell formel (I) som svarer til enantiomerene (1*R*,2*R*) eller (1*S*,2*S*) av threo-diastereoisomeren også oppnås ved å separere
 15 de racemiske forbindelser ved høytytelsesvæskeskromatografi (HPLC) på en kiral kolonne, eller ved oppløsning av det racemiske amin med generell formel (II) med anvendelse av en kiral syre, slik som vinsyre, kamfersulfonsyre, dibenzoylvinsyre, *N*-acetylleucin, ved fraksjonell og foretrukket rekrystallisering av et diastereoisomerisk
 20 salt fra et alkohol-type løsningsmiddel, eller ved enantioselektiv syntese i henhold til reaksjonsskjema 2, med anvendelse av et kiralt Weinreb-amid med generell formel (IV).

Det racemiske eller kirale Weinreb-amidet med formel (IV) kan fremstilles i henhold til
 25 en metode som er tilsvarende den som er beskrevet i *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, (2000), 979-988 og *J. Med. Chem.*, **41**, (1998), 591-601. Fenyllitiumforbindelsen med generell formel (V) hvori X representerer et hydrogenatom er kommersielt tilgjengelig. Dens substituerte derivater kan fremstilles i henhold til en metode som er tilsvarende den beskrevet i *Tetra. Lett.*, **57**, 33, (1996), 5905-5908. Den i henhold til en metode som
 30 er tilsvarende den beskrevet i EP patentsøknad 0 366 006. Aminet med generell formel (IX) hvori X representerer et hydrogenatom kan fremstilles i en kiral serie i henhold til metoden beskrevet i US patent 2 928 835. Til slutt kan aminet med generell formel (XIII) fremstilles i henhold til en metode som er tilsvarende den beskrevet i *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, **12**, (1984), 4893-4906 og *Synthesis*, (1976), 592-
 35 595.

Syrene og syrekloridene med generell formel (III) er kommersielt tilgjengelige, unntatt i tilfellet av 4-amino-3-klor-5-trifluormetylbenzoesyre. Det er mulig å fremstille den sistnevnte ved klorering av 4-amino-5-trifluormetylbenzoesyre med sulfurylklorid, i et

klorert løsningsmiddel som kloroform, i henhold til en metode som er tilsvarende den beskrevet i *Arzneim. Forsch.*, **34**, 11a, (1984), 1668-1679.

De etterfølgende eksempler vil illustrere fremstillingen av noen få forbindelser ifølge oppfinnelsen. Element-mikroanalysen og IR og NMR spektrene og HPLC på en kiral kolonne bekrefter strukturene og de enantiomeriske renheter av de oppnådde forbindelsene.

Tallene indikert i parenteser i eksemplenes overskrift svarer til dem i den første kolonnen i tabellen som angitt senere.

I navnene på forbindelsene, utgjør tankestreken "-" en del av ordet, og tankestreken "_" tjener kun for å dele i slutten av en linje, den er undertrykket i fravær av en deling og bør ikke erstattes av enten en normale tankestrek eller av et tomrom.

15

Eksempel 1 (forbindelse nr. 33).

Threo-2-klor-*N*-[(1-etylpiiperidin-2-yl)fenylmetyl]-3-trifluormetylbenzamid-hydroklorid 1:1.

1.1. 1,1-dimetyletyl-2-benzoylpiperidin-1-karboksylat

20

8,0 g (29,4 mmol) 1,1-dimetyletyl-2-(*N*-metoksy-*N*-metylkarbamoyl)piperidin-1-karboksylat i 100 ml vannfri dietyleter innføres i en 250 ml rundbunnet kolbe under en argonatmosfære, mediet avkjøles til -25°C, 16 ml (29,4 mmol) av en 1,8 M oppløsning av fenyllitium i en 70/30 blanding av sykloheksan og dietyleter tilsettes dråpevis og omrøringen fortsetter i 2 timer.

25

Etter hydrolyse med en mettet vandig natriumkloridoppløsning, separeres den vandige fasen, den ekstraheres med etylacetat, den organiske fase tørkes over natriumsulfat, den filtreres og filtratet konsentreres under redusert trykk og resten renses ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av etylacetat og sykloheksan.

30

2 g av et hvitt faststoff oppnås.

1.2. 1,1-dimetyletyl-threo-[hydroksy(fenyl)metyl]piperidin-1-karboksylat.

35

2,0 g (6,9 mmol) 1,1-dimetyletyl-2-benzoylpiperidin-1-karboksylat i 30 ml vannfri dietyleter innføres i en 250 ml rundbunnet kolbe under en argonatmosfære, oppløsningen avkjøles til -78°C, 20,7 ml (20,7 mmol) av en 1 M oppløsning av litium-tri-sec-butylborhydrid i dietyleter tilsettes dråpevis og omrøringen fortsettes i 3 timer.

Blandingen hydrolyseres med 16 ml vann og 16 ml av en 35% vandig hydrogenperoksydoppløsningen, og blandingen får vende tilbake til romtemperatur mens den omrøres i 2 timer.

5 Den fortynnes med vann og etylacetat, den vandige fasen separeres og ekstraheres med etylacetat. Etter vasking av de kombinerte organiske faser, tørking over natriumsulfat og avdamping av løsningsmiddelet under redusert trykk, renses resten ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av etylacetat og cykloheksan.

10 2,0 g av et oljeaktig produkt oppnås.

1.3 Threo-fenyl(piperidin-2-yl)metanol.

En oppløsning av 2,0 g (6,9 mmol) 1,1-dimetyl-threo-[hydroksy(fenyl)metyl]piperidin-15 1-karboksylat i 40 ml metanol plasseres i en 250 ml rundbunnet kolbe, en vandig kaliumhydroksydoppløsning fremstilt fra 2 g kaliumhydroksydpelleter og 20 ml vann tilsettes og reaksjonen oppvarmes under tilbakeløp i 2 timer.

Blandingen avkjøles, løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk, vann tilsettes 20 og blandingen ekstraheres flere ganger med diklormetan. Etter vasking av de kombinerte organiske faser, tørking over magnesiumsulfat, filtrering og avdamping av løsningsmiddelet under redusert trykk, oppnås 1 g av et hvitt faststoff.
Smeltepunkt: 172-174°C.

25 1.4 Threo-(1-etyl)piperidin-2-yl)fenylmetanol.

En oppløsning av 1 g (5,2 mmol) threo-fenyl(piperidin-2-yl)metanol i 30 ml vannfri *N,N*-dimetylformamid plasseres i en 100 ml rundbunnet kolbe, 0,39 ml (5,2 mmol) brometan og 0,8 g (5,8 mmol) kaliumkarbonat tilsettes og blandingen oppvarmes ved 30 80°C i 2 timer. Den avkjøles til romtemperatur, den hydrolyseres ved å tilsette vann og den ekstraheres flere ganger med etylacetat. Etter vasking av de kombinerte organiske faser med vann og deretter med en mett vandig natriumkloridoppløsning, tørking over magnesiumsulfat, filtrering og avdamping av løsningsmiddelet under redusert trykk, renses resten ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av diklormetan og metanol.
35 0,8 g av en oljeaktig forbindelse oppnås.

