

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.08.2000 24.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/243881 2000/357517**

(33) Země priority: **JP JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/JP01/06861**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/014280**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 402

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/22

C 07 D 211/64

A 61 K 31/451

A 61 P 43/00

(71) Přihlašovatel:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., Osaka, JP;

(72) Původce:

Nakai Hisao, Osaka, JP;

Kishikawa Katsuya, Osaka, JP;

(74) Zástupce:

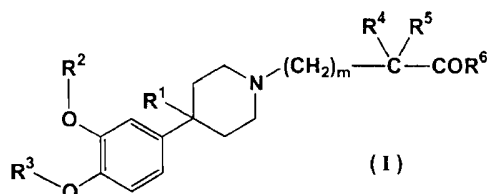
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Piperidinové deriváty a činidlo, které tyto
deriváty obsahuje jako účinnou přísadu**

(57) Anotace:

Piperidinové deriváty obecného vzorce I a jejich netoxické soli, které vykazují PDE4 inhibiční aktivitu, a jsou tedy užitečné pro prevenci a/nebo léčení zánětlivých chorob, diabetických chorob, alergických chorob, autoimunitních chorob, osteoporosy, zlomenin kostí, obezity, deprese, Parkinsonovy choroby, demence, ischemického reperfusního poškození, leukémie apod.



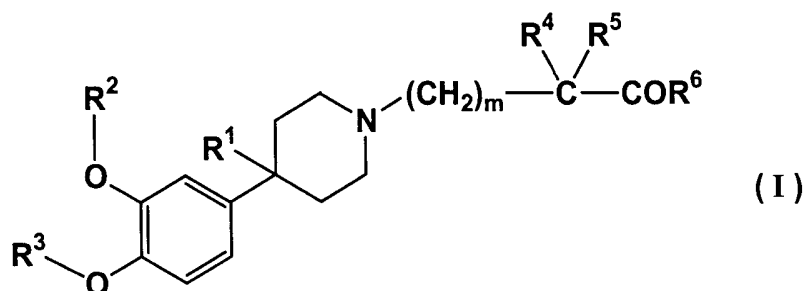
01-201-03-Ma

Piperidinové deriváty a činidlo, které tyto deriváty obsahuje jako účinnou přísadu

Oblast techniky

Vynález se týká piperidinových derivátů. Konkrétněji se vynález týká

- (1) piperidinových derivátů obecného vzorce I



kde všechny obecné symboly mají dále uvedený význam, jejich netoxických solí;

- (2) způsobu výroby těchto derivátů a
 (3) činidla, které takový derivát obsahuje jako účinnou přísadu.

Dosavadní stav techniky

Cyklický adenosin 3',5'-monofosfát (cAMP) a cyklický guanosin 3',5'-monofosfát (cGMP) jako molekuly intracelulární transdukce signálu (druhotní poslové) jsou degradovány skupinou hydroláz obecně označovaných jako fosfodiesterasy (PDE) na neaktivní 5'-AMP a 5'-GMP.

PDE isozymy, které je inaktivují, in vivo nejsou zastoupeny rovnoměrně, ale jsou distribuovány ve specifických orgánech, přičemž existují rozdíly například v distribuci v buňkách a tkáních.

Dosud byla potvrzena existence 11 rodin, PDE1 až PDE11 (viz *Current Opinion in Cell Biology*, 12, 174-179 (2000)).

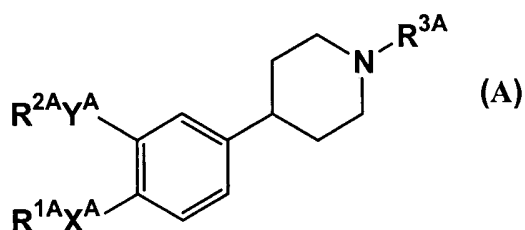
Z těchto PDE je PDE4 přítomna v různých buňkách, jako buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, epitheliálních buňkách, zánětových buňkách (makrofázích, neutrofilech a eosinofilech) a T lymfocytech, a řídí buněčné funkce regulací intracelulární hladiny cAMP těchto buněk. Na druhé straně jiné PDE, jako PDE5, jsou přítomny například v destičkách, buňkách srdečního svalstva a buňkách hladkého svalstva vaskulatury a regulací hladiny intracelulárního cGMP nebo cAMP se podílejí na řízení ústrojí oběhového systému.

Je tedy známo, že inhibitory PDE4 vykazují bronchodilatační účinnost, protizánětlivou účinnost, inhibiční účinnost na uvolňování mediátorů, imunosupresivní

účinnost apod., jelikož inhibují degradaci cAMP prostřednictvím PDE4, a tím vyvolávají akumulaci intracelulárního cAMP.

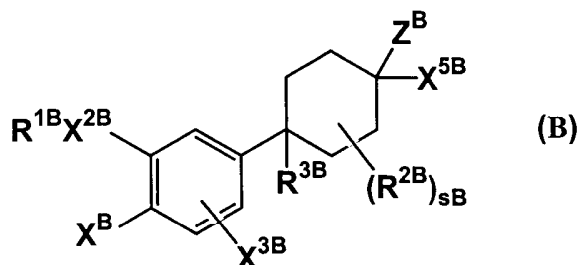
Předpokládá se tedy, že činidla, která specificky inhibují PDE4, nevykazují aktivitu jiných inhibitorů PDE, jako PDE5, u oběhového ústrojí, a jsou užitečná při prevenci a/nebo léčení různých chorob, jako zánětlivých chorob (například asthma, obstrukční plicní choroby, sepse, sarkoidosy, nefritis, hepatitis, enteritis atd.), diabetických chorob, alergických chorob (například alergické rhinitis, alergické konjunktivititis, sezónní konjunktivititis, atopické dermatitis atd.), autoimunitních chorob (například ulcerósní kolitis, Crohnovy choroby, rheumatismu, psoriasis, roztroušené sklerozy, kolagenních chorob atd.), osteoporosy, zlomenin kostí, obezity, deprese, Parkinsonovy choroby, demence, ischemického reperfusního poškození, leukémie a AIDS (*Exp. Opin. Invest. Drugs*, 8, 1301-1325 (1999)).

Jako inhibitory PDE4 jsou například v JP-T-8-509731 popsány sloučeniny obecného vzorce A



kde R^{1A} představuje H nebo C1-6 alkyl; R^{2A} představuje C3-7 alkyl, C3-7 cykloalkyl atd.; D^{3A} představuje COR^{4A} , $COCOR^{4A}$ atd.; R^{4A} představuje H, OR^{5A} , $NHOH$ atd.; R^{5A} představuje H, C1-6 alkyl atd.; X^A představuje O atd.; Y^A představuje O atd.; a jejich farmaceuticky vhodné soli, které vykazují PDE4 inhibiční aktivitu (z definic skupin jsou citovány nezbytné části).

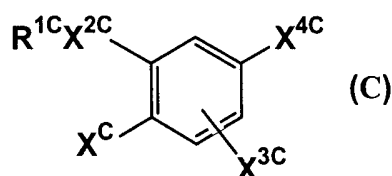
V popisu WO93/19747 se také uvádí, že sloučeniny obecného vzorce B



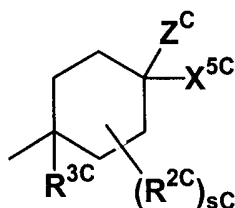
kde R^{1B} představuje $-(CR^{4B}R^{5B})_{rB}R^{6B}$; rB představuje číslo 1 až 6; R^{4B} R^{5B} představuje každý nezávisle atom vodíku nebo C1-2 alkylskupinu; R^{6B} představuje atom vodíku, C3-6 cykloalkylskupinu atd.; X^B představuje Y^BR^{2B} atd.; Y^B představuje O atd.; R^{2B} představuje methyl, ethyl atd.; X^{2B} představuje O atd.; X^{3B} představuje atom vodíku atd.; sB představuje číslo 0 až 4; R^{3B} představuje atom vodíku, CN atd.;

X^{5B} představuje atom vodíku atd.; Z^B představuje $CR^{8B}R^{8B}C(O)OR^{14B}$, $CR^{8B}R^{8B}C(Y^B)NR^{10B}R^{14B}$ atd.; R^{8B} představuje atom vodíku atd.; R^{10B} představuje atom vodíku, OR^{8B} atd.; R^{14B} představuje atom vodíku atd.; a jejich farmaceuticky vhodné soli vykazují PDE4 inhibiční aktivitu (z definic skupin jsou citovány nezbytné části).

Ve WO 93/19749 se také uvádí, že sloučeniny obecného vzorce C



kde R^{1C} představuje $-(CR^{4C}R^{5C})_rR^{6C}$ atd.; rC představuje číslo 1 až 6; R^{4C} R^{5C} představuje každý nezávisle atom vodíku nebo C1-2 alkylskupinu; R^{6C} představuje atom vodíku, C3-6 cykloalkylskupinu atd.; X^C představuje Y^CR^{2C} atd.; Y^C představuje O atd.; R^{2C} představuje methyl, ethyl atd.; X^{2C} představuje O atd.; X^{3C} představuje atom vodíku atd.; X^{4C} představuje skupinu



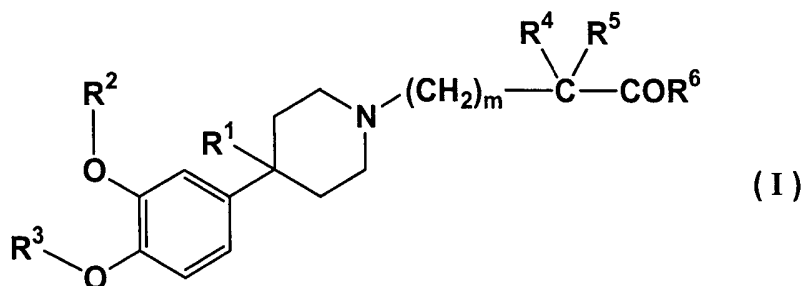
atd.; R^{3C} představuje atom vodíku, CN atd.; X^{5C} představuje atom vodíku atd.; sC představuje číslo 0 až 4; Z^C představuje $C(O)OR^{14C}$, $C(Y^C)NR^{10C}R^{14C}$ atd.; R^{10C} představuje atom vodíku OR^{8C} atd.; R^{8C} představuje atom vodíku atd.; R^{14C} představuje atom vodíku atd.; a jejich farmaceuticky vhodné soli vykazují PDE4 inhibiční aktivitu (z definic skupin jsou citovány nezbytné části).

Ve snaze nalézt sloučeniny s PDE4 inhibiční aktivitou vynálezci provedli intenzivní výzkum, jehož výsledkem je zjištění, že úkoly vynálezu splňují piperidinové sloučeniny obecného vzorce I.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou

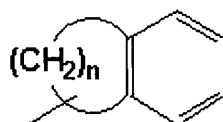
(1) piperidinové deriváty obecného vzorce I



kde

R^1 představuje 1) atom vodíku nebo 2) kyanoskupinu;

R^2 a R^3 představuje každý nezávisle 1) C1-8 alkylskupinu, 2) C3-7 cykloalkylskupinu, 3) C1-8 alkylskupinu substituovanou C3-7 cykloalkylskupinou, 4) C1-8 alkylskupinu substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, 5) atom vodíku, 6) C1-8 alkylskupinu substituovanou fenylskupinou, 7) C1-8 alkylskupinu substituovanou C1-8 alkoxykupinou, nebo 8) skupinu vzorce



kde n představuje číslo 1 až 5;

R^4 a R^5 představuje každý nezávisle 1) atom vodíku nebo 2) C1-8 alkylskupinu, nebo

R^4 a R^5 jsou brány dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány, za vzniku C3-7 nasyceného karbocyklického kruhu;

R^6 představuje 1) hydroxyskupinu, 2) C1-8 alkoxykupinu, 3) -NHOH nebo 4) C1-8 alkoxykupinu substituovanou fenylskupinou; a

m představuje číslo 0 nebo celé číslo 1 až 4;

a jejich netoxické soli;

(2) způsob výroby těchto sloučenin; a

(3) činidlo, které tyto sloučeniny obsahuje jako účinnou přísadu.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Jako C1-8 alkylskupiny v obecném vzorci I je možno uvést methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl-, hexyl-, heptyl- a oktylskupinu a jejich isomery

Jako C1-8 alkoxy skupiny v obecném vzorci I je možno uvést methoxy-, ethoxy-, propoxy-, butoxy-, pentyloxy-, hexyloxy-, heptyloxy- a oktyloxy skupinu a jejich isomery.

Pod pojmem "halogen" se v tomto textu rozumí atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu.

Jako C3-7 cykloalkylskupinu v obecném vzorci I je možno uvést cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl- a cyklooktylskupinu.

Jako C3-7 nasycený karbocyklický kruh, který tvoří R^4 a R^5 , brány dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány, je možno uvést C3-7 cykloalkylskupinu, jako cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl- a cyklooktylskupinu

Pokud není uvedeno jinak, do rozsahu vynálezu spadají všechny isomery. Například do rozsahu alkylskupiny, alkoxy skupiny a alkylenskupiny spadají skupiny s řetězcem přímým a skupiny s řetězcem rozvětveným. Kromě toho do rozsahu vynálezu spadají isomery vznikající na dvojných vazbách, kruzích, anelovaných kruzích (E-, Z-, cis- a trans-isomery), isomery vznikající na základě přítomnosti asymetrického atomu uhlíku či asymetrických atomů uhlíku atd. (R- a S-isomery, α - a β -isomery, enantiomery, diastereomery), opticky aktivní isomery vykazující optickou rotaci (D- a L- nebo d- a l-isomery), polární sloučeniny izolované chromatograficky (sloučeniny s vysokou polaritou, sloučeniny s nízkou polaritou), rovnovážné sloučeniny, jejich směsi v libovolných poměrech a racemické směsi.

V tomto textu, pokud není uvedeno jinak, symbol



značí, že vazba vyčnívá pod rovinu tvořenou tímto listem (totiž α -konfiguraci), symbol



značí, že vazba vyčnívá nad rovinu tvořenou tímto listem (totiž β -konfiguraci), symbol



značí, že se jedná o α -, β -konfiguraci nebo jejich směr a symbol



značí, že se jedná o směs α -konfigurace a β -konfigurace.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno známými způsoby převádět na netoxické soli.

Jako netoxické soli sloučenin podle vynálezu lze uvést soli s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, amonné soli, soli s aminy, adiční soli s kyselinami apod.

Tyto soli jsou přednostně netoxické a vodorozpustné. Jako vhodné soli je možno uvést soli s alkalickými kovy (například draslíkem, sodíkem atd.), soli s kovy alkalických zemin (například vápníkem, hořčíkem atd.), amonné soli a soli s farmaceuticky vhodnými organickými aminy (například s tetramethylamoniem, triethylaminem, methylaminem, dimethylaminem, cyklopentylaminem, benzylaminem, fenylethylaminem, piperidinem, monoethanolaminem, diethanolaminem, tris(hydroxymethyl)aminomethanem, lysinem, argininem, N-methyl-D-glukaminem atd.).

Adiční soli s kyselinami jsou přednostně netoxické a vodorozpustné. Jako vhodné adiční soli s kyselinami je možno jmenovat soli s anorganickými kyselinami, jako hydrochloridové, hydrobromidové, hydrojodidové, sulfátové, fosfátové a nitrátové soli; a soli s organickými kyselinami, jako acetátové, laktátové, tartrátové, benzoátové, citrátové, methansulfonátové, ethansulfonátové, benzensulfonátové, toluensulfonátové, isethionátové, glukuronátové a glukonátové soli.

Kromě toho je sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli možno známými způsoby převádět na solváty.

Solváty jsou přednostně netoxické a vodorozpustné. Jako vhodné solváty lze uvést solváty vznikající s vodou a alkoholickými rozpouštědly (například ethanolem atd.).

V obecném vzorci I R^1 přednostně představuje kyanoskupinu.

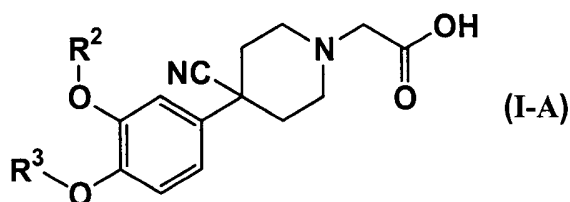
R^2 v obecném vzorci I přednostně představuje C1-8 alkylskupinu, C3-7 cykloalkylskupinu nebo C1-8 alkylskupinu substituovanou C3-7 cykloalkylskupinou, výhodněji methylskupinu, ethylskupinu, isopropylskupinu, 2-methylpropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu nebo cyklopropylmethylskupinu.

R^3 v obecném vzorci I přednostně představuje C1-8 alkylskupinu, C1-8 alkylskupinu substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, výhodněji methylskupinu, ethylskupinu, isopropylskupinu, 2-methylpropylskupinu nebo difluormethylskupinu.

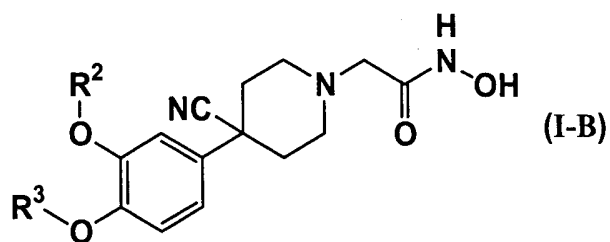
R^4 a R^5 v obecném vzorci I přednostně představují atomy vodíku.

R^6 v obecném vzorci I přednostně představuje hydroxyskupinu nebo skupinu -NHOH, výhodněji skupinu -NHOH.