1.5. Threo-(1-etyl)piperidin-2-yl)fenylmetanamin.

0,8 g (3,65 mmol) threo-(1-ethylpiperidin-2-yl)fenylmetanol og 0,48 ml (3,65 mmol) trietylamin i 20 ml vannfri diklormetan innføres i en 100 ml rundbunnet kolbe, under en argonatmosfære, blandingen avkjøles til 0°C, 0,28 ml (3,63 mmol) metansulfonyl-klorid tilsettes og blandingen får sakte vende tilbake til romtemperatur i 2 timer og den

5 konsentreres under redusert trykk.

Flytende ammoniakk innføres i en autoklav som er utstyrt med en magnetisk rører og avkjølt til -50°C og metansulfonat som er fremstilt på forhånd i oppløsning i 10 ml absolutt etanol tilsettes, autoklaven lukkes og omrøringen fortsettes i 48 timer.

10

Blandingene overføres til en rundbunnet kolbe, den konsentreres under redusert trykk og resten renses ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av diklormetan og metanol.

15 0,3 g av en oljeaktig forbindelse oppnås, og denne oljeaktige forbindelse anvendes som sådan i det neste trinn.

1.6. Threo-2-klor-N-[(1-ethylpiperidin-2-yl)fenylmetyl]-3-trifluormetylbenzamid-hydroklorid 1:1.

20

0,3 g (1,37 mmol) 2-klor-3-trifluormetylbenzosyre, 0,26 g (1,37 mmol) 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimid og 0,19 g (1,37 mmol) 1-hydroksybenzotriazol i oppløsning i 10 ml diklormetan tilsettes til en 50 ml rundbunnet kolbe og blandingen omrøres ved romtemperatur i 30 minutter.

25

0,3 g (1,37 mmol) threo-(1-ethylpiperidin-2-yl)fenylmetanamin i oppløsning i noen få ml diklormetan tilsettes og omrøringen fortsettes i 5 timer. Blandingene hydrolyseres med vann og ekstraheres flere ganger med diklormetan. Etter vasking av de organiske faser med vann og deretter med en 1 N vandig natriumhydroksydoppløsning, tørking

30 over magnesiumsulfat, filtrering og avdamping av løsningsmiddelet under redusert trykk, renses resten ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av diklormetan og metanol.

0,25 g av et oljeaktig produkt oppnås.

35 Produktet oppløses i noen få ml propan-2-ol, 5,9 ml av en 0,1 N saltsyreoppløsning i propan-2-ol tilsettes og blandingen konsentreres under redusert trykk for å redusere volumet av løsningsmiddelet. Etter triturerer isoleres til slutt 0,15 g hydroklorid i form av et hvitt faststoff.

Smeltepunkt: 230–232°C.

Eksempel 2 (forbindelse nr. 18).

2-klor-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metylpiiperidin-2-yl]fenylmetyl]-3-trifluormetylbenzamid-hydroklorid 1:1.

2.1. 1,1-dimetyletyl-(2*S*)-2-benzoylpiiperidin-1-karboksylat.

5

11,8 g (43,3 mmol) 1,1-dimetyletyl-(2*S*)-2-(*N*-metoksy-*N*-metylkarbamoyl)piiperidin-1-karboksylat i 100 ml vannfri dietyleter innføres i en 500 ml rundbunnet kolbe, under en nitrogenatmosfære, mediet avkjøles til -23°C, 21,6 ml (43,2 mmol) av en 1,8 M fenyllitiumoppløsning i en 70/30 blanding av sykloheksan og dietyleter tilsettes dråpevis og blandingen omrøres ved romtemperatur i 3 timer.

10

Etter hydrolyse med en mettet vandig natriumkloridoppløsning, separeres den vandige fase og den ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat, den filtreres, konsentreres under redusert trykk og resten renses ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av etylacetat og sykloheksan.

15

4,55 g av et fast produkt oppnås.

Smeltepunkt: 123-125°C.

$[\alpha]_D^{25} = -25,4^\circ$ ($c=2,22$; CH_2Cl_2) $ee=97,2\%$.

20

2.2 1,1-dimetyletyl-(1*S*)-2-[(2*S*)-hydroksy(fenyl)metyl]piiperidin-1-karboksylat.

25

4,68 g (16,2 mmol) 1,1-dimetyletyl-(2*S*)-2-benzoylpiiperidin-1-karboksylat i 170 ml vannfri tetrahydrofuran innføres i en 500 ml rundbunnet kolbe under en nitrogenatmosfære, oppløsningen avkjøles til -78°C, 48,5 ml (48,5 mmol) av en 1 M oppløsning av L-Selectride (litium-tri-sec-butylborhydrid) i tetrahydrofuran tilsettes dråpevis og blandingen omrøres ved romtemperatur i 5 timer.

30

Den hydrolyseres sakte i den kalde tilstand med 34 ml vann og 34 ml av en 35% vandig hydrogenperoksydoppløsning, og blandingen får vende tilbake til romtemperatur mens den omrøres i 2 timer.

35

Den fortynnes med vann og etylacetat, den vandige fase separeres og den ekstraheres med etylacetat. Etter vasking av de kombinerte organiske faser, tørking, tørking over natriumsulfat, filtrering og avdamping, renses resten ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av etylacetat og sykloheksan.

4,49 g av en blekgul olje oppnås.

$[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$ ($c=0,8$; CH_2Cl_2) $ee=97,8\%$.

2.3. (1S)-[(2S)-(1-metyl)piperidin-2-yl]]fentylmetanol.

2,96 g (78,1 mmol) litiumaluminiumhydrid i 50 ml vannfri tetrahydrofuran innføres i en 200 ml to-halset kolbe under en nitrogenatmosfære, blandingen oppvarmes med til-
 5 bakeløp, 4,49 g (15,4 mmol) av en oppløsning av 1,1-dimetyletyl-(1S)-2-[(2S)-hydroksy(fenyl)metyl]piperidin-1-karboksylat i 35 ml tetrahydrofuran tilsettes og blandingen holdes med tilbakeløp i 3,5 timer.

Den avkjøles, den hydrolyseres sakte med en 0,1 M oppløsning av kaliumnatrium-
 10 tartrat og blandingen holdes omrørt over natten.

Den filtreres og presipitatet vaskes med tetrahydrofuran og deretter konsentreres filtratet under redusert trykk.

2,95 g av et fargeløst oljeaktig produkt oppnås.

15

2.4. (1S)-[(2S)-(1-metyl)piperidin-2-yl]]fenylmetanamin.

2,95 g (14,4 mmol)(1S)-[(2S)-(1-metyl)piperidin-2-yl]]fenylmetanol og 2 ml (14,4 mmol) trietylamin i 70 ml vannfri diklormetan innføres i en 250 ml rundbunnet kolbe,
 20 under en nitrogenatmosfære, mediet avkjøles til 0°C, 1,1 ml (14,4 mmol) metan-sulfonylchlorid tilsettes, blandingen får sakte vende tilbake til romtemperatur i løpet av 2 timer og den konsentreres under redusert trykk.

Flytende ammoniakk innføres i en autoklav som er utstyrt med en magnetisk rører og
 25 avkjøles til -50°C, en oppløsning av råmetansulfonat som er fremstilt på forhånd i oppløsning i 30 ml absolutt etanol tilsettes, autoklaven lukkes og omrøringen fortsettes i 48 timer.

Blandingene overføres til en rundbunnet kolbe og aminet isoleres i form av et oljeaktig
 30 produkt som anvendes som sådan i det neste trinn.

2.5. 2-klor-N-[(1S)-[(2S)-(1-metyl)piperidin-2-yl]]fenylmetyl]-3-trifluormetyl-benzamid-hydroklorid 1:1.

35 Ved å anvende prosedyren som beskrevet i punkt 1.6, ved å starte med 1 g (4,9 mmol) 2-klor-3-trifluormetylbenzoesyre, 0,9 g (4,9 mmol) 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidhydroklorid, 0,66 g (4,6 mmol) 1-hydroksybenzotriazol og 1 g (4,9 mmol) (1S)-[(2S)-(1-metyl)piperidin-2-yl]]fenylmetanamin, oppnås 0,45 g produkt i

baseform etter rensing ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av diklormetan og metanol.

Produktet oppløses i noen få ml propan-2-ol, 10,9 ml av en 1 N saltsyreoppløsning i
 5 propan-2-ol tilsettes og blandingen konsentreres under redusert trykk for å redusere volumet av løsningsmiddel.

Etter triturerering isoleres til slutt 0,37 g hydroklorid i form av et hvitt faststoff.
 Smeltepunkt: 230-232°C.

10 $[\alpha]_D^{25} = +70,3^\circ$ (c=0,825; CH₃OH) ee>99%.

Eksempel 3 (forbindelse nr. 24).

Threo-4-amino-3-klor-*n*-[(1-metylpiiperidin-2-yl)fenylmetyl]-5-trifluormetylbenzamid-
 hydroklorid 1:1.

15

3.1. 2-(benzyloksyiminofenylmetyl)-1-metylpyridiniumtrifluormetansulfonat.

17,4 ml (120 mmol) metyltrifluormetansulfonat tilsettes dråpevis og ved 0°C til en
 suspensjon av 35 g (120 mmol) fenyl(pyridin-2-yl)metanon-O-benzyloksim i 200 ml
 20 dietyleter, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 3 timer.

Det dannede presipitat utvinnes ved filtrering og tørkes under redusert trykk.
 49 g produkt oppnås og dette produkt anvendes som sådan i det neste trinn.

25 3.2. Threo-(1-metylpiiperidin-2-yl)fenylmetyl]fenylmetanaminetandioat 2:1.

14,8 g (31,89 mmol) 2-(benzyloksyiminofenylmetyl)-1-metylpyridiniumtrifluormetan-
 sulfonat og 0,74 g platinaoksyd i 50 ml etanol og 50 ml 1 N saltsyre anbringes i en
 Parr-kolbe, og hydrogenering gjennomføres i 5 timer.

30

Etanolen avdampes under redusert trykk, resten ekstraheres med diklormetan, den
 vandige fasen separeres, en oppløsning av ammoniak tilsettes dertil og den ekstra-
 heres med diklormetan. Etter vasking av de kombinerte organiske faser, tørking over
 natriumsulfat, filtrering og avdamping av løsningsmiddelet under redusert trykk, opp-
 35 nås 6,7 g av et oljeaktig produkt som omfatter 10% erythro-diastereoisomer.

Etandioatet fremstilles ved å oppløse disse 6,7 g base i metanol, under innvirkning av
 to ekvivalenter etandionsyre oppløst i minimalt metanol.

Det oppnådde salt renses ved rekrystallisering fra en blanding av metanol og dietyleter.

4,7 g rent etandioat og threo-diastereoisomeren isoleres til slutt.

5 Smeltepunkt: 156-159°C.

3.3. 4-amino-3-klor-5-trifluormetylbenzosyre.

7,8 g (40 mmol) 4-amino-5-trifluormetylbenzosyre i 80 ml kloroform anbringes i en
10 500 ml rundbunnet kolbe i nærvær av 9,97 ml (50 mmol) sulfurylklorid og blandingen
omrøres med tilbakesløp over natten.

Løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk, resten tas opp i vann og vandig
ammoniakk og blandingen ekstraheres med diklormetan. Den vandige fase surgjøres,
15 det dannede presipitat utvinnes ved filtrering og tørkes under redusert trykk.

9 g av produktet oppnås.

Smeltepunkt: 229-235°C.

3.4. Threo-4-amino-3-klor-*N*-[(1-metylpiiperidin-2-yl)fenylmetyl]-5-trifluormetyl-
20 benzamid-hydroklorid 1:1.

0,52 g (2,15 mmol) 4-amino-3-klor-5-trifluormetylbenzosyre, 0,37 g (1,96 mmol) 1-
[3-(dimetyl-amino)propyl]-3-etylkarbodiimidhydroklorid, 0,26 g (1,96 mmol) 1-
hydroksybenzotriazol i 5 ml 1,2-diklorethan anbringes i en 100 ml rundbunnet kolbe og
25 blandingen omrøres ved romtemperatur i 10 minutter. 0,4 g (1,96 mmol) threo-(1-
metylpiiperidin-2-yl)fenylmetanamin i oppløsning i 5 ml 1,2-diklorethan tilsettes og
blandingens holdes omrørt i 12 timer.

Den hydrolyseres med vann, kaliumhydroksydpelleter tilsettes inntil en basisk pH
30 oppnås, og blandingen ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen vaskes
med vann, tørkes over natriumsulfat, filtreres, løsningsmiddelet avdampes under
reduisert trykk og resten renses ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering
med en blanding av diklormetan og metanol.

0,4 g forbindelse isoleres i baseform.

35

Den oppløses i noen få ml propan-2-ol, 9,4 ml av en 0,1 N saltsyreoppløsning i propan-
2-ol tilsettes og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Resten samles og
tørkes under vakuum.

0,285 g fast produkt oppnås.

Smeltepunkt: 270-272°C.

Eksempel 4 (forbindelse nr. 25).

4-amino-3-klor-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metylpiperidin-2-yl]fenylmetyl]-5-trifluormetyl-
5 benzamid-hydroklorid 1:1.

4.1. (1*R*)-[(2*R*)-1-metylpiperidin-2-yl]fenylmetanamin.

80 g (390 mmol) threo-(1-metylpiperidin-2-yl)fenylmetanamin i oppløsning i 300 ml metanol og 68 g (390 mmol) *N*-acetyl-D-leucin i oppløsning i 450 ml metanol innføres i
10 en 4 l rundbunnet kolbe. Oppløsningen konsentreres under redusert trykk og resten rekrystalliseres fra 1100 ml propan-2-ol. 72 g salter av (1*R*)-[(2*R*)-1-metylpiperidin-2-yl]fenylmetanamin oppnås.