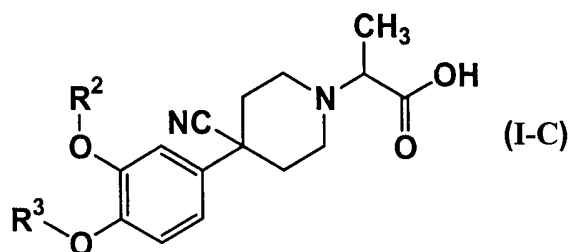
Ze sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I-A



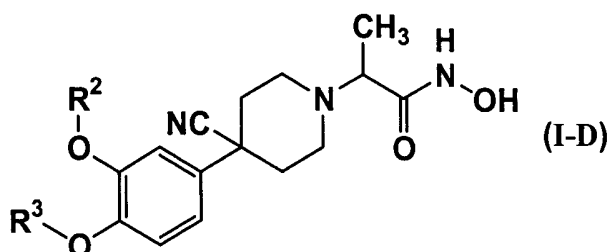
kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-B



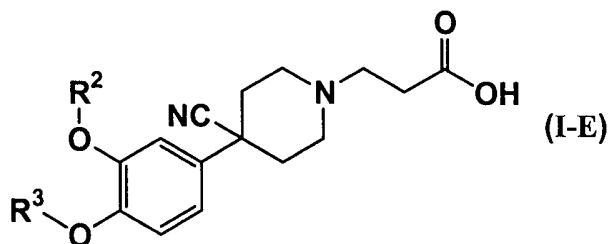
kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-C



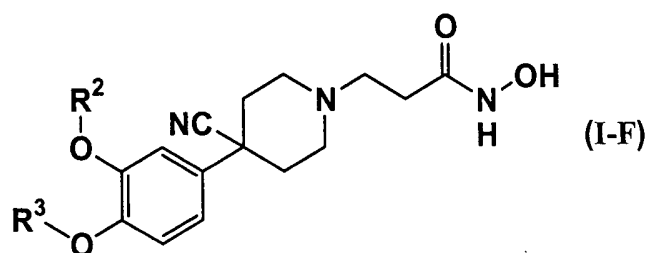
kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-D



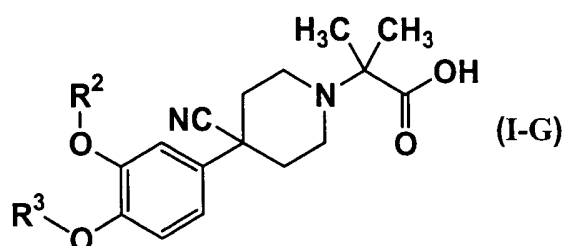
kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-E



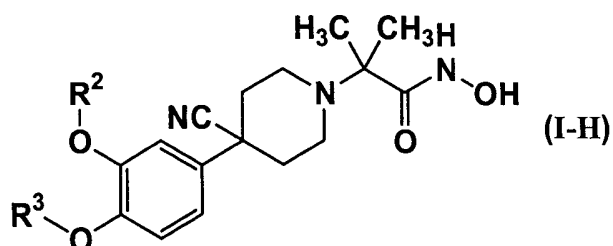
kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-F



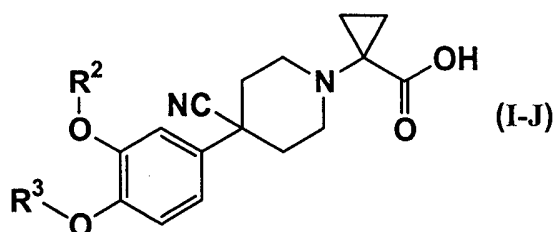
kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-G



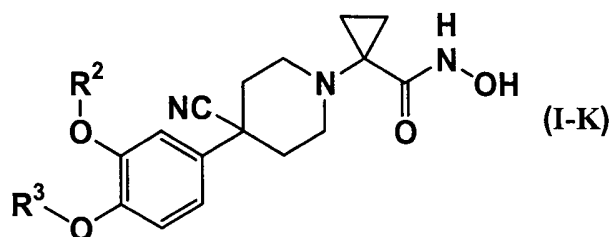
kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-H



kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
sloučeninám obecného vzorce I-J



kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam;
a sloučeninám obecného vzorce I-K

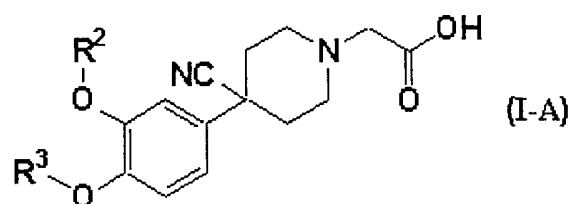


kde všechny obecné symboly mají výše uvedený význam.

Jako konkrétní sloučeniny podle vynálezu lze uvést sloučeniny uvedené v tabulkách 1 až 10, sloučeniny uvedené v příkladech provedení vynálezu a jejich netoxické soli, adiční soli s kyselinami a solváty těchto entit.

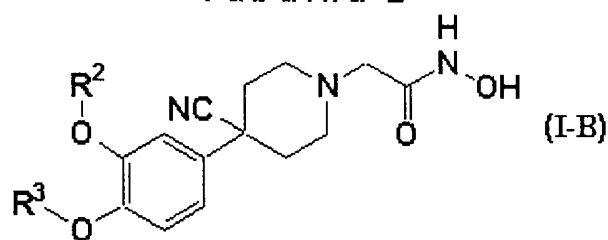
V tabulkách uvedených dále Me představuje methylskupinu; Et představuje ethylskupinu; i-Pr představuje isopropylskupinu; CH₂-c-Pr představuje cyklopropylmethylskupinu; CH₂-c-Pen představuje cyklopentylmethylskupinu; c-Bu představuje cyklobutylskupinu; c-Pen představuje cyklopentylskupinu; CHF₂ představuje difluormethylskupinu; a ostatní symboly mají výše uvedený význam.

Tabulka 1



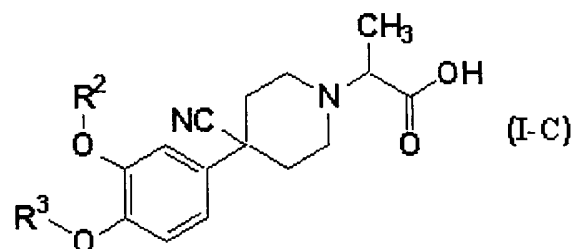
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 2



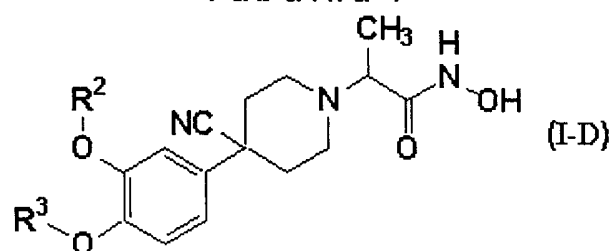
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 3



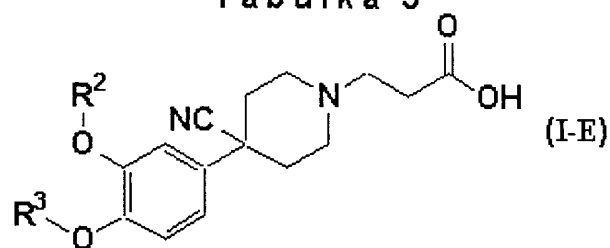
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 4



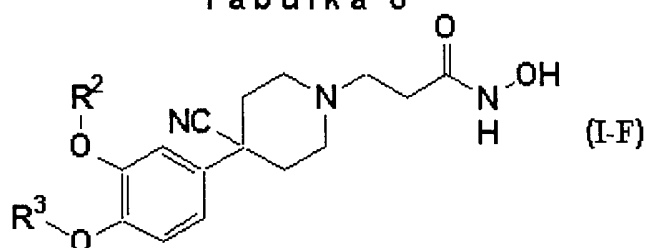
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 5



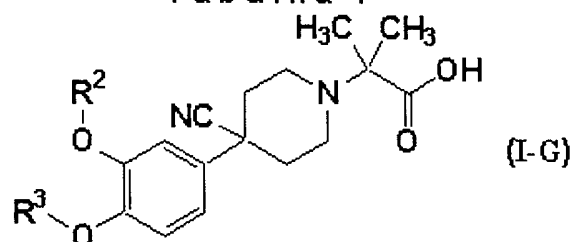
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 6



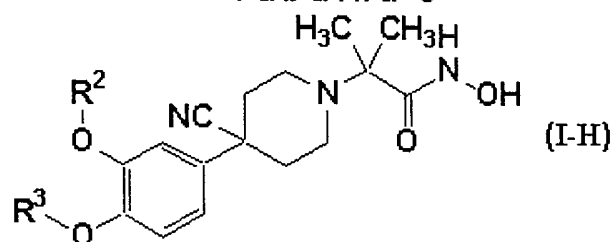
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 7



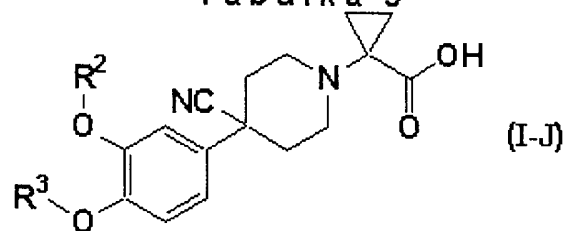
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 8



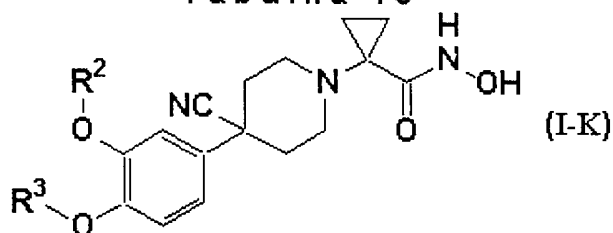
č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 9



č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Tabulka 10

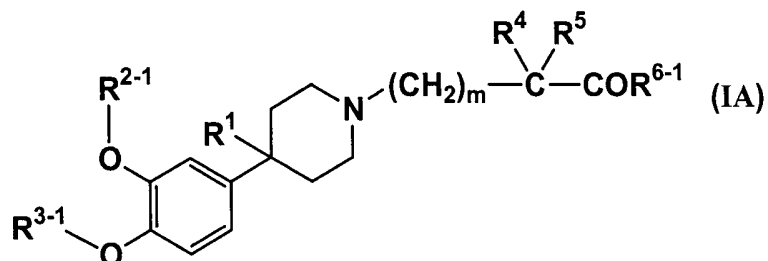


č.	R ²	R ³	č.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

Dále je popsán způsob výroby sloučenin podle vynálezu.

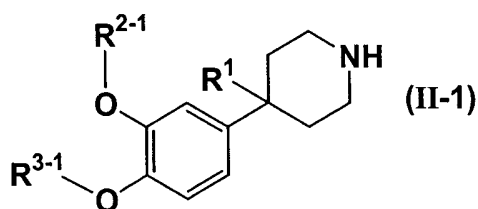
Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I je možno připravovat následujícími způsoby a způsoby popsány v příkladech provedení.

[1] Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^6 představuje C1-8 alkoxy skupinu nebo C1-8 alkylskupinu substituovanou fenylskupinou; a $-OR^2$ a $-OR^3$ nepředstavují hydroxyskupinu, tj. sloučeniny obecného vzorce IA

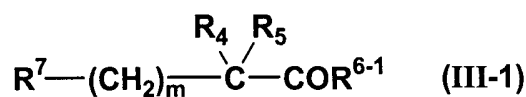


kde R^{6-1} představuje C1-8 alkoxy skupinu nebo C1-8 alkylskupinu substituovanou fenylskupinou; $-OR^{2-1}$ a $-OR^{3-1}$ mají stejný význam jako $-OR^2$ a $-OR^3$ s tím rozdílem, že nepředstavují hydroxyskupinu; a ostatní symboly mají výše uvedený význam; je možno připravovat následujícími způsoby a) až c).

a) Sloučeniny obecného vzorce IA je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce II-1



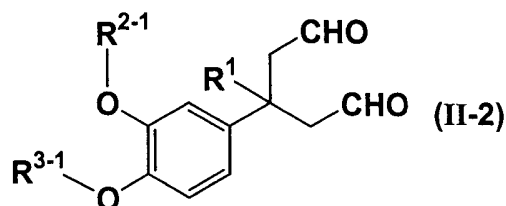
kde všechny symboly mají výše uvedený význam; nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III-1



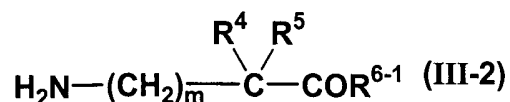
kde R^7 představuje odstupující skupinu (například atom halogenu, trifluormethylsulfonyloxyskupinu, mesyloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu) a ostatní symboly mají výše uvedený význam.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II-1 se sloučeninou obecného vzorce III-1 je známá. Provádí se například při teplotě 0 až 100°C v inertním organickém rozpouštědle (například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, chloroformu, methylenchloridu, diethyletheru, tetrahydrofuranu, acetonitrilu atd.) za přítomnosti báze (například uhličitanu draselného, uhličitanu vápenatého, uhličitanu sodného, uhličitanu cesného, triethylaminu, pyridinu, 2,6-lutidinu atd.).

b) Sloučeniny obecného vzorce IA je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce II-2



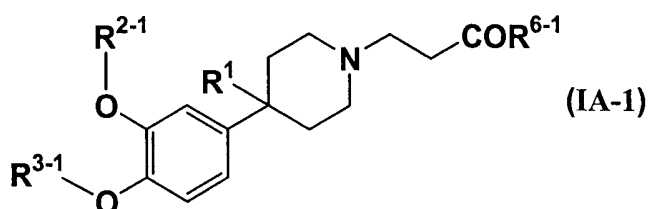
kde všechny symboly mají výše uvedený význam; nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III-2



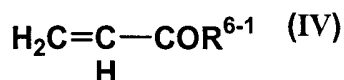
kde všechny symboly mají výše uvedený význam.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II-2 se sloučeninou obecného vzorce III-2 je známá. Provádí se například ve směsném rozpouštědle, které se skládá z inertního organického rozpouštědla (například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, chloroformu, methylenchloridu, dichlorethanu, diethyletheru, tetrahydrofuranu, acetonitrilu atd.) a kyseliny octové, za přítomnosti redukčního činidla (například triacetoxyborhydridu sodného, NaBH(OAc)₃; kyanborhydridu sodného, (NaBH₃CN) atd.) při 0 až 100°C.

c) Sloučeniny obecného vzorce IA, kde m představuje číslo 1 a každý z R⁴ a R⁵ představuje atom vodíku, tj. sloučeniny odpovídající obecnému vzorci IA-1



kde všechny symboly mají výše uvedený význam; je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce II-1 nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV

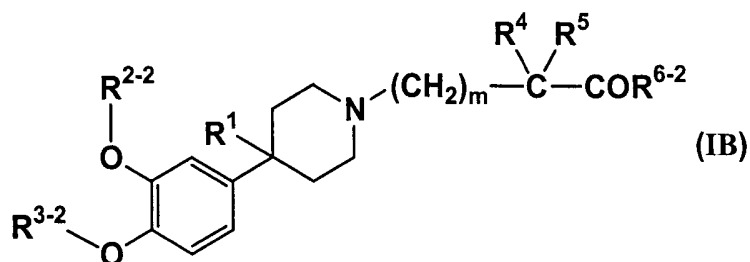


kde všechny symboly mají výše uvedený význam.

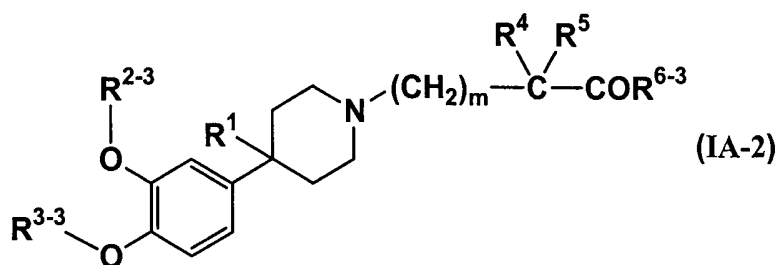
Reakce sloučeniny obecného vzorce II-1 se sloučeninou obecného vzorce IV je známá. Například se provádí v inertním organickém rozpouštědle (například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, chloroformu, methylenchloridu, diethyletheru, tetrahydrofuranu, acetonitrilu atd.) za přítomnosti báze (například uhličitanu

draselného, uhličitanu vápenatého, uhličitanu sodného, uhličitanu cesného, triethylaminu, pyridinu, 2,6-lutidinu atd.) při teplotě od 0 do 100°C.

[2] Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze zbytků $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^2$ a $-\text{OR}^3$ představuje karboxyskupinu nebo hydroxyskupinu, tj. sloučeniny obecného vzorce IB



kde $-\text{COR}^{6-2}$, $-\text{OR}^{2-2}$ a $-\text{OR}^{3-2}$ mají stejný význam jako $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^2$ a $-\text{OR}^3$, s tím rozdílem, že alespoň jeden z nich představuje karboxyskupinu nebo hydroxyskupinu; a ostatní symboly mají výše uvedený význam; je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce IA, připravená výše popsány způsoby, kde $-\text{COR}^{6-1}$, $-\text{OR}^{2-1}$ nebo $-\text{OR}^{3-1}$ představuje karboxyskupinu nebo hydroxyskupinu chráněnou chránicí skupinou, tj. sloučenina vzorce IA-2



kde $-\text{COR}^{6-3}$, $-\text{OR}^{2-3}$ a $-\text{OR}^{3-3}$ mají stejný význam jako $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^2$ a $-\text{OR}^3$ s tím rozdílem, že alespoň jeden z nich představuje karboxyskupinu nebo hydroxyskupinu chráněnou chránicí skupinou; a ostatní symboly mají výše uvedený význam; podrobí deprotekční reakci.

Jako příklady chránicí skupin karboxyskupiny je možno uvést methylskupinu, ethylskupinu, terc-butylyskupinu a benzylskupinu.

Jako příklady chránicí skupiny hydroxyskupiny je možno uvést methoxymethylskupinu, 2-tetrahydropyranylskupinu, terc-butyldimethylsilylskupinu, terc-butyldifenylsilylskupinu, acetylskupinu a benzylskupinu.

Výčet těchto chránících skupin karboxyskupiny a hydroxyskupiny však není omezující; lze používat také jiných skupin, pokud je lze snadno a selektivně

odštěpovat. Například je možno použít chránicích skupin popsanych v publikaci T. W. Greene, *Protective groups in Organic Synthesis*, 3. vydání, Wiley, New York, 1999.

Deprotekční reakce, kterými je možno odstraňovat chránicí skupiny karboxyskupin a hydroxyskupin, jsou známé a jako jejich příklady lze uvést

- (1) deprotekční reakci za alkalických podmínek,
- (2) deprotekční reakci za kyselých podmínek,
- (3) hydrolytickou deprotekční reakci,
- (4) deprotekční reakce, kterými se odstraňují silylové skupiny apod.

(1) Deprotekční reakce za alkalických podmínek se například provádí v organickém rozpouštědle (například methanolu, tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethylformamidu atd.) za použití hydroxidu alkalického kovu (například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu lithného atd.), hydroxidu kovu alkalických zemin (například hydroxidu barnatého, hydroxidu vápenatého atd.) nebo uhličitanu (například uhličitanu sodného, uhličitanu draselného atd.), organického aminu (například triethylaminu, diisopropylethylaminu, piperazinu atd.) nebo kvarterní amoniové soli (například tetrabutylamoniumfluoridu atd.) nebo jejich vodného roztoku nebo jejich směsi při teplotě od 0 do 40°C.

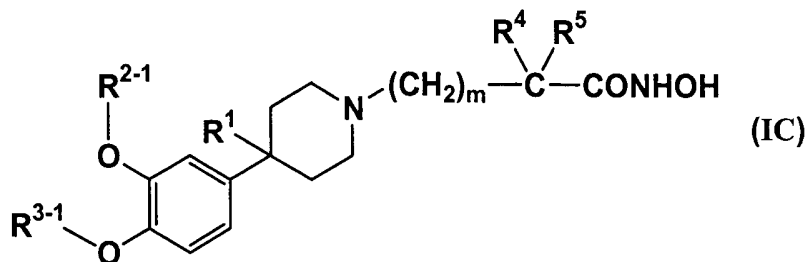
(2) Deprotekční reakce se kyselých podmínek je například možno provádět v organickém rozpouštědle (například methylenchloridu, chloroformu, dioxanu, ethylacetátu, anisolu atd.) za použití organické kyseliny (například kyseliny octové, kyseliny trifluoroctové, kyseliny methansulfonové atd.), anorganické kyseliny (například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové atd.) nebo jejich směsi (například bromovodík/kyselina octová atd.) při teplotě od 0 do 100°C.