Rekrystalliseringen gjentas tre ganger og 15 g av et salt av (1*R*)-[(2*R*)-1-metyl-
15 piperidin-2-yl]fenylmetanamin oppnås til slutt.

Smeltepunkt: 171,5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ (c=1; CH₃OH) ee>99%.

4.2. 4-amino-3-klor-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metylpiperidin-2-yl]fenylmetyl]-5-trifluormetyl-
20 benzamid-hydroklorid 1:1.

Ved å anvende prosedyren beskrevet i punkt 3.4 i det foregående, ved å starte med 1,04 g (4,37 mmol) 4-amino-3-klor-5-trifluormetylbenzosyre, 0,46 g (3,97 mmol) 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidhydroklorid, 0,53 g (3,97 mmol) 1-
25 hydroksybenzotriazol og 1,5 g (3,97 mmol) (1*R*)-[(2*R*)-1-metylpiperidin-2-yl]fenylmetanamin, oppnås 1,12 g produkt i baseform.

Hydrokloridet derav fremstilles ved å tilsette 28,2 ml av en 0,1 N saltsyreoppløsning i propan-2-ol til en oppløsning av 1,12 g base i oppløsning i noen få ml propan-2-ol.
30 Løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk, det oppnådde faststoff samles og tørkes under redusert trykk.

0,9 g hydroklorid isoleres til slutt i form av et hvitt faststoff.

Smeltepunkt: 175-185°C.

$[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ$ (c=0,091; CH₃OH) ee=97,8%.

35

Eksempel 5 (forbindelse nr. 36).

Threo-2-klor-*N*-[fenyl(piperidin-2-yl)metyl]-3-trifluormetylbenzamid-hydroklorid 1:1.

5.1. 2-klor-*N*-[fenyl(pyridin-2-yl)metyl]-3-trifluormetylbenzamid.

1,61 g (7,16 mmol) 2-klor-3-trifluormetylbenzosyre, 1,4 g (7,28 mmol) 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimid-hydroklorid, 0,218 g (1,79 mmol) 4-dimetylamino-pyridin i oppløsning i 60 ml diklormetan anbringes i en 250 ml rund-bunnet kolbe, blandingen omrøres i 15 minutter, 1,1 g (5,97 mmol) fenyl(pyridin-2-yl)metanamin i oppløsning i 60 ml diklormetan tilsettes og blandingen omrøres ved romtemperatur i 24 timer.

Den hydrolyseres ved å tilsette vann, en 35% vandig natriumhydroksydoppløsning tilsettes, den organiske fase separeres, den vaskes med vann og deretter med en mettet vandig natriumkloridoppløsning, den tørkes over magnesiumsulfat, den filtreres og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Resten renses ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en blanding av diklormetan og metanol, og 1,34 g produkt isoleres til slutt i form av en gul olje som krystalliserer, og som anvendes som sådan i det neste trinn.

15

5.2. Threo-2-klor-*N*-[fenyl(piperidin-2-yl)metyl]-3-trifluormetylbenzamid-hydroklorid 1:1.

En oppløsning av 4,17 g (10 mmol) 2-klor-*N*-[fenyl(piperidin-2-yl)metyl]-3-trifluormetylbenzamid i 43 ml iseddik anbringes i en Parr-kolbe, 0,1 g 5% palladium på karbon tilsettes og hydrogenering gjennomføres ved 0,35 MPa ved 50°C i 3 timer.

Etter tilbakevending til romtemperatur, fjernes katalysatoren ved filtrering, filtratet konsentreres under redusert trykk, resten tas opp med vann og etylacetat, konsentrert natriumhydroksyd tilsettes og blandingen ekstraheres flere ganger med etylacetat. Den organiske fasen vaskes med vann og deretter med en mettet vandig natriumkloridoppløsning, den tørkes over natriumsulfat, den filtreres og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk. Resten renses ved to påfølgende kromatografier på en silikagelkolonne ved eluering med en 100/0 til 95/5 blanding av diklormetan og metanol, for å separere det ureagerte utgangsmaterial.

0,8 g av (den mindre polare) threo-diastereoisomeren isoleres. Hydrokloridet derav fremstilles ved å oppløse det i noen få ml propan-2-ol og tilsette dertil 20 ml av en 0,1 N saltsyreoppløsning i propan-2-ol. Løsningsmiddelet avdampes delvis under redusert trykk, et hvitt faststoff oppnås ved triturering, og det samles ved filtrering og tørkes under redusert trykk.

35

0,6 g hydroklorid oppnås til slutt.

Smeltepunkt: 234-235°C.

Eksempel 6 (forbindelse nr. 37)

2-klor-*N*-[(*S*)-fenyl-(2*S*)-piperidin-2-yl]metyl]-3-(trifluormetyl)benzamid-hydroklorid
1:1.

- 5 8,36 g (3 ekv.) av 1,3-dimetylbarbitursyre i oppløsning i 100 ml vannfri diklormetan innføres i en 500 ml to-halset kolbe utstyrt med magnetisk rører, med sirkulasjon av argon og med en kondensator. 0,2 g (0,01 ekv.) tetrakis(trifenylfosfin)palladium tilsettes og reaksjonsmediet oppvarmes til 35°C.
- 10 En oppløsning av 7,8 g (19,18 mmol) *N*-[(*S*)-[(2*S*)-1-allylpiperidin-2-yl](fenyl)metyl]-2-klor-3-(trifluormetyl)benzamid (oppnådd i henhold til en prosedyre som er tilsvarende den i eksempel 1) tilsettes, og utviklingen av reaksjonen måles ved tynnsjikt-kromatografi. 100 ml av en mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning tilsettes, mediet separeres etter henstand og den vandige fase ekstraheres to ganger med 100
- 15 ml diklormetan, de kombinerte organiske faser vaskes med 100 ml vann og deretter med 100 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. De tørkes over natriumsulfat, filtreres og løsningsmiddelet avdampes under redusert trykk.
- 10,15 g av et beige faststoff oppnås, og dette faststoff renses ved kromatografi på en
- 20 silikagelkolonne ved eluering med en blanding av diklormetan inneholdende 0,4% av en 33% ammoniakkoppløsning.
- 4,8 g av et hvitaktig faststoff isoleres. Faststoffet oppløses i 50 ml propan-2-ol og 125 ml av en 0,1 N saltsyre i propan-2-ol tilsettes og blandingen konsentreres under redusert trykk for å redusere volumet av løsningsmiddelet.
- 25 Etter triturering isoleres 4,33 g hydroklorid i form av hvite krystaller.
Smeltepunkt: 223-225°C.
 $[\alpha]_D^{25} = +80,7^\circ$ (c=0,5; CH₃OH) ee>98%.

30 **Eksempel 7** (forbindelse nr. 69 og 70).

2-klor-*N*-[[1-metyl-1-oksido-piperidin-2-yl](fenyl)metyl]-3-trifluormetylbenzamid.

- 0,54 g (1,3 mmol) threo-2-klor-*N*-[(1-metyl)piperidin-2-yl]fenylmetyl]-3-trifluormetylbenzamid i 20 ml vannfri diklormetan ved 0°C innføres i en 50 ml rundbunnet kolbe
- 35 utstyrt med magnetisk rører, en oppløsning av 0,28 (1,2 ekv.) 3-klorperbenzosyre i 5 ml diklormetan tilsettes og blandingen får vende tilbake til romtemperatur med omrøring i 12 timer.

30 ml vann tilsettes, mediet separeres etter utfelling og den vandige fasen ekstraheres to ganger med 30 ml diklormetan, de kombinerte faser vaskes med 100 ml vann og deretter med 100 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat, løsningsmidlene fjernes under redusert rykk og resten
 5 renses ved kromatografi på en silikagelkolonne ved eluering med en 90/10 blanding av diklormetan og metanol i løpet av 40 minutter.

0,15 g av den første *N*-oksyd isomeren (smeltepunkt: 100-102°C) og 0,03 g av den andre *N*-oksyd isomeren (smeltepunkt: 126-128°C) isoleres.

10 **Eksempel 8** (forbindelse nr. 71).

(2*S*)-2[(1*S*)-[[2-klor-3-(trifluormetyl)benzoyl]amino](fenyl)metyl]-1,1-dimetyl-piperidiniumjodid.

0,15 g (0,36 mmol) 2-klor-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metylpiiperidin-2-yl]fenylmetyl]-3-trifluor-
 15 metylbenzamid i oppløsning i 20 ml acetonitril innføres i en 50 ml to-halset kolbe utstyrt med magnetisk omrøring, argonsirkulasjon og en kondensator, 0,5 ml jodmetan tilsettes og mediet oppvarmes ved 80°C i 2 timer.

Reaksjonsmediet konsentreres til halvparten, ammoniumsaltet presipiteres, det
 20 filtreres og tørkes under redusert trykk.

0,17 g av et gult faststoff isoleres.

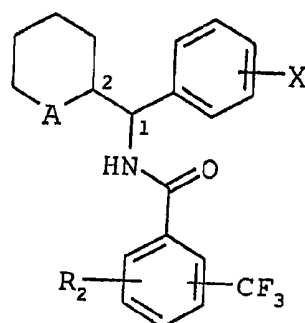
Smeltepunkt: 121-123°C.

Tabell 1 i det etterfølgende illustrerer de kjemiske strukturer til noen få forbindelser
 25 ifølge oppfinnelsen.

I "A" kolonnen, betyr C_3H_5 en syklopropylgruppe. I "CF₃" kolonnen er stillingen til CF₃ gruppen i den generelle formel (I) indikert. I "R₂" kolonnen, betyr C₆H₅ en fenyl-
 30 gruppe. I "salt" kolonnen, betyr "-" en forbindelse i basetilstand, "HCl" betyr et hydroklorid og "tfa" betyr et trifluoracetat.

Tabell 2 viser de fysiske egenskaper, smeltepunkter og optiske rotasjoner for noen få forbindelser.

Tabell 1



Nr.	Stereokjemi	A	X	CF ₃	R ₂	Salt
1	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	2	4-CF ₃	HCl
3	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	2	6-CF ₃	HCl
4	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	2	5-Cl	HCl
5	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	2	4-F	-
6	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	2	5-CF ₃	-
7	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	2	3-Cl	HCl
8	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	4	2,6-Cl ₂	HCl
9	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	4	2-Cl	HCl
10	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	4	3-Cl	HCl
11	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	4-F	HCl
12	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	H	HCl
13	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R,2R)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
16	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	5-CF ₃	HCl
17	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S,2S)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R,2R)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
20	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	4-Cl	HCl
21	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-F	-
23	threo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-OCH ₃ , 4-C ₆ H ₅	HCl

Tabell 1 (forts.)

Tabell 1 (forts.)

Nr.	Stereokjemi	A	X	CF ₃	R ₂	Salt
56	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	3	2-CH ₃	HCl
57	(1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
58	(1S, 2S)	N- (CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
59	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	3	2-Cl	HCl
60	(1S, 2S)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	3	2-Cl	HCl
61	(1S, 2S)	NH	H	3	2-CH ₃	HCl
62	(1S, 2S)	NH	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
63	(1S, 2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	NH	H	2	4-CF ₃	HCl
65	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	NH	H	3	H	HCl
66	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	NH	H	3	2-F	HCl
67	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	NH	H	3	5-CF ₃	HCl
68	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	NH	H	2	5-CF ₃	HCl
69	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	N ⁺ (O ⁻) CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
70	threo (1R, 2R; 1S, 2S)	N ⁺ (O ⁻) CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
71	(1S, 2S)	N ⁺ (CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl

Forbindelse nr. 69: den mest polare diastereoisomer

Forbindelse nr. 70: den minst polare diastereoisomer

Tabell 2

Nr.	Smp. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237,5-238,5	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67,7 (c=0,26 ; CH ₃ OH)
15	95-100	-66,5 (c=0,275 ; CH ₃ OH)
16	200-201,5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70,7 (c=0,825 ; CH ₃ OH)
19	243-248	-74,26 (c=0,715 ; CH ₃ OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-
25	175-185	+18,4 (c=0,091 ; CH ₃ OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50,53 (c=0,56 ; CH ₃ OH)
29	109-111	-

Tabell 2 (forts.)

Nr.	Smp. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
30	236-238	+50,23 (c=0,325 ; CH ₃ OH)
31	238-240	
32	95-97	
33	230-232	-
34	222-224	+70,9 (c=0,573 ; CH ₃ OH)
35	258-259	-
36	234-235	-
37	223-225	+80,7 (c=0,5 ; CH ₃ OH)
38	217-219	-74,2 (c=0,51 ; CH ₃ OH)
39	158-160	-
40	80-82	+67,3 (c=0,854 ; CH ₃ OH)
41	124-126	-
42	210-212	+80,7 (c=0,896 ; CH ₃ OH)
43	200-202	+71,7 (c=0,882 ; CH ₃ OH)
44	259-260	-
45	256-258	+18,1 (c=1 ; CH ₃ OH)
46	200-202	+79,7 (c=0,798 ; CH ₃ OH)
47	79-81	-
48	216-218	+66,4 (c=1 ; CH ₃ OH)
49	132	
50	256-257	
51	162-164	
52	101-103	+57,9 (c=0,87 ; CH ₃ OH)
53	234-236	
54	110-112	
55	199-201	
56	94-96	
57	141-143	+56,3 (c=0,59 ; CH ₃ OH)
58	224-226	+74,90 (c=0,66 ; CH ₃ OH)
59	138-140	
60	104-106	+78,5 (c=0,57 ; CH ₃ OH)

Tabell 2 (forts.)