(3) Hydrolytická deprotekční reakce se například provádí v rozpouštědle, jako etherovém systému (například tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethoxyethanu, diethyletheru atd.), alkoholickém systému (například methanolu nebo ethanolu), benzenovém systému (například benzenu, toluenu atd.), ketonovém systému (například acetonu, methylethylketonu atd.), nitrilovém systému (například acetonitrilu atd.), amidovém systému (například dimethylformamidu atd.), vodě, ethylacetátu, kyselině octové nebo směsném rozpouštědle obsahujícím dvě nebo více z výše uvedených látek, za přítomnosti katalyzátoru (například palladia na uhlíku, palladiové černi, hydroxidu palladnatého, oxidu platiny, Raneyova niklu atd.) za normálního nebo zvýšeného tlaku pod atmosférou vodíku nebo za přítomnosti mravenčanu amonného při teplotě 0 až 200°C.

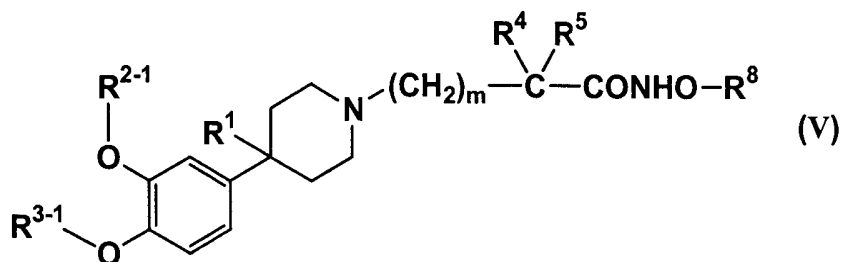
(4) Deprotekční reakce, při nichž se odstraňují silylové skupiny, se provádějí například v organickém rozpouštědle mísitelném s vodou (například tetrahydrofuranu, acetonitrilu atd.) za použití tetrabutylamoniumfluoridu při teplotě 0 až 40°C.

Jak bude odborníkům v tomto oboru zřejmé, je sloučeniny podle vynálezu možno snadno připravovat správnou aplikací výše uvedených deprotekčních reakcí.

[3] Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, kde R^6 představuje skupinu -NHOH; a $-OR^2$ a $-OR^3$ nepředstavují hydroxyskupinu, tj. sloučeniny vzorce IC



kde všechny symboly mají výše uvedený význam; je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce V



kde R^8 představuje chránicí skupinu of hydroxamové kyseliny; a ostatní symboly mají výše uvedený význam; podrobí deprotekční reakci.

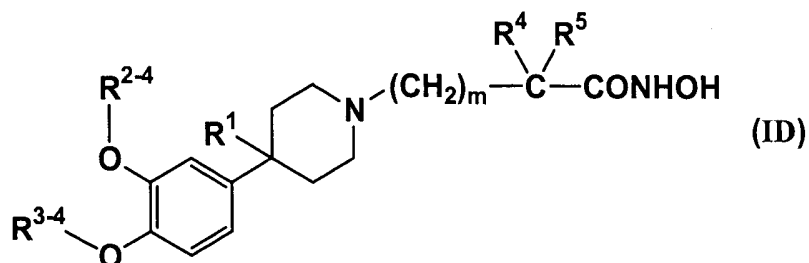
Jako chránicí skupinu hydroxamové kyseliny je možno uvést terc-butylskupinu, skupinu $-C(CH_3)_2-OCH_3$, benzylskupinu, t-butyltrimethylsilylskupinu a tetrahydropyran-1-ylskupinu, avšak bez jakéhokoliv omezení je možno použít také jiných skupin, pokud je lze snadno a selektivně odštěpovat, například skupin popsaných v publikaci T. W. Greene, *Protective groups in Organic Synthesis*, 3. vydání, Wiley, New York, 1999.

Deprotekční reakce, kterými se odstraňují tyto chránicí skupiny hydroxamové kyseliny jsou známy, a jako jejich příklady lze uvést

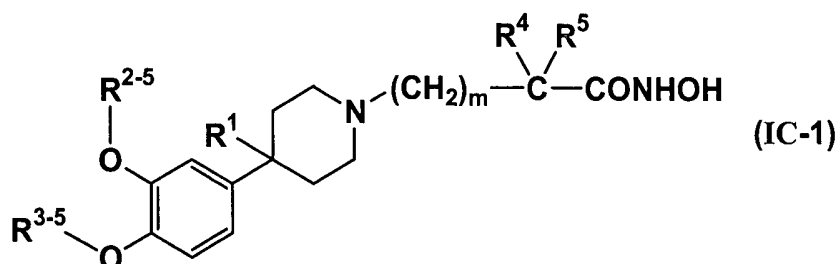
- (1) deprotekční reakci za alkalických podmínek,
- (2) deprotekční reakci za kyselých podmínek,
- (3) hydrolytickou deprotekční reakci,
- (4) deprotekční reakce, kterými se odstraňují silylové skupiny apod.

Tyto reakce je možno provádět výše popsanými způsoby.

[4] Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, kde R^6 představuje skupinu -NHOH; a alespoň jeden z $-OR^2$ a $-OR^3$ představuje hydroxyskupinu, tj. sloučeniny obecného vzorce ID



kde $-OR^{2-4}$ a $-OR^{3-4}$ mají stejný význam jako $-OR^2$ a $-OR^3$ s tím rozdílem, že alespoň jeden z nich představuje hydroxyskupinu; a ostatní symboly mají výše uvedený význam; je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce IC, připravená výše uvedeným způsobem, v níž $-OR^{2-1}$ nebo $-OR^{3-1}$ představuje hydroxyskupinu chráněnou chránicí skupinou, tj. sloučenina obecného vzorce IC-1



kde $-OR^{2-5}$ a $-OR^{3-5}$ mají stejný význam jako $-OR^2$ a $-OR^3$ s tím rozdílem, že alespoň jeden z nich představuje hydroxyskupinu chráněnou chránicí skupinou; a ostatní symboly mají výše uvedený význam; podrobí deprotekční reakci.

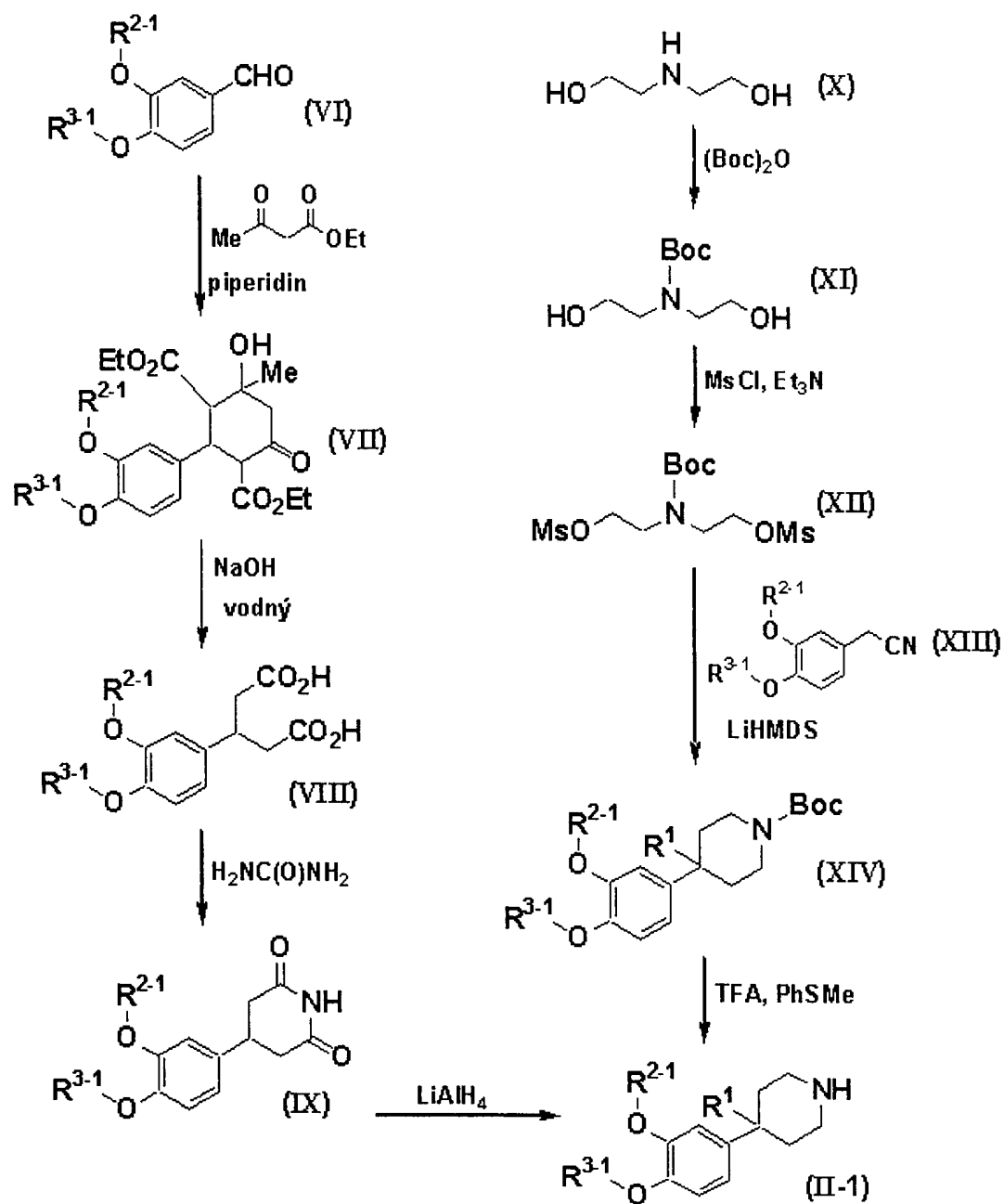
Tuto deprotekční reakci je možno provádět výše popsányými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce II-1, II-2, III-1, III-2, IV a V jsou známé, nebo je možno je připravovat známými způsoby.

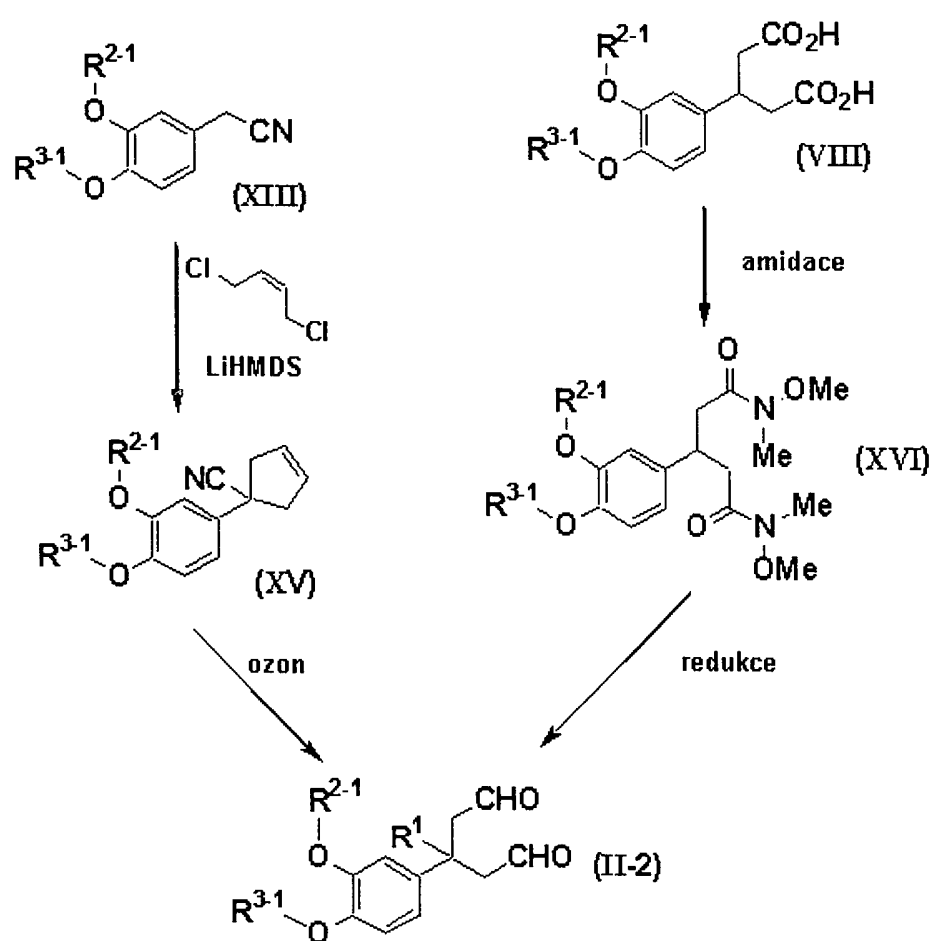
Například sloučeniny obecného vzorce II-1, II-2 a V je možno připravovat způsoby znázorněnými v následujících reakčních schemech 1 až 3.

V těchto schemech Me představuje methylskupinu; Et představuje ethylskupinu; Boc představuje terc-butoxykarbonylskupinu; Ms představuje mesylskupinu; LiHMDS představuje lithiumhexamethyldisilazan; TFA představuje trifluoroctovou kyselinu; a ostatní symboly mají výše uvedený význam.

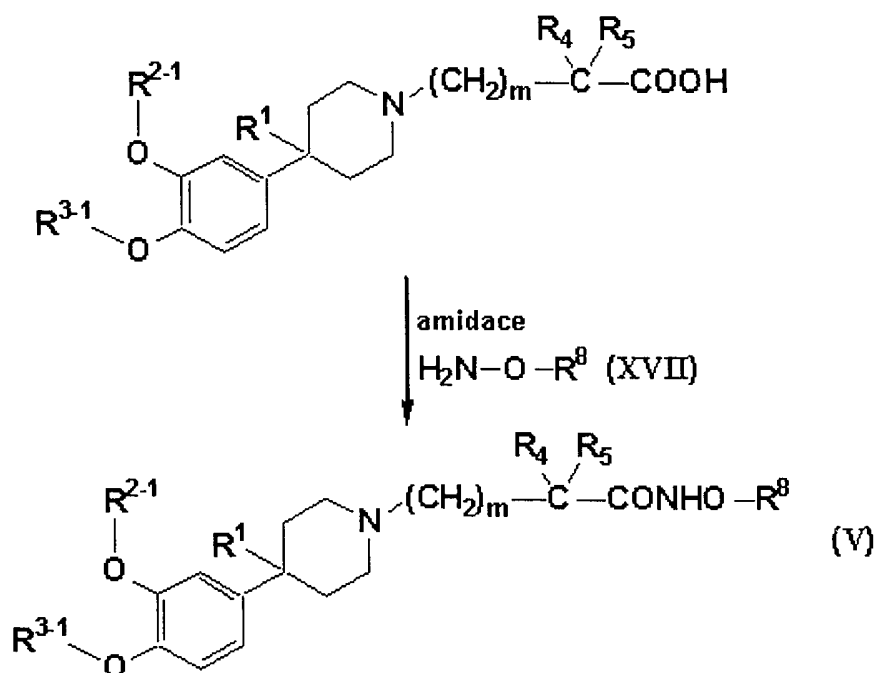
Reakční schema 1



Reakční schéma 2



Reakční schema 3



Při postupech podle reakčních schemat 1 a 3 se jako výchozích sloučenin obecného vzorce VI, X, XIII a XVII, používá sloučenin, které jsou známy nebo lze připravit známými způsoby.

Při každé z popsaných reakcí je reakční produkt možno přechistit obvyklým postupem, jako destilací na normálního nebo sníženého tlaku, vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií, chromatografií na tenké vrstvě nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu nebo křemičitanu hořečnatém, promytím a překrystalováním. Přechištění je možno provádět po každé reakci nebo po provedení několika reakcí.

PDE4 inhibiční aktivita sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I se potvrdí následujícími zkouškami.

Enzymatické stanovení in vitro

Buňky U937 (odvozené od lidských monocytů) se pěstují v médiu RPMI 1640 obsahujícím 10% fetální hovězí sérum, sklídí a homogenizují ve 20mM Tris-HCl pufru [pH 8,0, obsahujícím PMSF (1mM), leupeptin (1 µg/ml) a pepstatin A (1 µg/ml)]. Po centrifugaci (při 15 000 min⁻¹ po dobu 10 minut) se supernatant oddělí a prefiltruje přes 0,45µm filtr. Vzorek se uvede do sloupce MonoQ (výrobce Pharmacia, silný anex) a eluuje hustotním gradientem 0 až 0,8M chloridu sodného. Frakce, v nichž se

působením 10 μ M rolipramu (selektivní inhibitor PDE4) ztrácí aktivita PDE, se izolují a použijí jako enzymatický roztok pro měření PDE4 inhibiční aktivity.

Aktivita enzymu se měří následujícím postupem. 80 ml zředěného enzymatického roztoku (ve fosfátovém pufru (pH 7,4) obsahujícím 0,1 mg/kg hovězího sérového albuminu), 10 μ l roztoku sloučeniny podle vynálezu v 10% DMSO) a 10 μ l ^3H -cAMP (20 000 cpm, 10 μ M) [v imidazolovém pufru (100mM, pH 7,5) obsahujícím síran hořečnatý (100mM) a hovězí sérový albumin (1 mg/ml) se smísí a inkubují 30 minut při teplotě místnosti. Reakce se zastaví během 2,5 minuty v mikrovlnné troubě. Po centrifugaci (při 2000 min^{-1} po dobu 1 minuty) se přidá 10 μ l hadího jedu (1 mg/ml, výrobce Sigma, obchodní název V7000). Vzniklá směs se 30 minut inkubuje při teplotě místnosti. Do aluminového sloupce (100 μ l) se uvede 50 μ l supernatantu. Eluce se provádí 80 μ l 0,005M kyseliny chlorovodíkové. Měří se radioaktivita eluátu.

Procento PDE4 inhibiční aktivity sloučeniny podle vynálezu se vypočítá podle následující rovnice

$$\begin{array}{lcl} \text{Procento} & & 1 - \text{radioaktivita za přítomnosti} \\ \text{inhibiční} & & \text{sloučeniny podle vynálezu} \\ \text{aktivity} & = & \frac{\quad}{\text{radioaktivita za nepřítomnosti}} \times 100 \\ (\%) & & \text{sloučeniny podle vynálezu} \end{array}$$

Pro každou sloučeninu se vypočítají hodnoty IC_{50} jako koncentrace sloučeniny podle vynálezu, která z 50 % inhibuje aktivitu PDE4.

Výsledky zkoušek jsou uvedeny v tabulce 11.

T a b u l k a 1 1

Sloučenina z příkladu 3	Hodnota IC_{50} (nM)
3	0,03

Aktivita při inhibici produkce $\text{TNF-}\alpha$

Vzorek heparizované krve od zdravé osoby se navzorkuje do 96jamkové destičky v množství 180 μ l/jamka. Do každé jamky se přidá 10 μ l roztoku sloučeniny podle vynálezu (konečná koncentrace v DMSO 0,1 % nebo méně) a destička se nechá stát 30 minut při 37°C v inkubátoru s atmosférou 5% oxidu uhličitého. Reakce

se zahájí přidavkem 10 μ l LPS roztoku. Po 6hodinové inkubaci v inkubátoru se zvlhčovanou atmosférou 5% oxidu uhličitého se destička třepe a poté 5 minut centrifuguje při 300 x g, čímž se izoluje 50 μ l supernatantu (krevní plasmy). Množství TNF- α se stanoví za použití kitu pro ELISA lidského TNF- α (DIACLONE, kat. č. 850.090.096) podle připojených instrukcí. Zjistí se, že sloučenina podle vynálezu vykazuje inhibiční aktivitu v závislosti na dávce.

Toxicita

Toxicita sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu je velmi nízká, takže je lze považovat za sloučeniny dostatečně bezpečné pro použití jako léčivo.

Průmyslová využitelnost

(farmaceutická aplikace)

Jelikož sloučeniny podle vynálezu vykazují PDE4 inhibiční aktivitu, je možno je považovat za užitečné při prevenci a/nebo léčení různých chorob, jako při prevenci a/nebo léčení různých chorob, jako zánětlivých chorob (například asthma, obstrukční plicní choroby, sepse, sarkoidosy, nefritis, hepatitis, enteritis atd.), diabetických chorob, alergických chorob (například alergické rhinitis, alergické konjunktivitis, sezónní konjunktivitis, atopické dermatitis atd.), autoimunitních chorob (například ulcerózní kolitis, Crohnovy choroby, rheumatismu, psoriasis, roztroušená sklerosa, kolagenních chorob atd.), osteoporosy, zlomenin kostí, obezity, deprese, Parkinsonovy choroby, demence, ischemického reperfusního poškození, leukémie a AIDS.

Pro výše uvedené účely se sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, jejich netoxické soli a hydráty těchto entit obvykle podávají systemicky nebo topicky, perorálně nebo parenterálně.

Dávkování se stanoví v závislosti na věku, tělesné hmotnosti, symptomech, terapeutickém účinku, způsobu podávání, době léčení apod. Dospělému člověku se perorálně obvykle podává dávka 1 mg až 1000 mg jednou nebo několikrát za den, nebo parenterálně dávka 1 mg až 100 mg jednou nebo několikrát za den nebo kontinuálně během 1 až 24 hodin.

Jelikož se dávka mění v závislosti na různých podmínkách, jako podmínkách uvedených výše, existují případy, v nichž je možno použít dávek nižších nebo vyšších, než jsou výše uvedená rozmezí.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je možno podávat ve formě tuhých kompozic, kapalných kompozic a jiných kompozic k perorálnímu podávání a

ve formě injekcí, mazání, čípků, očních lotionů, inhalačních a podobných formulací k parenterálnímu podávání.

Jako tuhé kompozice k perorálnímu podávání je možno uvést tablety, pilule, tobolky, dispergovatelné prášky, zrněné prášky apod.

Jako tobolek je možno použít tvrdých a měkkých tobolek.

V takových tuhých kompozicích je jedna nebo více účinných sloučenin smísená s alespoň jedním inertním ředidlem, jako laktosou, mannitolem, glukosou, hydroxypropylcelulosou, mikrokrystalickou celulosou, škrobem, polyvinylpyrrolidonem nebo silikátem-aluminátem hořečnatým. Kompozice mohou také kromě inertních ředidel obsahovat další látky, například mazadla, jako stearan hořečnatý, rozvolňovadla, jako vápenatou sůl glykolátu celulosy; stabilizační činidla, jako laktosu a činidla usnadňující rozpouštění, jako kyselinu glutamovou a kyselinu asparagovou. V případě potřeby mohou být tablety nebo pilule potaženy povlakem gastro- nebo enterosolventních látek, jako je sacharosa, želatina, hydroxypropylcelulosa a ftalát hydroxypropylcelulosy, nebo dvěma nebo více takovými povlaky. V úvahu také přicházejí tobolky z absorbovatelných materiálů, jako želatiny.

Jako kapalné kompozice k perorálnímu podávání je možno uvést farmaceuticky vhodné emulze, roztoky, sirupy, elixíry apod. V takových kapalných kompozicích je jedna nebo více účinných sloučenin ve formě roztoku v obvyklém inertním ředidle (například purifikované vodě, ethanolu). Kromě toho takové kompozice mohou obsahovat také pomocné látky, jako smáčedla nebo suspenzní činidla, sladidla, aromatizační přísady a konzervační činidla.

Jako jiné kompozice k perorálnímu podávání lze jmenovat spreje obsahující jednu nebo více účinných sloučenin připravované obvyklými způsoby. Takové kompozice mohou kromě inertních ředidel obsahovat stabilizační činidla, jako hydrogensíran sodný, pufovací činidla pro dosažení isotonicity, isotonické roztoky, jako roztoky chloridu sodného, citranu sodného nebo kyseliny citronové. Způsoby výroby sprejů jsou popsány v US patentech 2 868 691 a 3 095 355.

Jako kompozice k parenterálnímu injekčnímu podávání se může používat sterilních vodných nebo nevodných roztoků, suspenzí a emulzí. Vodné roztoky a suspenze obsahují destilovanou vodu pro injekce a fyziologický solný roztok. Nevodné roztoky a suspenze obsahují propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinný olej, jako olivový olej, alkoholy, jako ethanol, Polysorbate 80^(R) apod. Sterilních vodných a nevodných roztoků, suspenzí a emulzí lze také používat ve formě směsí. Takové kompozice mohou dále obsahovat konzervační činidla, smáčedla, emulgační činidla, dispergační činidla, stabilizační činidla (například laktosu), pomocná činidla, jako solubilizační pomocná činidla (například kyselinu glutamovou, kyselinu asparagovou). Je možno je sterilizovat filtrací přes filtr zadržující bakterie, začleňováním

sterilizačních činidel nebo ozáření. Lze je také připravovat ve formě sterilních tuhých kompozic (například lyofilizací), které se před použitím rozpustí ve sterilní vodě nebo jiném sterilním ředidle.

Jako aplikační formy k instilačnímu parenterálnímu podávání je možno uvést oční vody, suspenzní oční vody, emulzní oční vody, oční vody rozpouštěné při použití a oční masti.

Tyto instilační kompozice se připravují známými způsoby. Například oční vody je možno připravovat tak, že se v případě potřeby zvolí vhodná isotonizující činidla (například chlorid sodný, koncentrovaný glycerin atd.), pufrovací činidla (například fosforečnan sodný, octan sodný atd.), povrchově aktivní látky (například Polysorbate80^(R), polyoxyl 40 stearát, polyoxyethylenhydrogenovaný ricinový olej atd.), solubilizační činidla (citrán sodný, edetát sodný atd.), konzervační činidla (například benzalkoniumchlorid, parabén atd.) apod. Tyto látky se v závěrečném stupni výroby sterilizují nebo se připravují za sterilních podmínek.

Jako formulace k inhalačnímu parenterálnímu podávání lze uvést aerosoly, prášky k inhalaci a kapaliny k inhalaci, které mohou mít formu, která se při použití rozpouští nebo suspenduje ve vodě nebo jiném vhodném médiu.

Tyto formulace k inhalaci je možno připravovat za použití známých způsobů.

Například kapaliny k inhalaci je možno připravovat tak, že se v případě potřeby zvolí vhodná konzervační činidla (například benzalkoniumchlorid, parabén atd.), barvicí činidla, pufrovací činidla (například fosforečnan sodný, octan sodný atd.), isotonizační činidla (například chlorid sodný, koncentrovaný glycerin atd.), zahušťovadla (například karbovinylpolymer atd.), látky usnadňující absorpci apod.

Prášky k inhalaci je možno připravovat tak, že se v případě potřeby zvolí vhodná mazadla (například kyselina stearová, její soli atd.), pojiva (například škrob, dextrin atd.), excipienty (například laktosa, celulóza atd.), barvicí činidla, konzervační činidla (například benzalkoniumchlorid, parabén atd.), látky usnadňující absorpci apod.

Při podávání kapalin k inhalaci se obvykle využívá rozprašovačů (například aerosolových rozprašovačů nebo rozmlžovačů). V případě prášků k inhalaci se využívá inhalačních zařízení pro inhalaci práškových činidel.

Jako jiné kompozice pro parenterální podávání lze uvést kapaliny k vnějšímu použití, mazání k místní aplikaci, masti, čípky k intrarektálnímu podávání, pesary k intravaginálnímu podávání apod, které obsahují jednu nebo více účinných sloučenin. Tyto kompozice je možno připravovat známými způsoby.

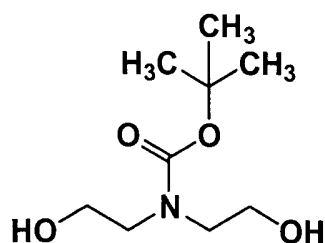
Nejvýhodnější provedení vynálezu

Vynález je blíže objasněn v následujících srovnávacích příkladech a příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Rozpouštědla uváděná v závorkách jsou vyvíjecími nebo elučními rozpouštědly použitými při chromatografických separacích nebo TLC a poměry rozpouštědel jsou objemové. V případě NMR jsou rozpouštědla uváděná v závorkách rozpouštědly, ve kterých byla prováděna měření.

Srovnávací příklad 1

(terc-Butoxy)-N,N-bis(2-hydroxyethyl)karboxamid



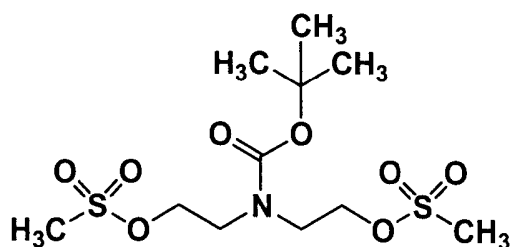
K methylenchloridovému (200 ml) roztoku bis(2-hydroxyethyl)-aminu (20,0 g) se při 0°C přikape methylenchloridový (50 ml) roztok diterc--butyldikarbonátu (45,6 g). Vzniklá směs se 1,5 hodiny míchá při 0°C a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 2 : 1 → 1 : 2 → ethylacetát samotný) Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (41,0 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi:

TLC : R_f 0,56 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 3,80 (s, 4H), 3,43 (s, 4H), 3,60-3,00 (br, 2H), 1,47 (s, 9H).

Srovnávací příklad 2

(terc-Butoxy)-N,N-bis(2-(methylsulfonyloxy)ethyl)karboxamid



K methylenchloridovému (80 ml) roztoku sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 1 (7,85) se při -78°C přikape triethylamin (16,0 ml) a

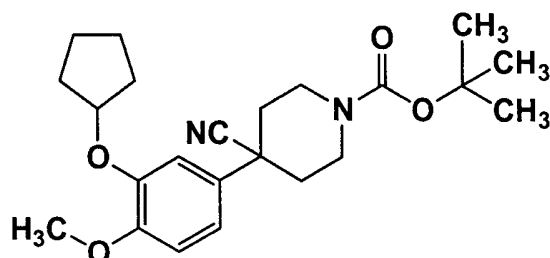
methansulfonylchlorid (8,89 ml). Reakční směs se 10 minut míchá při -78°C , načež se k ní přidá voda. Výsledná směs se zahřeje na teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem (2x). Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem. Extrakt se vysuší síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (13,2 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : Rf 0,64 (ethylacetát);

NMR (CDCl_3) : δ 4,40-4,25 (m, 4H), 3,62 (br t, $J = 5,4$ Hz, 4H), 3,04 (s, 6H), 1,48 (s, 9H).

Srovnávací příklad 3

terc-Butylester 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-ylkarboxylové kyseliny

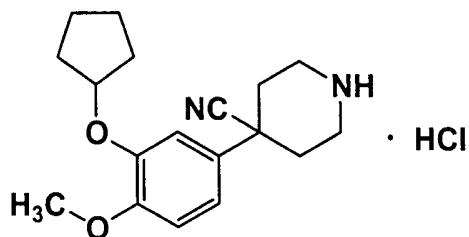


K bezvodému tetrahydrofuranovému (30 ml) roztoku 2-(3-cyklo-pentyloxy-4-methoxyfenyl)ethannitrilu (2,50 g), se při -78°C přikape 1,0M lithiumhexamethyldisilazan (LiHMDS , 24,0 ml v tetrahydrofuranu). Vzniklá směs se 20 minut míchá při -78°C , načež se k ní přidá tetrahydrofuranový (10 ml) roztok sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 2. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, 2 hodiny míchá a poté zředí ledovou vodou a nasyceným solným roztokem. Výsledná směs se extrahuje ethyl-acetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší bezvo-dým síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se pře-čistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : diethylether = 2 : 1 $\rightarrow$ 1 : 2 $\rightarrow$ diethylether samotný). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,78 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : Rf 0,56 (hexan : ethylacetát = 2 : 1).

Srovnávací příklad 4

Hydrochlorid 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidinu



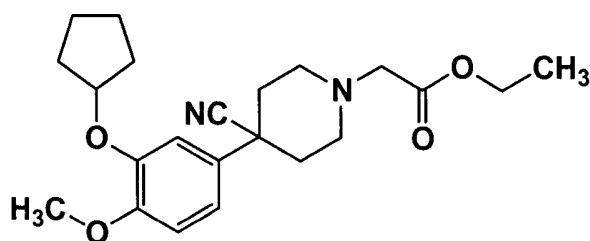
K methylenchloridovému (10 ml) roztoku sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 3 (1,68 g) se při teplotě místnosti přidá methyl-thiobenzen (5 ml) a trifluoroctová kyselina (5 ml). Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zředí vodou. Vodná směs se extra-huje methylenchloridem (2x). Extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 4M roztok chlorovodíku v ethylacetátu (1 ml). Výsledná směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát a vysrážená pevná látka se odfiltruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (510 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,33 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 10,02 (br s, 2H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 6H), 1,80-1,60 (m, 2H).

Příklad 1

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny



Směs sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 4 (300 mg), uhličitanu draselného (246 mg), dimethylformamidu (4 ml) a ethylesteru 2-bromoctové kyseliny (0,15 ml) se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Re-akční směs se poté zředí ethylacetátem a ethylacetátová směs se promyje vodou a poté nasyceným solným roztokem, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 2 : 1 → 1 : 1 → ethylacetát samotný). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (341 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,36 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

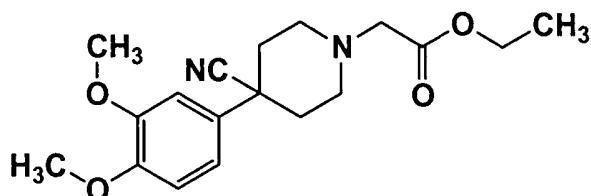
NMR (CDCl₃) : δ 7,10-6,95 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,30-2,05 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 6H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Příklad 1(1) až příklad 1(14)

Následující sloučeniny podle vynálezu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 za použití sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 4 nebo odpovídajícího aminového derivátu a ethylesteru 2-bromoctové kyseliny nebo odpovídajícího halogenového derivátu.

Příklad 1(1)

Ethylester 2-(4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

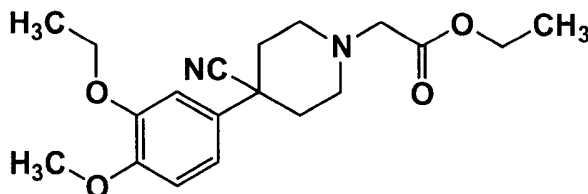


TLC : R_f 0,33 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,06 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Příklad 1(2)

Ethylester 2-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

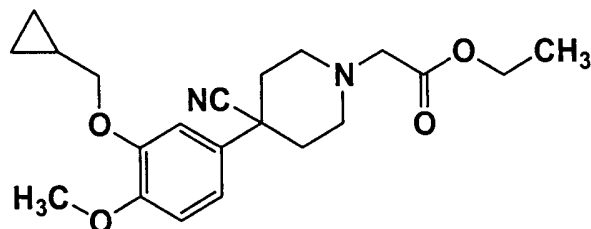


TLC : R_f 0,50 (ethylacetát);

NMR (CDCl₃) : δ 7,30-6,95 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1(3)

Ethylester 2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

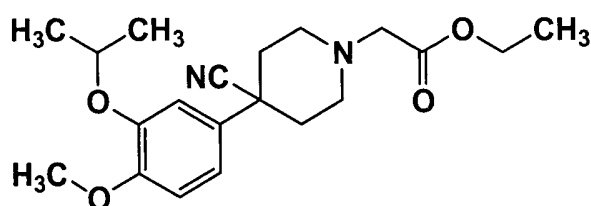


TLC : R_f 0,36 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,05 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40-1,20 (m, 1H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,40-0,30 (m, 2H).