Nr.	Smp. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
61	214-216	+54,8 (c=0,2 ; CH ₃ OH)
62	135-137	+86,3 (c=0,5 ; CH ₃ OH)
63	194-196	+61,5 (c=0,5 ; CH ₃ OH)
64	149-151	
65	199-201	
66	221-223	
67	167-169	
68	255-257	
69	126-128	
70	100-102	
71	121-123	

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble underkastet en rekke farmakologiske forsøk som viser deres viktighet som substanser med terapeutisk aktivitet.

Studie av transport av glysin i SK-N-MC celler som uttrykker den native humane

5 transportør glyt1.

Fangingen av [¹⁴C]glysin studeres i SK-N-Mc celler (humane nevroepitelceller) som uttrykker den native humane transportør glyt1 ved å måle radioaktiviteten som er innlemmet ved tilstedeværelsen eller ved fraværet av testforbindelsen. Cellene dyrkes i et monolag i 48 timer i plater som er forbehandlet med fibronectin til 0,02%. På dagen for forsøket, fjernes dyrkingsmediet og cellene vaskes med en Krebs-HEPES ([4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etansulfonsyre) buffer ved pH 7,4. Etter en preinkubasjon på 10 minutter ved 37°C i nærvær av enten buffer (kontroll-batch), eller av testforbindelse i forskjellige konsentrasjoner, eller av 10 mM glysin (bestemmelse av den ikke-spesifikke fangingen), tilsettes deretter 10 µM [¹⁴C]glysin (spesifikk aktivitet 112 mCi/mmol). Inkubasjonen fortsettes i 10 minutter ved 37°C, og reaksjonen stanses ved hjelp av 2 vaskinger med en Krebs-HEPES buffer ved pH 7,4. Radioaktiviteten som er innlemmet ved hjelp av cellene estimeres deretter etter tilsetning av 100 µl flytende scintillasjonsmiddel og omrøring i 1 time. Tellingene gjennomføres på en Microbeta Tri-lux teller. Effektiviteten av forbindelsen bestemmes ved hjelp av IC₅₀, som er den konsentrasjon

av forbindelsen som reduserer den spesifikke fanging av glysin med 50%, definert ved forskjellen i radioaktivitet som er innlemmet ved hjelp av kontroll-batchen og batchen som mottok 10 mM glysin.

- 5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har, i denne testen, en IC_{50} i størrelsesorden fra 0,0001 til 10 μM .

Studie eks vivo av den inhiberende aktiviteten av en forbindelse på fangingen av [^{14}C]glysin i kortikalt homogenat fra mus

10

Økende doser av forbindelsen som skal studeres administreres ved hjelp av den orale ruten (fremstilling ved triturering av testmolekylet i en morter i en oppløsning av Tween/Methocel ved 0,5% i destillert vann) eller ved den intraperitoneale ruten (oppløsning av testmolekylet i fysiologisk saltvann eller fremstilling ved triturering i en

- 15 morter i en oppløsning av Tween/Methocel ved 0,5% i vann, i henhold til molekylets oppløselighet) til 20 til 25 g Iffa Crédo OF1 hannmus på forsøksdagen. Kontrollgruppen behandles med vehikkelen. Dosene i mg/kg, administreringsruten og behandlingstiden er bestemt i henhold til det molekyl som skal undersøkes.

- 20 Etter at dyrene er blitt avlivet på human måte ved dekapitasjon på et gitt tidspunkt etter administreringen, fjernes korteksen til hvert dyr raskt på is, veies og lagres ved 4°C eller fryses ved minst -80°C (i begge tilfeller lagres prøvene i maksimalt 1 døgn). Hver prøve homogeniseres i en Krebs-HEPES buffer ved pH 7,4 i en mengde på 10 ml/g vev. 20 μl av hvert homogenat inkuberes i 10 minutter ved romtemperatur i nærvær
- 25 av 10 ml L-alanin og buffer. Den ikke-spesifikke fangingen bestemmes ved å tilsette 10 mM glysin til kontrollgruppen. Reaksjonen stanses ved filtrering under vakuum og den bibeholdte radioaktiviteten estimeres ved fast scintillasjon ved telling på en Microbeta Tri-lux teller.

- 30 En inhibitor av fangingen av [^{14}C]glysin vil redusere mengden av radioligand som er innlemmet i hvert homogenat. Aktiviteten til forbindelsen evalueres ved dens ED_{50} , som er dosen som inhiberer fangingen av [^{14}C]glysin med 50% sammenlignet med kontrollgruppen.

- 35 De mest potente forbindelser ifølge oppfinnelsen har, i denne testen, en ED_{50} på 0,1 til 5 mg/kg ved den intraperitoneale ruten eller ved den orale ruten.

Studie av transporten av glysin i ryggmargshomogenat fra mus

Fangingen av [^{14}C]glysin ved transportøren glyt2 studeres i ryggmargshomogenat fra mus ved å måle den radioaktiviteten som er innlemmet i nærvær eller fravær av

5 forbindelsen som skal studeres.

Etter at dyrene er blitt avlivet humannt (Iffa Crédo OF1 hannmus som veide fra 20 til 25 g på forsøksdagen), fjernes ryggmargen i hvert dyr raskt, veies og lagres på is.

Prøvene homogeniseres i en Krebs-HEPES [4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etansulfon-syre] buffer, pH 7,4, i en mengde på 25 ml/g vev.

50 μl homogenat preinkuberes i 10 minutter ved 25°C i nærvær av Krebs-HEPES buffer, pH 7,4 og av forbindelsen som skal studeres ved forskjellige konsentrasjoner, eller av 10 mM glysin for å bestemme den ikke-spesifikke fangingen. [^{14}C]glysinet (spesifikk aktivitet = 112 mCi/mmol) tilsettes deretter i løpet av 10 minutter ved 25°C i en slutt-konsentrasjon på 10 μM . Reaksjonen stanses ved filtrering under vakuum og radioaktiviteten estimeres ved fast scintillasjon ved å telle på en Microbeta Tri-lux teller. Effektiviteten av forbindelsen bestemmes ved den IC_{50} konsentrasjonen som er i stand til å redusere den spesifikke fangingen av glysin med 50%, definert ved forskjellen i

20 radioaktivitet som er innlemmet ved hjelp av kontroll-batchen og batchen som mottok 10 mM glysinet.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har i dette forsøk en IC_{50} størrelsesorden fra 0,0001 til 10 μM .

25

Eks vivo studie av den inhiberende aktiviteten av en forbindelse på fangingen av [^{14}C]glysin i spinalhomogenat fra mus

Økende doser av forbindelsen som skal studeres administreres ved den orale ruten

30 (fremstilling ved triturering av testforbindelsen i en morter, i en oppløsning av Tween/Methocel ved 0,5% i destillert vann) eller den intraperitoneale ruten (testforbindelsen oppløst i fysiologisk saltvann, eller trituret i en morter, i en oppløsning av Tween/Methocel ved 0,5% i destillert vann) til 20 til 25 g Iffa Crédo OF1 hannmus på forsøksdagen. Kontrollgruppen behandles med vehikkelen. Dosene i mg/kg, administreringsruten, behandlingstiden og den humane avlivningstiden bestemmes i henhold

35 til den forbindelse som skal studeres.