Příklad 1(4)

Ethylester 2-(4-(3-isopropoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

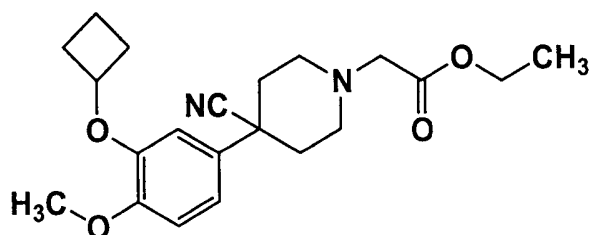


TLC : R_f 0,34 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,10-7,00 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1(5)

Ethylester 2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

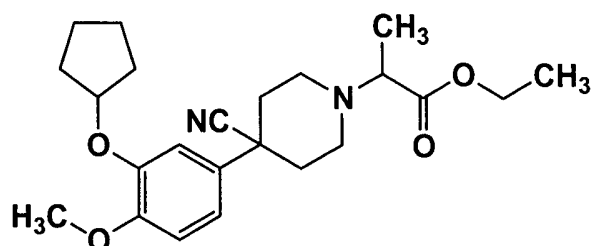


TLC : R_f 0,95 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,02-7,00 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 4,67 (kvint, J = 7,2 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,33-2,00 (m, 6H), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1 (6)

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanové kyseliny

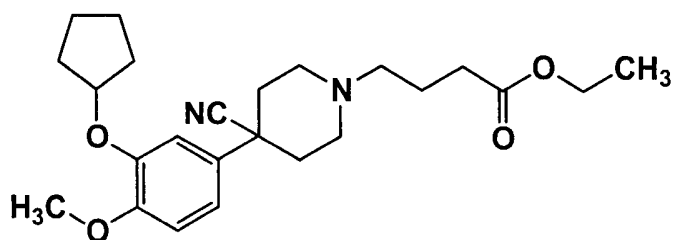


TLC : R_f 0,46 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,05-6,95 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,37 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,90-2,65 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 6H), 1,75-1,50 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1 (7)

Ethylester 4-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)butanové kyseliny

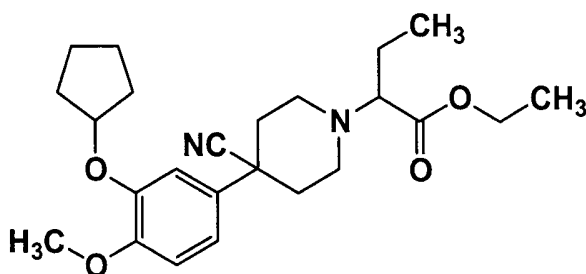


TLC : R_f 0,48 (hexan : ethylacetát = 2 : 3);

NMR (CDCl₃) : δ 7,02-6,98 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 4H), 2,01-1,76 (m, 8H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1 (8)

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)butanové kyseliny

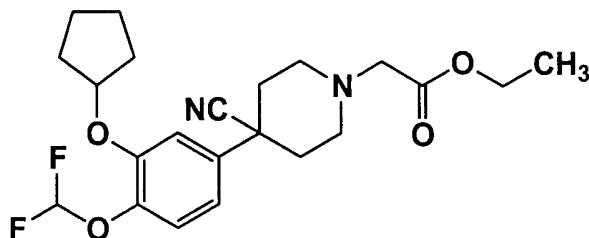


TLC : Rf 0,55 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,02-6,98 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 4H), 2,00-1,54 (m, 10H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Příklad 1(9)

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

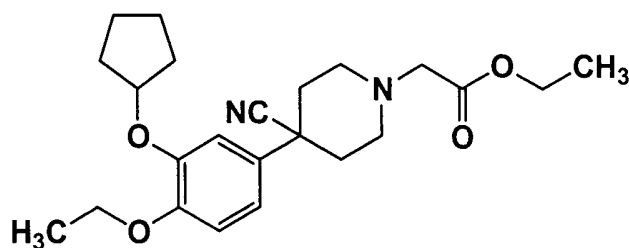


TLC : Rf 0,20 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 75,3 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 2,00-1,70 (m, 6H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1(10)

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

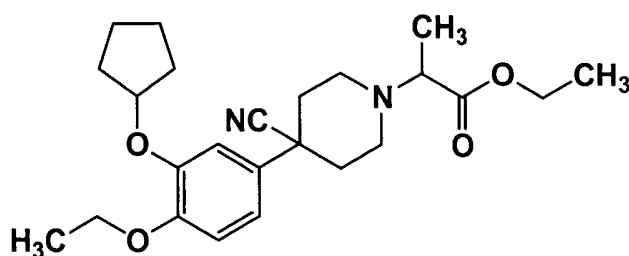


TLC : R_f 0,80 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,05-6,95 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 6H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1(11)

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)propanové kyseliny

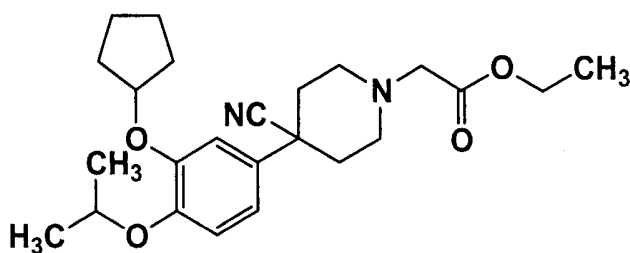


TLC : R_f 0,41 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,05-6,95 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,05 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,36 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,90-2,65 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 1(12)

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-isopropoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)octové kyseliny

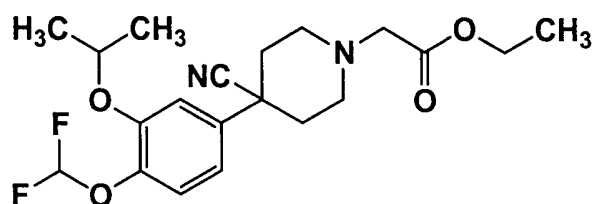


TLC : Rf 0,87 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,01-6,97 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,42 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Příklad 1 (13)

Ethylester 2-(4-(3-isopropoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

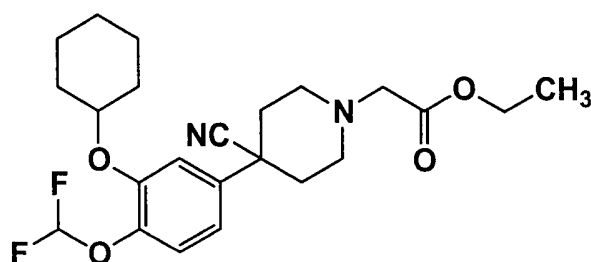


TLC : Rf 0,63 (hexan : ethylacetát = 1 : 3);

NMR (CDCl₃) : δ 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 4,58 (sept, J = 6,1 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 1 (14)

Ethylester 2-(4-(3-cyklohexyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

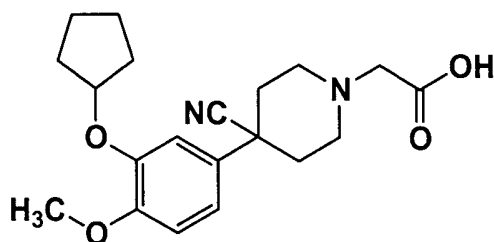


TLC : Rf 0,53 (hexan : ethylacetát = 1 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 2

2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina



Směs sloučeniny připravené podle příkladu 1 (330 mg), ethanolu (5 ml) a 2M vodného roztoku hydroxidu sodného (0,86 ml) se 35 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se poté zneutralizuje 2M kyselinou chlo-rovodíkovou (0,86 ml) a azeotropicky odpaří s toluenem. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform : methanol : voda = 10 : : 2 : 0,1). Získá se sloučenina podle vynálezu (278 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,22 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 1 : 0,2);

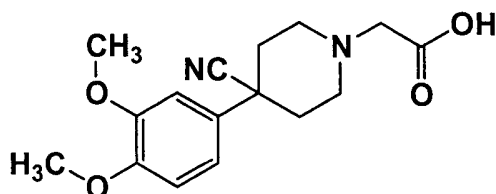
NMR (CDCl₃) : δ 7,10-7,00 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,30-4,00 (br, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (br d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,99 (br t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,51 (br t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,19 (br d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,05-1,75 (m, 6H), 1,70-1,55 (m, 2H).

Příklad 2(1) až příklad 2(14)

Následující sloučeniny podle vynálezu se získají stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 2, ale za použití sloučenin připravených podle příkladů 1(1) až 1(14) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 1.

Příklad 2(1)

2-(4-(3,4-Dimethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

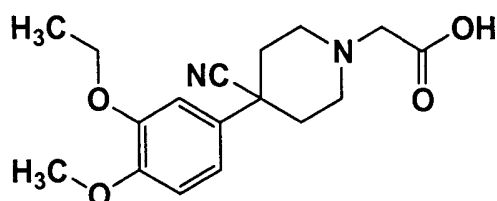


TLC : R_f 0,38 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,10-7,00 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,00-3,00 (br, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 4H).

Příklad 2(2)

2-(4-(3-Ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

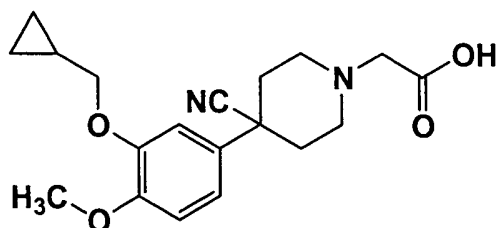


TLC : Rf 0,30 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,10-7,05 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,49 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 2(3)

2-(4-(3-Cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

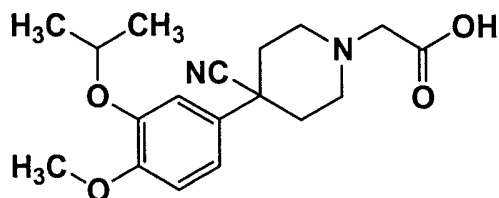


TLC : Rf 0,59 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,05-6,95 (m, 3H), 3,83 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60-2,90 (br, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,40-0,25 (m, 2H).

Příklad 2(4)

2-(4-(3-Isopropoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

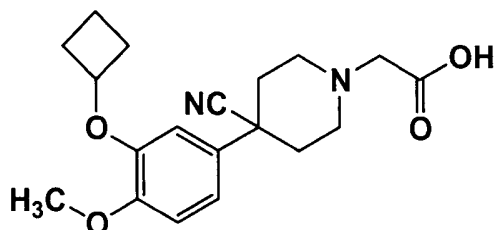


TLC : Rf 0,10 (ethylacetát);

NMR (CDCl₃) : δ 7,15-7,00 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 1H), 4,59 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,85-2,60 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Příklad 2 (5)

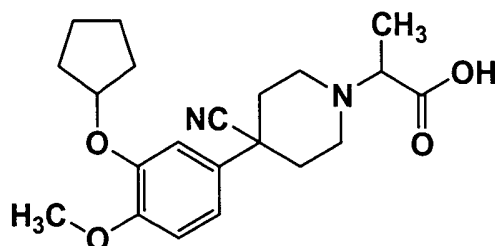
2-(4-(3-Cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

TLC : R_f 0,10 (ethylacetát);

NMR (CDCl₃) : δ 7,10-7,00 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 4,71 (kvint, J = 7,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,70-2,00 (m, 9H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 1H).

Příklad 2 (6)

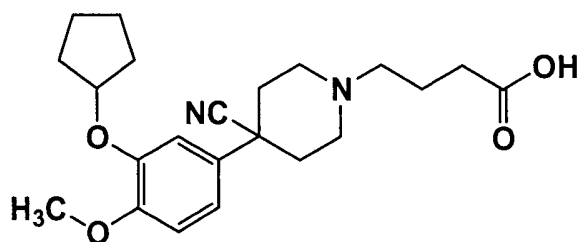
2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanová kyselina

TLC : R_f 0,67 (chloroform : methanol : kyselina octová = 15 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) 7,03-6,94 (m, 3H), 4,88-4,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,30 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00-2,70 (br, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,19 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Příklad 2 (7)

4-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)butanová kyselina

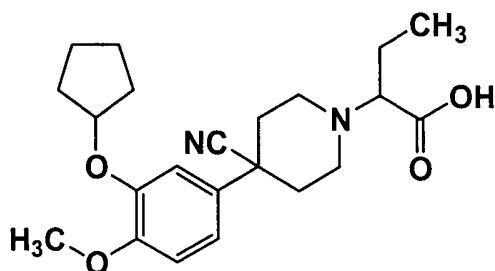


TLC : R_f 0,55 (chloroform : methanol = 8 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,03-6,94 (m, 3H), 4,87-4,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (br, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 4H), 2,13-2,08 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 6 H), 1,62-1,54 (m, 2H).

Příklad 2 (8)

2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl))butanová kyselina

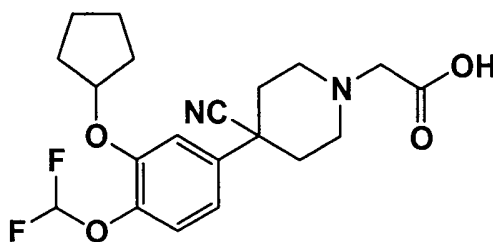


TLC : R_f 0,52 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,02-6,93 (m, 3H), 4,87-4,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 (br, 1H), 3,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 6H), 1,63-1,51 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Příklad 2 (9)

2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

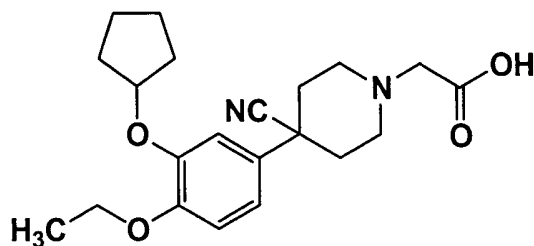


TLC : R_f 0,35 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 1 : 0,2);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,25-7,15 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,60-3,00 (br, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,65-1,50 (m, 2H).

Příklad 2 (10)

2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

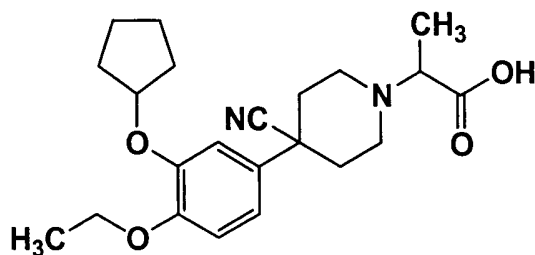


TLC : R_f 0,39 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 1 : 0,2);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,05-6,90 (m, 3H), 4,83 (m, 1H), 4,00 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,00-3,00 (br, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 2 (11)

2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanová kyselina

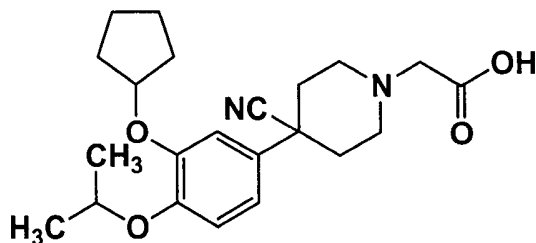


TLC : R_f 0,47 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 1 : 0,2);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,05-6,90 (m, 3H), 4,83 (m, 1H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90-3,00 (br, 1H), 3,31 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 2 (12)

2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-isopropoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina



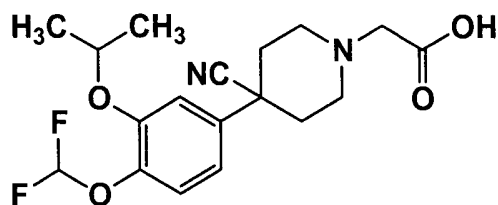
TLC : R_f 0,20 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,44 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,48-3,34 (m, 4H), 3,02-

2,90 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,20- 1,75 (m, 9H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Příklad 2 (13)

2-(4-(3-Isopropoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

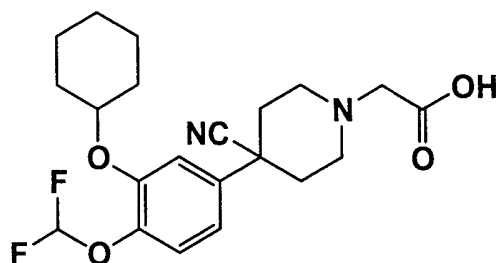


TLC : R_f 0,35 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 4,74 (sept, J = 5,9 Hz, 1H), 3,31 (br, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,14-1,98 (m, 4H), 1,28 (d, J = 5,9 Hz, 6H).

Příklad 2 (14)

2-(4-(3-Cyklohexyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

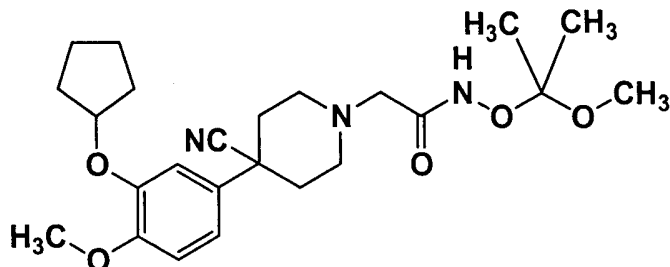


TLC : R_f 0,50 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,33 (br, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,55-1,25 (m, 6H).

Srovnávací příklad 5

N-(1-Methyl-1-methoxyethyl)-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-
-kyanopiperidin-1-yl)acetamid



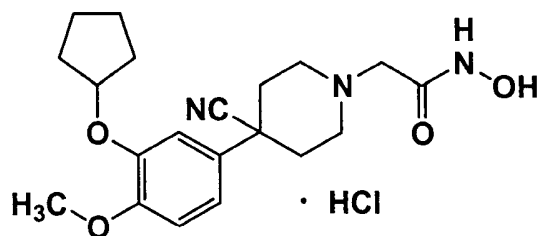
Sloučenina připravená podle příkladu 2, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (EDC; 192 mg), 1-hydroxybenzotriazol (HOBT; 135 mg), dimethylformamid (4 ml) a (1-methoxy-1-methylethyl)oxyamin (0,35 ml) se 3 hodiny míchají při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethylacetátem, promyje vodou (2x), vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 1 : 1 → ethylacetát samotný). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (289 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,26 (ethylacetát);

NMR (CDCl₃) : δ 8,94 (br s, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 2,10-1,75 (m, 8H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H).

Příklad 3

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)acetamidu



Směs sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 5, methanolu (3 ml) a 2M kyseliny chlorovodíkové (0,35 ml) se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se podrobí azeotropické destilaci s toluenem. Zbytek se rozmělní a za použití isopropyletheru a malého množství methanolu přefiltruje. Získá se sloučenina podle vynálezu (189 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,38 (chloroform : methanol = 10 : 1);

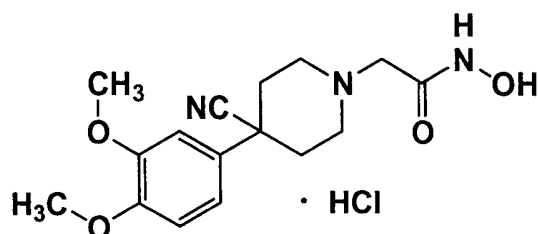
NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,08 (br s, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,02 (br d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 4H), 2,00-1,65 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H).

Příklad 4 až příklad 4(11)

Následující sloučeniny podle vynálezu se získají stejným způsobem, jaký je popsán ve srovnávacím příkladu 5 → příkladu 3 za použití sloučeniny připravené podle příkladu 2(1) až 2(12) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 2.

Příklad 4

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

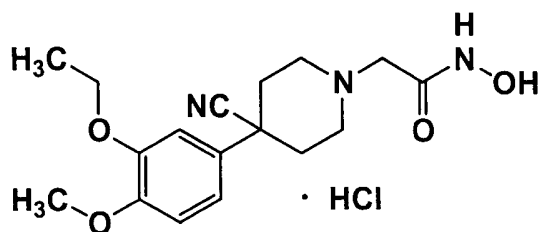


TLC : R_f 0,21 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,05-6,95 (m, 2H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,80-6,00 (br, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 4H).

Příklad 4(1)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

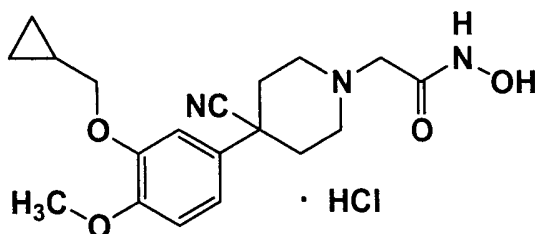


TLC : R_f 0,15 (ethylacetát);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) 8,30-7,00 (m, 5H), 6,93-6,87 (m, 1H), 3,95 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 4 (2)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

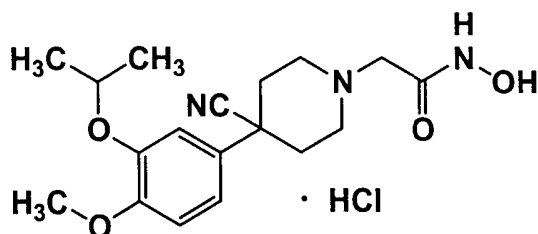


TLC : Rf 0,31 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 8,80-7,50 (br, 3H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,26 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,35-0,25 (m, 2H).

Příklad 4 (3)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-isopropoxy-4-methoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

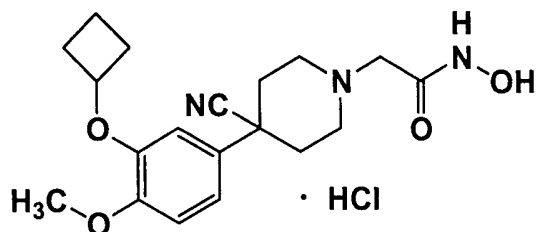


TLC : Rf 0,22 (ethylacetát);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,0, 2,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,25-5,50 (m, 3H), 4,51 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Příklad 4 (4)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

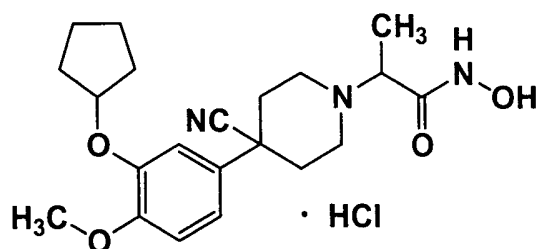


TLC : Rf 0,20 (ethylacetát);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,05-7,00 (m, 2H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,80-6,20 (m, 3H), 4,65 (kvint, J = 6,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 6H), 1,75-1,40 (m, 2H).

Příklad 4 (5)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)propanamidu

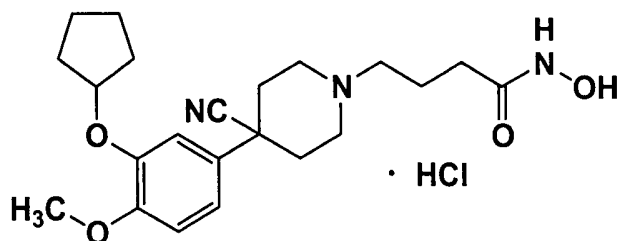


TLC : Rf 0,44 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (br, 3H), 4,82-4,75 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,23-3,02 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 4 (6)

Hydrochlorid N-hydroxy-4-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)butanamidu

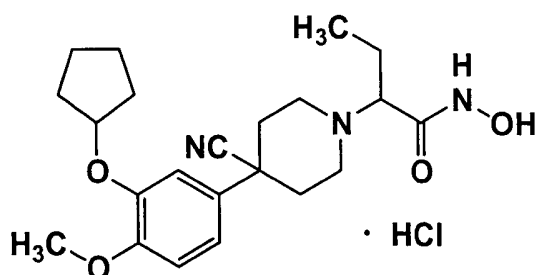


TLC : Rf 0,63 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin- d_5 + $CDCl_3$) : δ 7,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,04 (br, 3H), 4,89-4,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,90-2,63 (m, 6H), 2,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,26-2,14 (m, 4H), 1,92-1,85 (m, 4H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H).

Příklad 4 (7)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)butanamidu

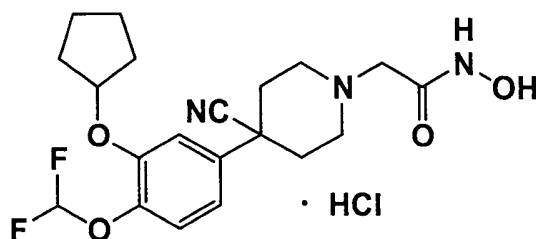


TLC : R_f 0,54 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin- d_5 + $CDCl_3$) : δ 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,35 (br, 3H), 4,83-4,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,34-3,15 (m, 4H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,27-2,00 (m, 5H), 1,95-1,62 (m, 7H), 1,54-1,39 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 4 (8)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

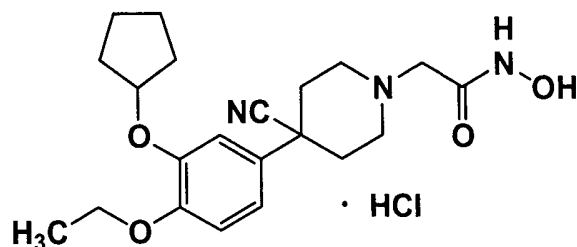


TLC : R_f 0,36 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin- d_5 + $CDCl_3$) : δ 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,60-5,60 (br, 3H), 4,74 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H).

Příklad 4(9)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

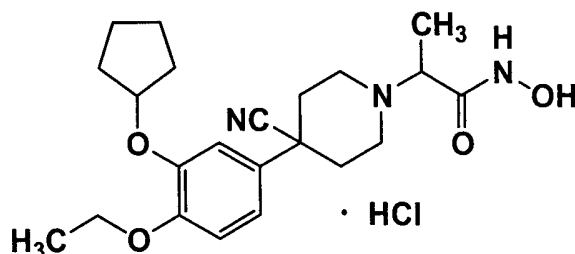


TLC : R_f 0,36 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 8,10-7,20 (br, 3H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,97 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 4H), 2,00-1,65 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 4(10)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)propanamidu

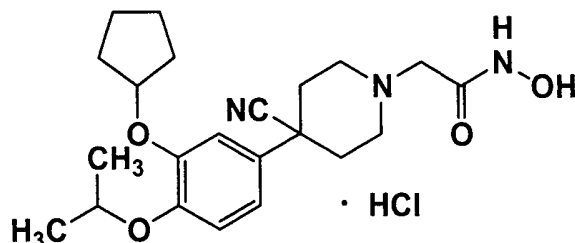


TLC : R_f 0,37 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,14 (br s, 1H), 7,03 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-6,60 (br, 3H), 4,77 (m, 1H), 3,97 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 4H), 2,00-1,60 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 4 (11)

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-isopropoxyfenyl)-4-
-kyanopiperidin-1-yl)acetamidu

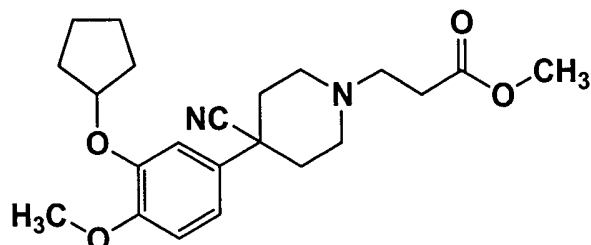


TLC : R_f 0,40 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,15-7,10 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 5,80-5,35 (m, 3H), 4,78-4,72 (m, 1H), 4,46 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Příklad 5

Methylester 3-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanové
kyseliny



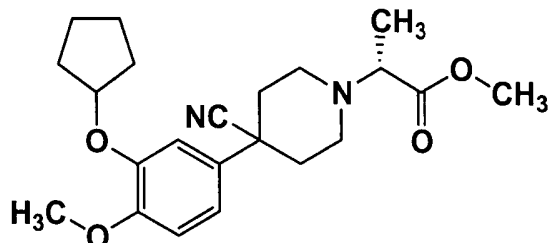
K tetrahydrofuranovému (5 ml) roztoku sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 4 (0,45 g) se přidá triethylamin (0,37 ml) a methylakrylát (0,36 ml). Výsledná směs se 1 den míchá při 45°C, poté ochladí na teplotu místnosti a nalije do vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a poté nasyceným solným roztokem, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 1 : 1). Získá se sloučenina podle vynálezu (0,4505 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,42 (hexan : ethylacetát = 2 : 3);

NMR (CDCl₃) : δ 7,02-6,97 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12-2,02 (m, 4H), 2,02-1,76 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 2H).

Příklad 6

Methylester (2R)-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanové kyseliny



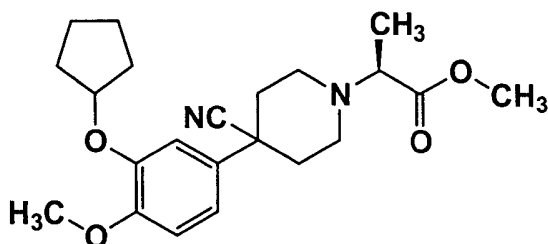
(S)-(-)-Methylaktát (0,34 ml) se pod atmosférou argonu při 0°C rozpustí v methylenchloridu (3 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá bezvodá trifluormethansulfonová kyselina (0,661 ml) a 2,6-lutidin (0,457 ml). Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá methylen-chloridový (2,5 ml) roztok sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 4 (400 mg) a poté triethylamin (0,358 ml). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá voda (5 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (5 ml x 3). Extrakt se spojí s organickou vrstvou. Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 3 : 1). Získá se sloučenina podle vynálezu (492 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,90 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,05-6,97 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 4H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Příklad 6 (1)

Methylester (2S)-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanové kyseliny



Způsobem popsaným v příkladu 6 se za použití (R)-(+)-methyl-laktátu namísto (S)-(-)-methylaktátu připraví sloučenina podle vynálezu s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,90 (chloroform : methanol = 9 : 1);

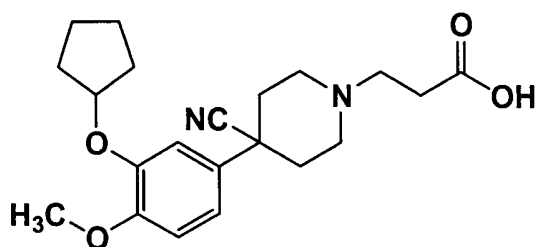
NMR (CDCl₃) : δ 7,05-6,97 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 4H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Příklad 7 až příklad 7(2)

Následující sloučeniny podle vynálezu se připraví stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 2 za použití sloučeniny připravené v příkladu 5, příkladu 6 nebo příkladu 6(1) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 1.

Příklad 7

3-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanová kyselina

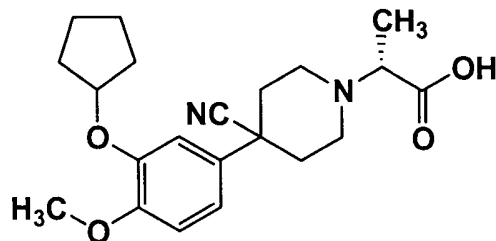


TLC : R_f 0,43 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,03-6,95 (m, 3H), 4,87-4,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (br, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 4H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,63-1,48 (m, 2H).

Příklad 7(1)

(2R)-2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-propanová kyselina



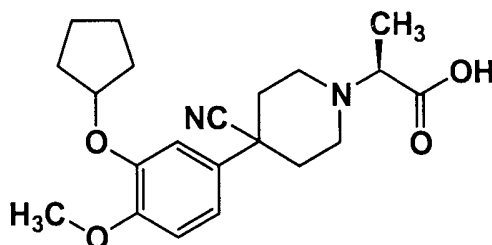
TLC : R_f 0,20 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,10-7,00 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (br,q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,28-3,04 (m, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,50-2,15 (m, 5H), 2,05-1,80 (m, 6H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,48 (br d, J = 7,0 Hz, 3H);

[α]_D = +10,69 (c 0,305, DMSO).

Příklad 7(2)

(2S)-2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanová kyselina



TLC : R_f 0,20 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,10-7,00 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,86-4,58 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,34- 3,20 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,50-1,75 (m, 11H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,45 (br d, J = 7,0 Hz, 3H).

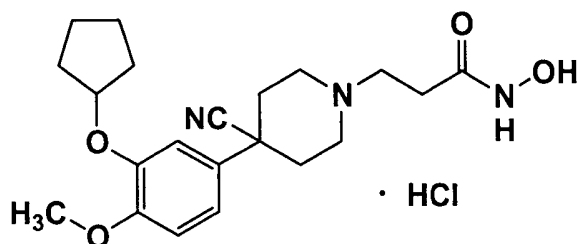
[α]_D = -10,40 (c 0,245, DMSO).

Příklad 8 až příklad 8(2)

Následující sloučeniny podle vynálezu se získají způsobem popsaným ve srovnávacím příkladu 5 → příkladu 3 za použití sloučeniny připravené podle příkladu 7 až 7(2) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 2.

Příklad 8

Hydrochlorid N-hydroxy-3-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4--kyanopiperidin-1-yl)propanamidu

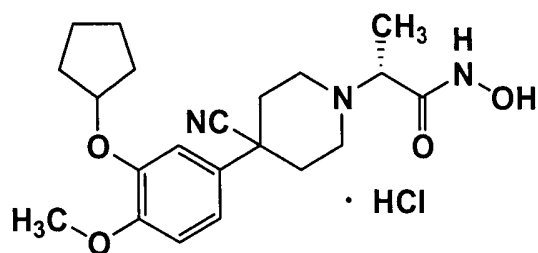


TLC : R_f 0,52 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin-d₅ + CDCl₃) : δ 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (br, 3H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 2H).

Příklad 8(1)

Hydrochlorid (2R)-N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-
-kyanopiperidin-1-yl)propanamidu



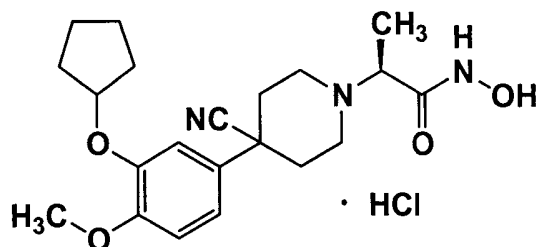
TLC : Rf 0,45 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,08-7,00 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,95-5,50 (m, 3H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,38-3,25 (m, 1H), 3,08- 2,98 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,43 (br d, J = 6,6 Hz, 3H),

$[\alpha]_D = +8,76$ (c 0,37, DMSO).

Příklad 8 (2)

Hydrochlorid (2S)-N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-
-kyanopiperidin-1-yl)propanamidu



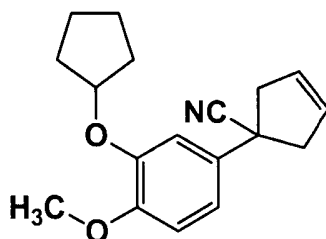
TLC : Rf 0,45 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80-6,20 (m, 3H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,40 (br,q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H),

$[\alpha]_D = -8,72$ (c 0,15, DMSO).

Srovnávací příklad 6

1-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklopent-3-enkarbonitril



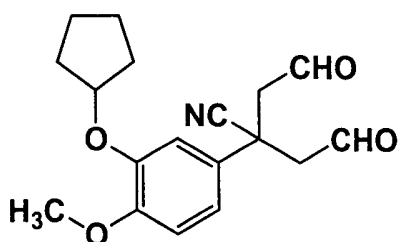
2-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)ethannitril (4,0 g) se pod atmosférou argonu rozpustí v tetrahydrofuranu (75 ml). Ke vzniklému roztoku se při -78°C přikape 0,1M tetrahydrofuranový (40,4 ml) roztok hexa-methyldisilazanu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při -78°C , poté zředí nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a poté nasyceným solným roztokem, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 8 : 1). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,05 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,39 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl_3) : δ 7,00-6,95 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,70-1,55 (m, 2H).

Srovnávací příklad 7

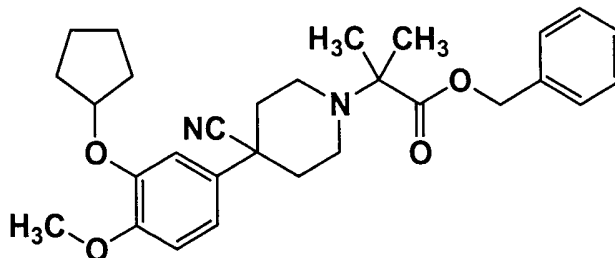
2-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-(2-oxoethyl)butannitril



Sloučenina připravená podle srovnávacího příkladu 6 (460 mg) se rozpustí v methylenchloridu (10 ml). Vzniklým roztokem se při -78°C 25 minut vede proud ozonu. Po přidavku trifenyfosfinu (513 mg) se reakční směs 30 minut míchá při -78°C , poté 1 hodinu při teplotě místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,27 g), které se použije v následující reakci bez dalšího přečištění.

Příklad 9

Benzylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-2-methylpropanové kyseliny



K dichlorethanovému (10 ml) roztoku sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 7 (1,27 g) a benzylesteru 2-amino-2-methylpropanové kyseliny (374 mg) se přidá triacetoxybromhydrid sodný (1,03 g) a poté kyselina octová (0,56 ml). Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zředí ethylacetátem. Ethylacetátová směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté nasyceným solným roztokem, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 4 : 1). Získá se sloučenina podle vynálezu (196 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,62 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

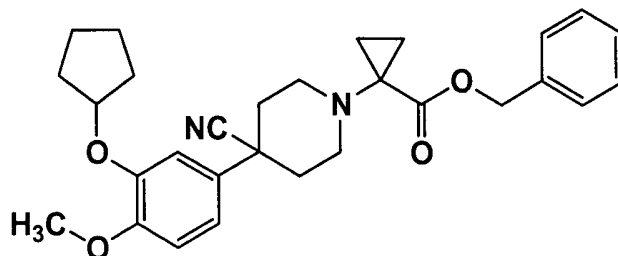
NMR (CDCl₃) : δ 7,45-7,30 (m, 5H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 4H), 2,05-1,80 (m, 6H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

Příklad 10 až příklad 10(2)

Následující sloučeniny podle vynálezu se získají způsobem popsáním ve srovnávacím příkladu 6 → srovnávacím příkladu 7 → příkladu 9 za použití 2-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)ethannitrilu nebo odpovídajícího nitrilového derivátu a benzylesteru 1-aminocyklopropankarboxylové kyseliny namísto benzylesteru 2-amino-2-methylpropanové kyseliny.

Příklad 10

Benzylester 1-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxylové kyseliny

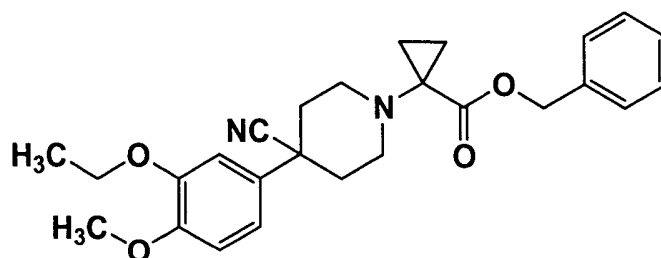


TLC : R_f 0,50 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,50-7,30 (m, 5H), 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 8H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 2H).

Příklad 10 (1)

Benzylester 1-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxylové kyseliny

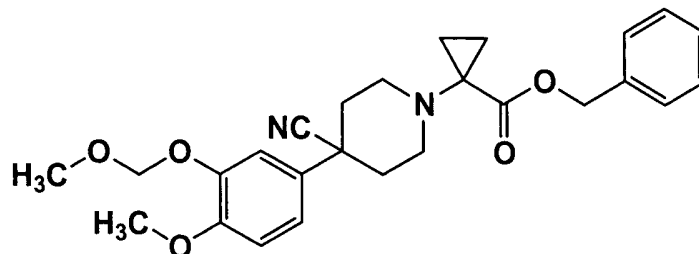


TLC : R_f 0,48 (ethylacetát : hexan = 1 : 3);

NMR (CDCl₃) : δ 7,45-7,28 (m, 5H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38-1,34 (m, 2H), 0,99-0,94 (m, 2H).

Příklad 10(2)

Benzylester 1-(4-(3-methoxymethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyclopropankarboxylové kyseliny

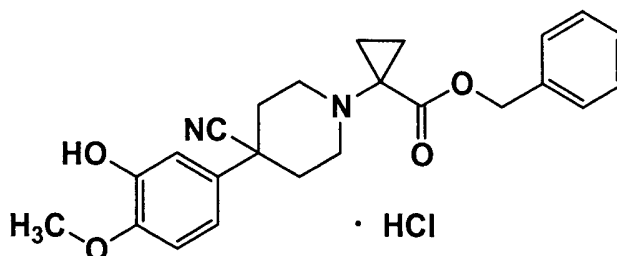


TLC : R_f 0,45 (ethylacetát : hexan = 1 : 2);

NMR (CDCl₃) : δ 7,45-7,29 (m, 5H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 2H).