Etter human avlivning av dyrene ved dekapitasjon på et gitt tidspunkt etter administreringen, fjernes ryggmargene hurtig, veies og innføres i glassscintillasjonsflasker, lagres

på knust is eller fryses ved -80°C (i begge tilfeller, lagres prøvene i maksimalt 1 døgn). Hver prøve homogeniseres i en Krebs-HEPES buffer ved pH 7,4 i en mengde på 25 ml/g vev. 50 μl av hvert homogenat inkuberes i 10 minutter ved romtemperatur i nærvær av buffer.

5

Den ikke-spesifikke fangingen bestemmes ved å tilsette 10 mM glysin til kontrollgruppen.

Reaksjonen stanses ved filtrering under vakuum og radioaktiviteten estimeres ved fast scintillasjon ved telling på en Microbeta Tri-lux teller.

En inhibitor av fangingen av $[^{14}\text{C}]$ glysin vil redusere mengden av radioligand som er innlemmet i hvert homogenat. Aktiviteten av forbindelsen evalueres ved dens ED_{50} , den effektive dosen som inhiberer fangingen av $[^{14}\text{C}]$ glysin med 50% sammenlignet med kontrollgruppen.

15

De beste forbindelsene ifølge oppfinnelsen har en ED_{50} , i denne testen, på fra 1 til 20 mg/kg, ved den intraperitoneale ruten eller ved den orale ruten.

Resultatene fra forsøkene gjennomført på forbindelsene ifølge oppfinnelsen med konfigurasjonen (1S,2S) og deres threo-racemater med konfigurasjonen (1R,2R; 1S,2S) i den generelle formel (I) hvor R_2 representerer ett eller flere halogenatomer eller tri-fluormetylgrupper viser at de er inhibitorer av glysin transportøren glyt1 som er tilstede i hjernen, og dette er *in vitro* og *eks vivo*.

25

Disse resultatene foreslår at forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes for behandlingen av adferdslidelser forbundet med demens, psykoser, særlig schizofreni (deficit form og produktiv form) og akutte eller kroniske ekstrapyramidale symptomer indusert ved nevroleptika, for behandling av forskjellige former av angst, panikkangrep, fobier, obsessiv-kompulsiv lidelse, for behandlingen av forskjellige former av depresjon, som inkluderer psykotisk depresjon, for behandlingen av lidelser som skyldes alkoholmisbruk eller avvenning fra alkohol, seksuelle adferdslidelser, lidelser i forbindelse med matinntak, og behandling av migrene.

Resultatene fra forsøkene som gjennomført på forbindelsene ifølge oppfinnelsen med konfigurasjonen (1R,2R) og deres racemater med konfigurasjonen (1R,2R; 1S,2S) med den generelle formel (I) hvori R_3 representerer både et halogenatom og en amino-gruppe NR_3R_4 viser at de er inhibitorer av glysin transportøren glyt2, som hovedsakelig er tilstede i ryggmargen, dette være *in vitro* og *eks vivo*.

35

Disse resultater foreslår av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for behandlingen av smertefulle muskelkontrakturer ved revmatologi og ved akutt spinalpatologi, for behandlingen av spastiske kontrakturer av medullær eller cerebral opprinnelse, for den symptomatiske behandlingen av akutt og subakutt smerte med mild til moderat intensitet, for behandlingen av intens og/eller kronisk smerte, av nevrogen smerte og rebelsk algi, for behandlingen av Parkinsons sykdom og av Parkinsonmessige symptomer av nevrodegenerativ opprinnelse eller induisert ved nevroleptika, for behandling av primær eller sekundær generalisert epilepsi, partiell epilepsi med en enkel eller kompleks symptomatologi, blandede former av andre epileptiske syndromer som et supplement til en annen antiepileptisk behandling, eller ved monoterapi, for behandlingen av søvnapné og for nevrobeskyttelse.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er som nevnt også farmasøytiske preparater som inneholder en effektiv dose av minst en forbindelse ifølge oppfinnelsen, i form av en farmasøytisk akseptert base eller salt eller solvat, og i form av en blanding, om passende, med egnede eksipienser.

De nevnte eksipienser er valgt i henhold til den farmasøytiske doseringsformen og til den ønskede administreringsmåten.

De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen kan således være for oral, sublingval, subkutan, intramuskulær, intravenøs, topisk, intratrakeal, intranasal, transdermal, rektal eller intraokulær administrering.

Enhetsformene for administrering kan f.eks. være tabletter, gelatinkapsler, granuler, pulvere, orale eller injiserbare oppløsninger eller suspensjoner, plasteryer eller stikkpiller. For topisk administrering er det mulig å benytte salver, lotioner og øyevann.

De nevnte enhetsformer inneholder doser for å tillate en daglig administrering av 0,01 til 20 mg aktiv bestanddel per kg kroppsvekt, i henhold til den galenske formen.

For å fremstille tabletter, ble det til en aktiv bestanddel tilsatt, mikronisert eller på annen måte, en farmasøytisk vehikkel som kan være sammensatt av fortynningsmidler, slik som f.eks. laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse, og formuleringsadjuvanter som bindemidler (polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylmetylcellulose og lignende), flytøkende midler som silika, smøremidler som magnesiumstearat, stearinsyre, glyceryltribehenat, natriumstearyl fumarat. Fuktemidler eller surfaktanter som natriumlaurylsulfat kan også tilsettes.

Teknikkene for fremstilling kan være direkte kompresjon, tørrgranulering, våtgranulering eller varmsmelting.

- 5 Tablettene kan være ubelagte, belagte, f.eks. med sukrose, eller belagt med forskjellige polymerer eller andre passende materialer. De kan være utformet til å tillate hurtig, forsinket eller forlenget frigivelse av den aktive bestanddel ved hjelp av polymermatriksene eller spesifikke polymerer anvendt i belegget.

- 10 For å fremstille gelatinkapsler, blandes den aktive bestanddel med tørre (enkel blanding, tørr- eller våtgranulering, eller varm-smelte), flytende eller halvfaste farmasøytiske vehikler.

- 15 Gelatinkapslene kan være harde eller myke, filmbelagte eller belagt på annen måte, for å oppnå en hurtig, forlenget eller forsinket aktivitet (f.eks. for en enterisk form).

- 20 Et preparat i form av en sirup eller eliksir eller for administrering i form av dråper kan inneholde den aktive bestanddel sammen med et søtningsstoff, foretrukket kalorifritt, metylparaben eller propylparaben som antiseptisk middel, et smaksmodifiserende middel og et fargestoff.

- 25 Det vanddispergerbare pulver og granuler kan inneholde den aktive bestanddel i form av en blanding med dispergeringsmidler eller fuktemidler, eller dispergeringsmidler som polyvinylpyrrolidon, og med søtningsstoffer og smakskorrigerende midler.