Příklad 11

Hydrochlorid benzylesteru 1-(4-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyclopropankarboxylové kyseliny



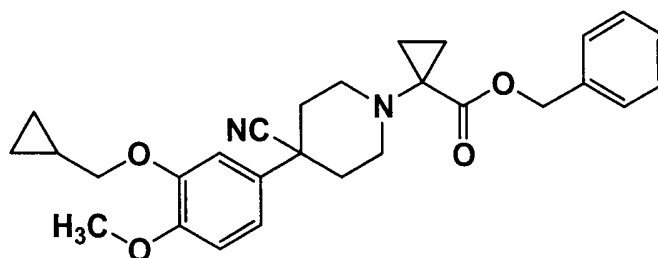
K methylenchloridovému (10 ml) roztoku sloučeniny připravené podle příkladu 10(2) se přidá 4M roztok chlorovodíku v ethylacetátu (10 ml). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se promyje ethylacetátem. Získá se sloučenina podle vynálezu (1,51 g) s následujícími vlastnostmi.

TLC : R_f 0,38 (ethylacetát : hexan = 1 : 2);

NMR (CDCl₃) : δ 7,42-7,32 (m, 5H), 7,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,90-5,83 (bs, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,50-4,36 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,27-3,09 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,70-1,50 (br, 1H).

Příklad 12

Benzylester 1-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)ciklopropankarboxylové kyseliny



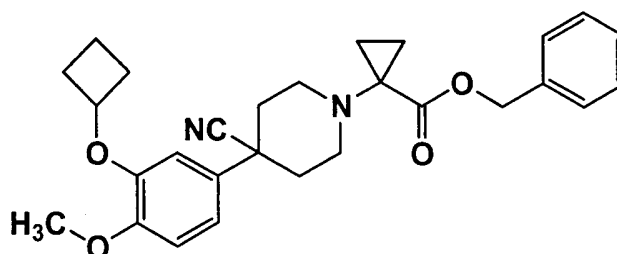
K dimethylformamidovému (5 ml) roztoku sloučeniny připravené podle příkladu 11 (664 mg), se přidá cyklopropylmethylbromid (0,22 ml) a poté uhličitán sodný (518 mg). Vzniklá směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, poté nalije do ledové vody a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou, poté nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté nasyceným solným roztokem, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan : ethylacetát = 2 : 1). Získá se sloučenina podle vynálezu (763 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,57 (ethylacetát : hexan = 1 : 2);

NMR (CDCl₃) : δ 7,45-7,28 (m, 5H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,88-3,84 (m, 5H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H), 0,98-0,96 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H), 0,40-0,33 (m, 3H).

Příklad 13

Benzylester 1-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)ciklopropankarboxylové kyseliny



K tetrahydrofuranové (5 ml) suspenzi sloučeniny připravené podle příkladu 11 se při teplotě místnosti přidá triethylamin (0,21 ml), cyclobutanol (0,18 ml), trifenyfosfin (878 mg) a diethyldikarboxylát (0,47 ml). Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a poté přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu

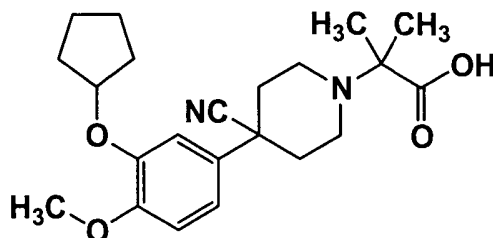
(hexan : ethylacetát = 7 : 2). Získá se sloučenina podle vynálezu (683 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,52 (ethylacetát : hexan = 1 : 2);

NMR (CDCl₃) : δ 7,45-7,29 (m, 5H), 6,97 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,69 (kvint, J = 7,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,89-1,60 (m, 4H), 1,38-1,34 (m, 2H), 0,99-0,94 (m, 2H).

Příklad 14

2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-2-methyl-propanová kyselina



Sloučenina připravená podle příkladu 9 (180 mg) se rozpustí v methanolu (4 ml) a tetrahydrofuranu (4 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá 10% palladium na uhlíku (20 mg). Reakční směs se 1,5 hodiny při teplotě místnosti míchá pod atmosférou vodíku, poté přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform : methanol : voda = 10 : 2 : 0,1). Získá se sloučenina podle vynálezu (140 mg) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,34 (chloroform : methanol = 10 : 1);

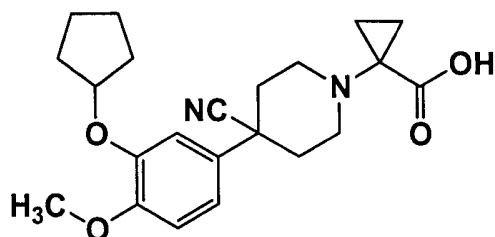
NMR (DMSO-d₆) : δ 7,05-6,90 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,80-3,00 (br, 1H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,25 (s, 6H).

Příklad 14(1) až příklad 14(4)

Následující sloučeniny podle vynálezu se vyrobí stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 14, za použití sloučeniny připravené podle příkladu 10, 10(1), 12 nebo 13 namísto sloučeniny připravené podle příkladu 9.

Příklad 14(1)

1-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropan-karboxylová kyselina

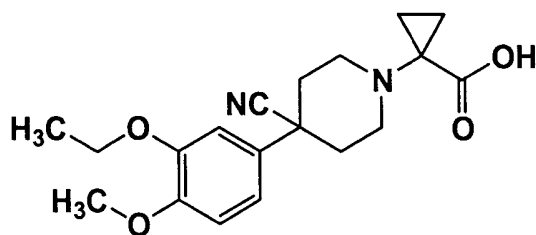


TLC : Rf 0,45 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12,29 (br s, 1H), 7,05-6,90 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 2,00-1,60 (m, 8H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 2H), 0,95-0,80 (m, 2H).

Příklad 14 (2)

1-(4-(3-Ethoxy-4-methoxyfenyl-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxylová kyselina

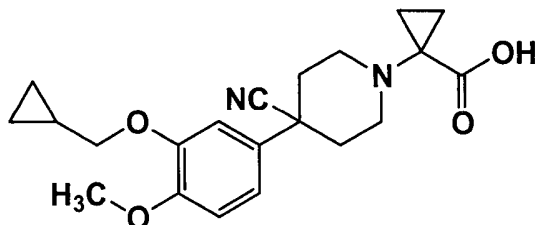


TLC : Rf 0,38 (dichlormethan : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12,45-12,15 (br, 1H), 7,03-6,93 (m, 3H), 4,04 (q, J = 6,9 HZ, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21-1,16 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

Příklad 14 (3)

1-(4-(3-Cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxylová kyselina

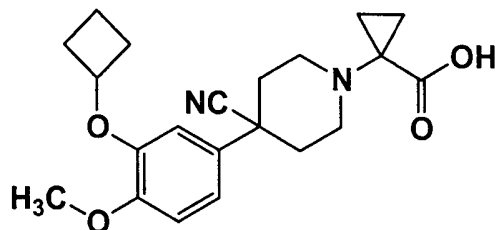


TLC : Rf 0,35 (ethylacetát : hexan = 1 : 1);

NMR (DMSO- d_6) : δ 12,5-12,0 (br, 1H), 7,04-6,93 (m, 3H), 3,82 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46-3,36 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,26-1,14 (m, 3H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,60-0,53 (m, 2H), 0,35-0,28 (m, 2H).

Příklad 14 (4)

1-(4-(3-Cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropan-
karboxylová kyselina



TLC : R_f 0,36 (dichlormethan : methanol = 19 : 1);

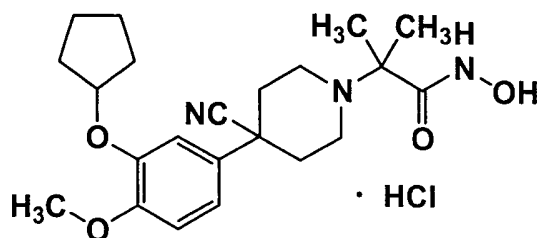
NMR (DMSO- d_6) : δ 12,5-12,1 (br, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,73 (kvint, J = 7,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,83-1,55 (m, 4H), 1,21-1,15 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

Příklad 15 až příklad 15 (4)

Následující sloučeniny podle vynálezu se připraví stejným způsobem, jaký je popsán ve srovnávacím příkladu 5 → příkladu 3 za použití sloučeniny připravené podle příkladu 14 až příkladu 14(4) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 2.

Příklad 15

Hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)-2-methylpropanamidu



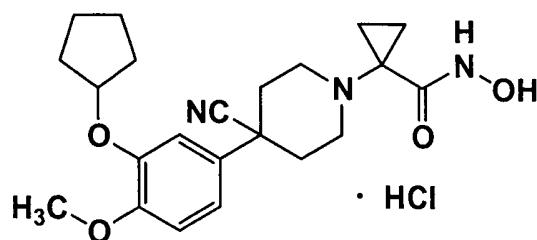
TLC : R_f 0,38 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin- d_5 +CDCl₃) : δ 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,95 (br s, 3H), 4,72 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,10-3,00 (m,

2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

Příklad 15 (1)

Hydrochlorid N-hydroxy-1-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)cyklopropankarboxamidu

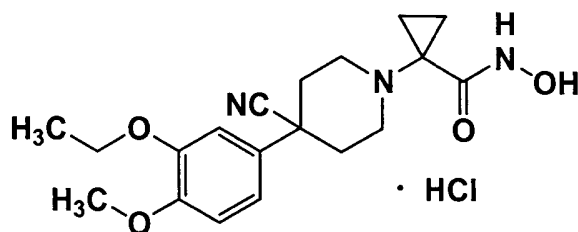


TLC : R_f 0,45 (chloroform : methanol = 10 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90-6,00 (br, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 2,00-1,60 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H).

Příklad 15 (2)

Hydrochlorid N-hydroxy-1-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxamidu

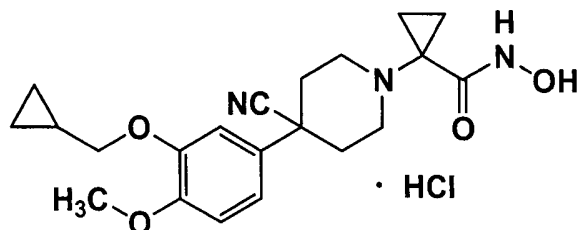


TLC : R_f 0,42 (dichlormethan : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 8,00-7,20 (br, 3H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,99-2,79 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,37-1,27 (m, 5H), 1,09-1,03 (m, 2H).

Příklad 15 (3)

Hydrochlorid N-hydroxy-1-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-
-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxamidu

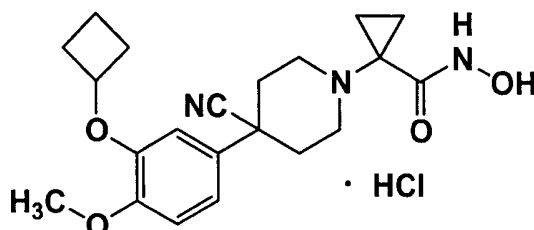


TLC : R_f 0,60 (dichlormethan : methanol = 9 : 1);

NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 8,60-6,80 (br, 3H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,99-2,79 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,55-0,47 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H).

Příklad 15 (4)

Hydrochlorid N-hydroxy-1-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)cyklopropankarboxamidu



TLC : R_f 0,64 (dichlormethan : methanol = 9 : 1);

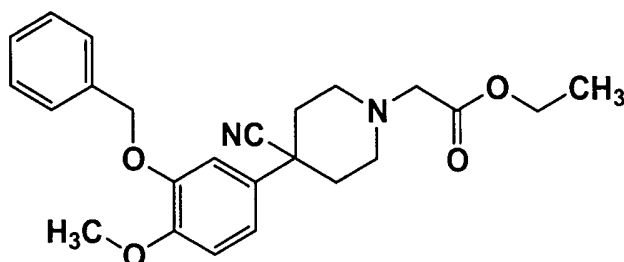
NMR (pyridin-d₅+CDCl₃) : δ 8,00-7,10 (br, 3H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,62 (kvint, J = 7,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,23-2,02 (m, 6H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H).

Příklad 16 až příklad 16 (1)

Následující sloučeniny podle vynálezu se připraví stejným způsobem, jaký je popsán ve srovnávacím příkladu 6 → srovnávacím příkladu 7 → příkladu 9 za použití odpovídajícího nitrilového derivátu namísto 2-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)ethannitrilu a za použití odpovídajícího derivátu namísto benzylesteru 2-amino-2-methylpropanové kyseliny.

Příklad 16

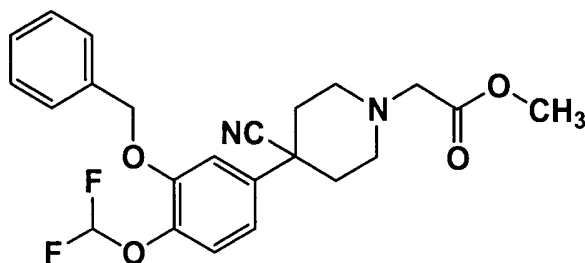
Ethylester 2-(4-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

TLC : R_f 0,31 (hexan : ethylacetát = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,50-7,40 (m, 2H), 7,45-7,25 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 16(1)

Methylester 2-(4-(3-benzyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

TLC : R_f 0,31 (hexan : ethylacetát = 1 : 1);

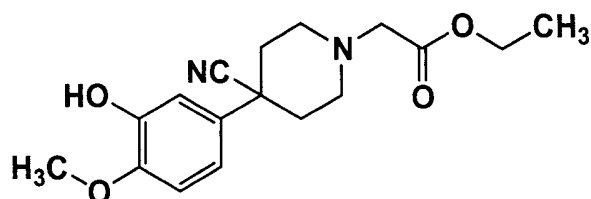
NMR (CDCl₃) : δ 7,42 - 7,30 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,08 (dt, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 2,66 (td, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 2,18 (td, J = 12,0, 3,9 Hz, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H).

Příklad 17 až příklad 17(1)

Následující sloučeniny podle vynálezu se připraví stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 14 za použití sloučeniny připravené podle příkladu 16 nebo příkladu 16(1) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 9.

Příklad 17

Ethylester 2-(4-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

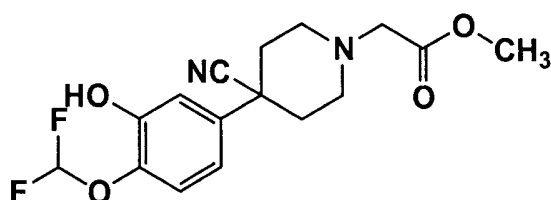


TLC : Rf 0,43 (hexan : ethylacetát = 1 : 2);

NMR (CDCl₃) : δ 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,66 (br, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 17 (1)

Methylester 2-(4-(3-hydroxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny



TLC : Rf 0,55 (chloroform : methanol = 9 : 1);

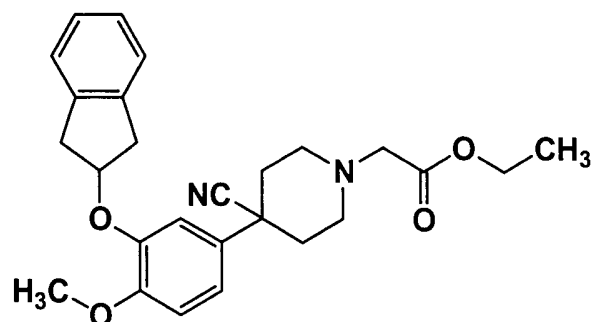
NMR (CDCl₃) : δ 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,07 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,66 (td, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 2,16 (td, J = 13,5, 3,9 Hz, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 3H).

Příklad 18 až příklad 18(2)

Následující sloučeniny podle vynálezu se připraví stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 13 za použití sloučeniny připravené podle příkladu 17 nebo příkladu 17(1) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 11 a za použití cyklobutylalkoholu nebo odpovídajícího alkoholu.

Příklad 18

Ethylester 2-(4-(3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octové kyseliny

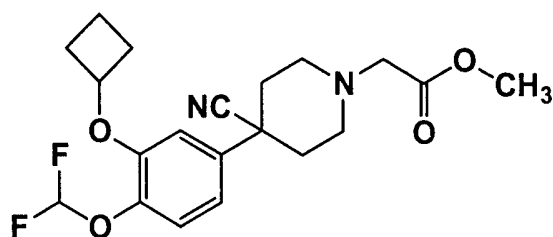


TLC : Rf 0,62 (hexan : ethylacetát = 1 : 2);

NMR (CDCl₃) : δ 7,26-7,16 (m, 4H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 18 (1)

Methylester 2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny

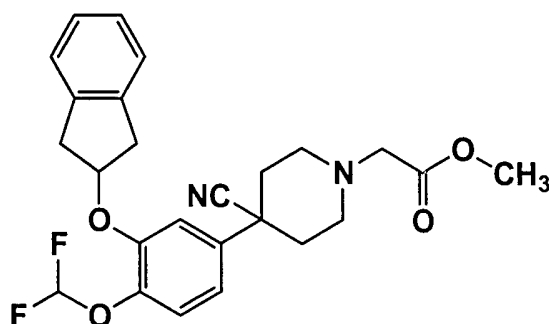


TLC : Rf 0,54 (ethylacetát : toluen = 1 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,09 (dt, J = 12,3, 2,7 Hz, 2H), 2,66 (td, J = 12,3, 2,7 Hz, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 4H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Příklad 18 (2)

Methylester 2-(4-(3-(indan-2-yloxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny



TLC : Rf 0,29 (hexan : ethylacetát = 1 : 1);

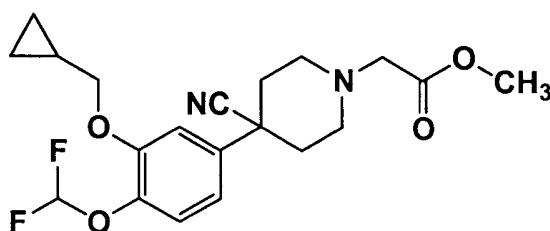
NMR (CDCl₃) : δ 7,27-7,16 (m, 6H), 7,07 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 75,3 Hz, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 16,5, 6,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 16,5, 3,3 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,69 (dt, J = 12,0, 2,4 Hz, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H).

Příklad 19 až příklad 19(5)

Následující sloučeniny podle vynálezu se připraví stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 12 za použití sloučeniny připravené podle příkladu 17(1) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 11 a za použití cyklopropylmethylbromidu nebo odpovídajícího halogenového derivátu.

Příklad 19

Methylester 2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny

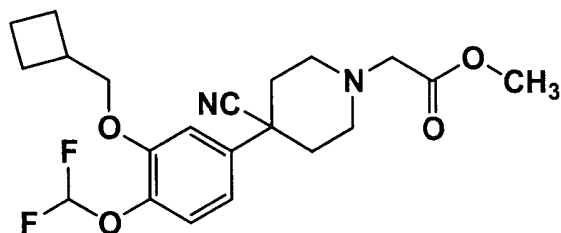


TLC : Rf 0,80 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,63 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,08 (dt, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 2,66 (td, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 0,69 - 0,63 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 2H).