- 30 For rektal administrering anvendes stikkpiller som fremstilles med bindemidler som smelter ved rektumtemperaturen, f.eks. kakaosmør eller polyetylglykoler.

- 35 For parenteral administrering anvendes der vandige suspensjoner, isotoniske saltvannsoppløsninger eller sterile oppløsninger for injeksjon inneholdende farmakologisk kompatible dispergeringsmidler og/eller fuktemidler, f.eks. propylenglykol eller butylenglykol.

- 40 Den aktive bestanddel kan også være utformet i form av mikrokapsler, eventuelt med en eller flere bærere eller tilsetningsstoffer, eller alternativt med en polymermatriks eller med et cyklodekstrin (plastere, former med forlenget frigivelse).

- 45 De topiske preparater ifølge oppfinnelsen omfatter et medium som er kompatibelt med huden. De kan spesielt være tilveiebragt i form av vandige, alkoholiske eller vandige-alkoholiske oppløsninger, geler, vann-i-olje eller olje-i-vann emulsjoner i form av en krem eller av en gel, mikroemulsjoner, aerosoler, eller alternativt i form av vesikulære

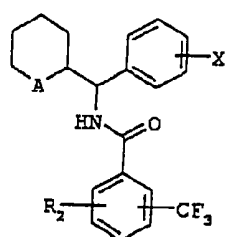
dispersjoner som inneholder ioniske og/eller ikke-ioniske lipider. Disse galeniske former fremstilles i henhold til vanlig anvendte metoder innen det aktuelle området.

- Endelig kan de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen inneholde, bortsett fra en
- 5 forbindelse med den generelle formel (I), andre aktive bestanddeler som kan være anvendbare i behandlingen av de ovenfor indikerte lidelser og sykdommer.

PATENTKRAV

1. Forbindelse i form av en ren optisk isomer (1*R*,2*R*) eller (1*S*,2*S*) eller i form av en threo-diastereoisomer,

5 karakterisert ved at den har den generelle formel (I)



(I)

hvor A enten representerer

en gruppe med generell formel N-R₁ hvor R₁ enten representerer et hydrogenatom, eller en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₇)alkylgruppe som eventuelt er substituert med

15 ett eller flere fluoratomer, eller en (C₄-C₇)cykloalkylgruppe, eller en (C₃-C₇)cykloalkyl- (C₁-C₃)alkylgruppe, eller en fenyl(C₁-C₃)alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller to hydroksyl- eller metoksygrupper, eller en (C₂-C₄)alkenylgruppe, eller en (C₂-C₄)alkynylgruppe,

eller en gruppe med generell formel N⁺(O⁻)R₁ hvor R₁ er som definert over,

20 eller alternativt en gruppe med generell formel N⁺(R')R₁ hvor R' representerer en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₇)alkylgruppe og R₁ er som definert over,

X representerer et hydrogenatom eller en eller flere substituerter valgt fra halogenatomer og trifluormetyl, rettkjedede eller forgrenede (C₁-C₄)alkyl- og (C₁-C₄)alkoksygrupper,

25 R₂ representerer enten et hydrogenatom, eller en eller flere substituerter valgt fra halogenatomer og trifluormetyl-, (C₁-C₄)alkyl- eller (C₁-C₄)alkoksygrupper, eller aminogrupeer med generell formel NR₃R₄ hvor R₃ og R₄, uavhengig av hverandre, hver representerer et hydrogenatom eller en (C₁-C₄)alkylgruppe, eller danner med nitrogrenet som bærer dem en pyrrolidinring, piperidinring eller morfolinring, eller en

30 fenylgruppe som eventuelt er substituert med et atom eller en gruppe som definert for ovennevnte symbol X,

i form av en fri base eller et addisjonssalt med en syre.

2. Forbindelse som angitt i krav 1, hvor A representerer en gruppe med generell

35 formel N-R₁ hvor R₁ representerer et hydrogenatom, eller en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₇)alkylgruppe som eventuelt er substituert med ett eller flere fluoratomer, eller en (C₄-C₇)cykloalkylgruppe, eller en (C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₃)alkylgruppe, eller en fenyl(C₁-C₃)alkylgruppe som eventuelt er substituert med én eller to hydroksyl- eller metoksygrupper, eller en (C₂-C₄)alkenylgruppe, eller en (C₂-C₄)alkynylgruppe.

3. Forbindelse som angitt i krav 1, som har konfigurasjonen (1*S*,2*S*) og hvori R₂ representerer ett eller flere halogenatomer eller trifluormetylgrupper.

4. Forbindelse som angitt i krav 1, som har konfigurasjonen (1*R*,2*R*) og hvori R₂ representerer et halogenatom og en aminogruppe med generell formel NR₃R₄ som definert i krav 1.

5. Forbindelse som angitt i krav 1, som er valgt blant:

- threo-2-klor-*N*-[(1-etylpiiperidin-2-yl)fenylmetyl]-3-trifluormetylbenzamidhydroklorid
- 10 - 2-klor-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metylpiiperidin-2-yl]fenylmetyl]-3-trifluormetylbenzamidhydroklorid
- threo-4-amino-3-klor-*n*-[(1-metylpiiperidin-2-yl)fenylmetyl]-5-trifluormetylbenzamidhydroklorid
- 4-amino-3-klor-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metylpiiperidin-2-yl]fenylmetyl]-5-trifluormetylbenzamidhydroklorid
- 15 - threo-2-klor-*N*-[fenyl(piiperidin-2-yl)metyl]-3-trifluormetylbenzamidhydroklorid
- 2-klor-*N*-[(*S*)-fenyl-[(2*S*)-piiperidin-2-yl)metyl]-3-(trifluormetyl)benzamidhydroklorid
- 2-klor-*N*-[[1-metyl-1-oksidopiiperidin-2-yl](fenyl)metyl]-3-trifluormetylbenzamid
- (2*S*)-2[(1*S*)-[[2-klor-3-(trifluormetyl)benzoyl]amino](fenyl)metyl]-1,1-dimetylpiiperidiniumjodid.
- 20

6. Medikament,

karakterisert ved at det består av en forbindelse som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 5.

25

7. Farmasøytiske preparat,

karakterisert ved at det inneholder en forbindelse som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 5, kombinert med en eksipiens.

30 8. Anvendelse av en forbindelse som angitt i krav 1 for fremstilling av et medikament for behandling av adferdslidelser forbundet med demens, psykoser, schizofreni, dvs. deficit form og produktiv form, for behandling av forskjellige former av angst, for behandling av forskjellige former av depresjon, inkluderende psykotisk depresjon, for behandling av lidelser som skyldes alkoholmisbruk eller avvenning fra alkohol, seksuelle adferdslidelser, lidelser forbundet med matinntak, for behandling av migrene,

35 intens og/eller kronisk smerte, for behandling av Parkinsons sykdom, for behandling av epilepsi og andre epileptiske syndromer som et supplement til annen antiepileptisk behandling.