Příklad 19(1)

Methylester 2-(4-(3-cyklobutylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny

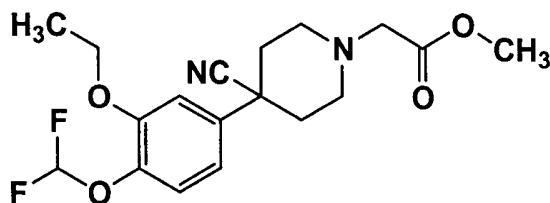


TLC : R_f 0,84 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75,3 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,09 (dt, J = 11,7, 2,4 Hz, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (td, J = 11,7, 2,4 Hz, 2H), 2,28 - 1,82 (m, 10H).

Příklad 19 (2)

Methylester 2-(4-(3-ethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octové kyseliny

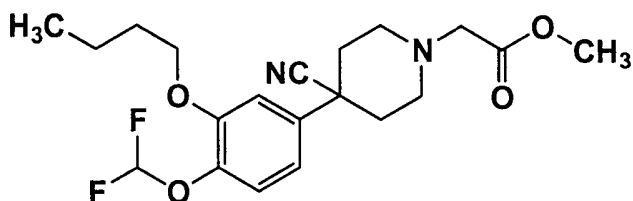


TLC : R_f 0,33 (hexan : ethylacetát = 1 : 2);

NMR (CDCl₃) : δ 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75,3 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,08 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,66 (dt, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 19 (3)

Methylester 2-(4-(3-butoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octové kyseliny



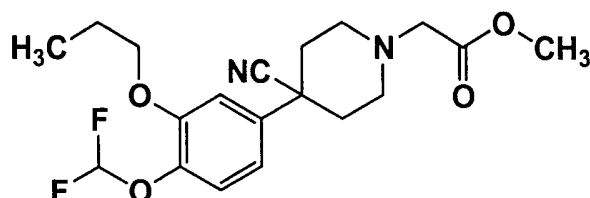
TLC : R_f 0,57 (hexan : ethylacetát = 1 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (s,

2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Příklad 19(4)

Methylester 2-(4-(3-propoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octové kyseliny

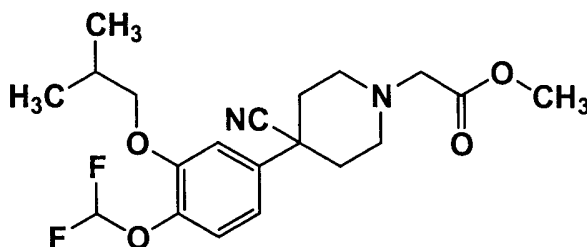


TLC : R_f 0,56 (hexan : ethylacetát = 1 : 1);

NMR ($CDCl_3$) : δ 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,1$, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 75,0$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,86 (sext, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Příklad 19(5)

Methylester 2-(4-(3-(2-methylpropoxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny



TLC : R_f 0,40 (hexan : ethylacetát = 1 : 1);

NMR ($CDCl_3$) : δ 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,56 (t, $J = 75,3$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,25-2,00 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

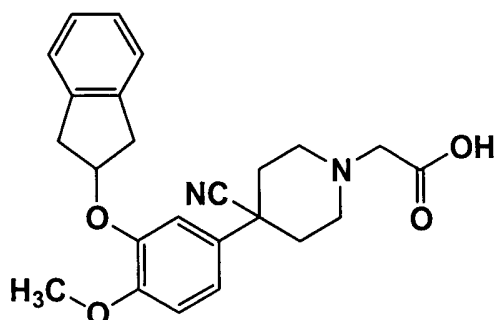
Příklad 20 až příklad 20(8)

Následující sloučeniny podle vynálezu se připraví stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 2 za použití sloučeniny připravené podle příkladu 18 až příkladu 18(2) nebo příkladu 19 až příkladu 19(5) namísto sloučeniny připravené podle příkladu 1.

Sloučenina připravená podle příkladu 20(3) se také známým způsobem převede na hydrochlorid.

Příklad 20

2-(4-(3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

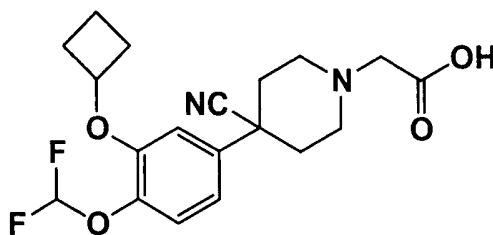


TLC : R_f 0,68 (chloroform : methanol : kyselina octová = 30 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,28-7,23 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,80-2,60 (br, 1H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,16-2,98 (m, 4H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 4H).

Příklad 20(1)

2-(4-(3-Cyklobutyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

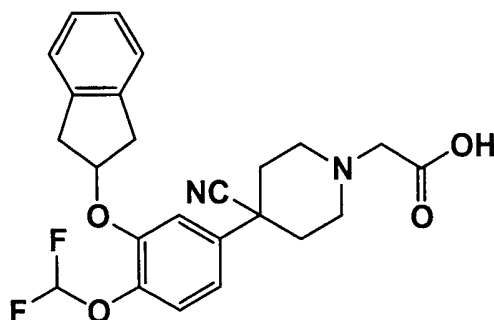


TLC : R_f 0,67 (chloroform : methanol = 3 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,25 - 2,60 (br s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,01 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,58 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 6H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).

Příklad 20(2)

2-(4-(3-(Indan-2-yloxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

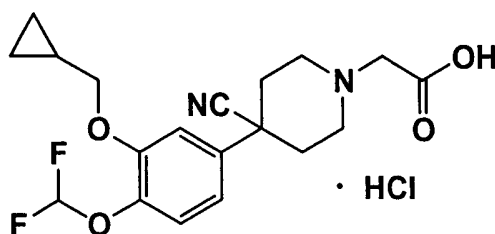


TLC : R_f 0,24 (chloroform : methanol : kyselina octová = 9 : 1 : 0,1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,32-7,14 (m, 7H), 6,91 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 5,43-5,37 (m, 1H), 4,00-2,60 (br, 1H), 3,39 (dd, J = 16,8, 6,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,07-3,00 (m, 4H), 2,60 (dt, J = 11,7, 3,0 Hz, 2H), 2,17-2,03 (m, 4H).

Příklad 20(3)

Hydrochlorid 2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny

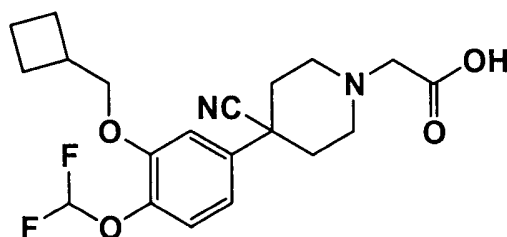


TLC : R_f 0,61 (chloroform : methanol = 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,02 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,95 - 2,95 (br s, 2H), 3,85 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,23 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,54 - 2,31 (m, 4H), 1,14 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,24 (m, 2H).

Příklad 20(4)

2-(4-(3-Cyklobutylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octová kyselina

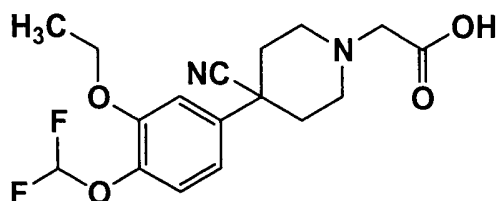


TLC : Rf 0,53 (chloroform : methanol = 3 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,00 - 2,80 (br s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,02 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (td, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 6H), 2,00 - 1,75 (m, 4H).

Příklad 20(5)

2-(4-(3-Ethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

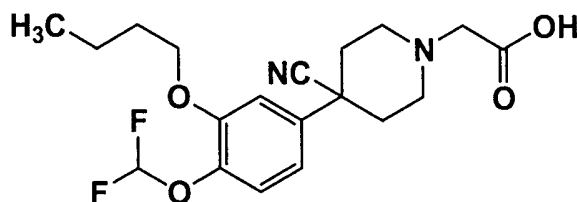


TLC : Rf 0,15 (chloroform : methanol : kyselina octová = 9 : 1 : 0,1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 7,22-7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,00-3,00 (br, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,57 (dt, J = 11,7, 3,0 Hz, 2H), 2,13-1,99 (m, 4H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Příklad 20(6)

2-(4-(3-Butoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

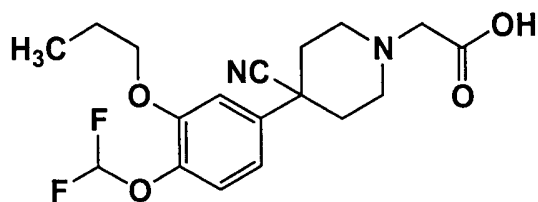


TLC : Rf 0,56 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 2 : 1);

NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) : δ 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75,2 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,57 (br, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Příklad 20(7)

2-(4-(3-Propoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina

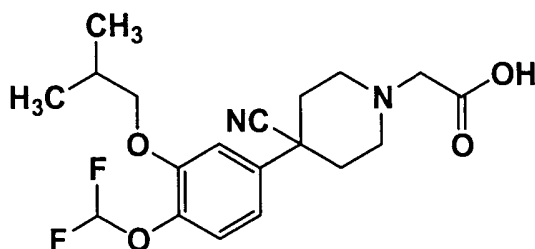


TLC : R_f 0,60 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12,40-11,00 (br, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,74 (sext, J = 6,6 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Příklad 20(8)

2-(4-(3-(2-Methylpropoxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octová kyselina

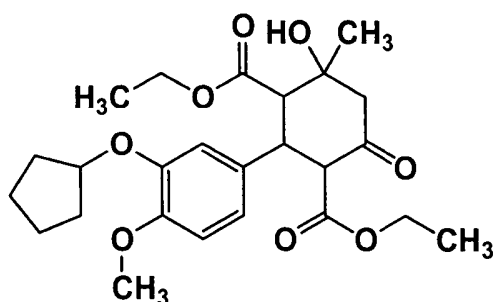


TLC : R_f 0,63 (chloroform : methanol : kyselina octová = 10 : 2 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12,20-10,80 (br, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 5H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Srovnávací příklad 8

3-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-2,4-bis(ethoxykarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyklohexan-1-on



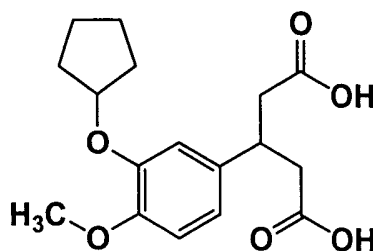
3-Cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd (30 g) a ethylaceto-acetát (33,36 ml) se rozpustí v ethanolu (7 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá piperidin (4 ml). Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá ethanol. Ethanolická směs se po vymizení pevné látky přefiltruje a filtrát se promyje ethanolem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (37,1 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,55 (hexan : ethylacetát = 1 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 3,95-3,70 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,26 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Srovnávací příklad 9

3-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-karboxymethylpropanová kyselina



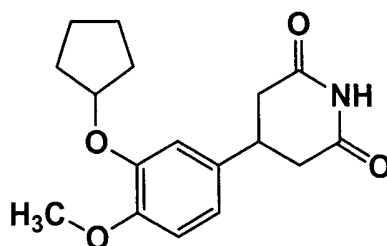
Sloučenina připravená podle srovnávacího příkladu 8 (37,1 g) se rozpustí v ethanolu (370 ml) a tetrahydrofuranu (200 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá hydroxid sodný (200 g) a voda (200 ml). Reakční směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu místnosti a za sníženého tlaku se z ní odpaří ethanol. Zbytek se za chlazení ledem zneutralizuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (410 ml) a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a poté nasyceným solným roztokem a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (26,28 g) s dále uvedenými fyzikálními vlastnostmi. Výsledného produktu se v následné reakci použije bez přečištění.

TLC : R_f 0,58 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12,01 (br, 2H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 15,6, 6,3 Hz, 2H), 2,46 (dd, J = 15,6, 8,4 Hz, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 4H), 1,62-1,46 (m, 2H).

Srovnávací příklad 10

4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)piperidin-2,6-dion



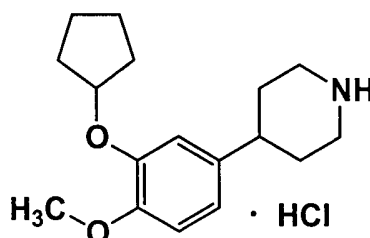
Ke sloučenině připravené podle srovnávacího příkladu 9 (26,28 g) se přidá močovina (14,5 g). Výsledná směs se 4 hodiny míchá při 165°C, poté ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní dichlormethan. Nerozpustné látky se odfiltrují a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát. Zbytek se rozmělní a poté vykristaluje. Vzniklé krystaly se odfiltrují a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (14,02 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,77 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 10,79 (s, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 16,8, 10,8 Hz, 2H), 2,61 (dd, J = 16,8, 4,7 Hz, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,78-1,61 (m, 4H), 1,61-1,50 (m, 2H).

Srovnávací příklad 11

Hydrochlorid 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)piperidinu



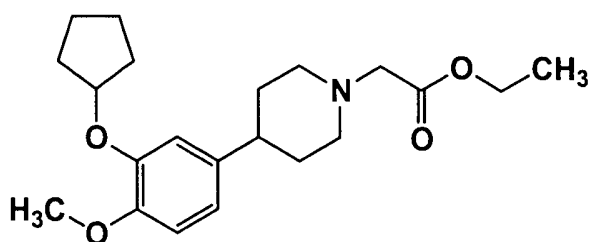
Lithiumaluminiumhydrid (7,0 g) se suspenduje v tetrahydrofuranu (150 ml). Ke vzniklé suspenzi se při vnitřní teplotě 30°C nebo méně, za chlazení ledem, přidá roztok sloučeniny připravené podle srovnávacího příkladu 10. Výsledná směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, poté ochladí ledem a při vnitřní teplotě 30°C nebo méně se k ní přikape nasycený vodný roztok síranu sodného (30 ml). Získaná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá ether (200 ml) a bezvodý síran hořečnatý. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté přefiltruje přes celit. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 4M roztok chlorovodíku v ethylacetátu (6 ml). Výsledná směs se míchá a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (7,2 g) s následujícími fyzikálními vlastnostmi

TLC : R_f 0,15 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR (DMSO- d_6) : δ 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (br, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,94-1,39 (m, 12H).

Příklad 21

Ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)octové kyseliny



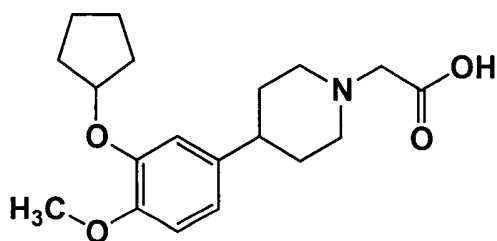
Způsobem popsaným v příkladu 1 se za použití sloučeniny ze srovnávacího příkladu 11 namísto sloučeniny ze srovnávacího příkladu 4 vyrobí sloučenina podle vynálezu s následujícími fyzikálními vlastnostmi.

TLC : R_f 0,61(hexan : ethylacetát = 1 : 1);

NMR ($CDCl_3$) : δ 6,82-6,71 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 10H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 22

2-(4-(3-Cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)octová kyselina



Způsobem popsaným v příkladu 2 se za použití sloučeniny z příkladu 21 namísto sloučeniny z příkladu 1 vyrobí sloučenina podle vynálezu s následujícími fyzikálními vlastnostmi.

TLC : R_f 0,44 (chloroform : methanol = 5 : 1);

NMR (DMSO- d_6) : δ 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,32 (br, 1H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 6H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,63-1,50 (m, 2H).

Formulační příklad 1

Následující složky se obvyklým způsobem smísí. Získaná tableto-vina se lisuje na 100 tablet, z nichž každá obsahuje 50 mg účinné přísady.

- hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy-fenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamidu5,0 g
- vápenatá sůl karboxymethylcelulosity (rozvolňovadlo)0,2 g
- stearan hořečnatý (mazadlo)0,1 g
- mikrokrystalická celulosa4,7 g

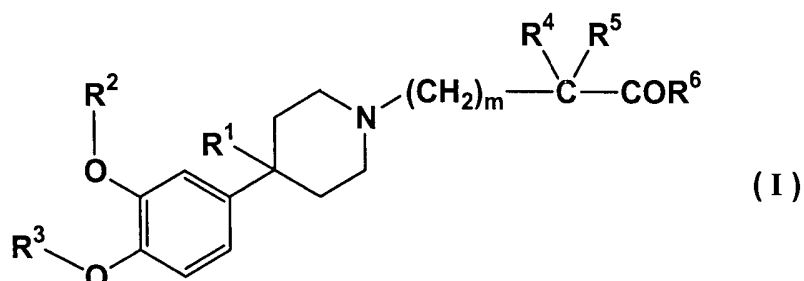
Formulační příklad 2

Následující složky s obvyklým způsobem smísí. Vzniklý roztok se obvyklým způsobem sterilizuje, po 5 ml rozplní do ampulek a lyofilizuje. Získá se 100 ampulek, z nichž každá obsahuje 20 mg účinné přísady.

- hydrochlorid N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy-fenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamidu2,0 g
- mannitol20 g
- destilovaná voda1000 ml

PATENTOVÉ NÁROKY

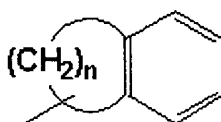
1. Piperidinové deriváty obecného vzorce I



kde

R^1 představuje 1) atom vodíku nebo 2) kyanoskupinu;

R^2 a R^3 představuje každý nezávisle 1) C1-8 alkylskupinu, 2) C3-7 cykloalkylskupinu, 3) C1-8 alkylskupinu substituovanou C3-7 cykloalkylskupinou, 4) C1-8 alkylskupinu substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, 5) atom vodíku, 6) C1-8 alkylskupinu substituovanou fenylyskupinou, 7) C1-8 alkylskupinu substituovanou C1-8 alkoxykupinou, nebo 8) skupinu vzorce



kde n představuje číslo 1 až 5;

R^4 a R^5 představuje každý nezávisle 1) atom vodíku nebo 2) C1-8 alkylskupinu, nebo

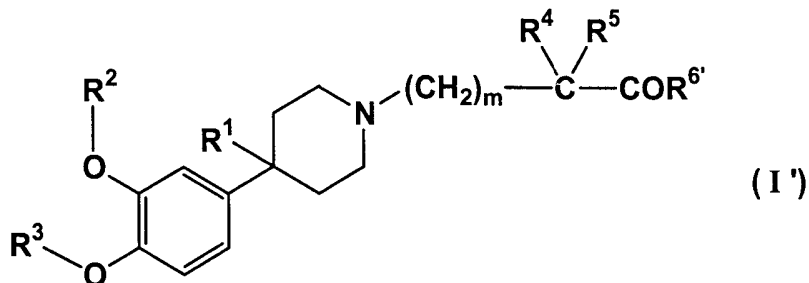
R^4 a R^5 jsou brány dohromady s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány, za vzniku C3-7 nasyceného karbocyklického kruhu;

R^6 představuje 1) hydroxyskupinu, 2) C1-8 alkoxykupinu, 3) -NHOH nebo 4) C1-8 alkoxykupinu substituovanou fenylyskupinou; a

m představuje číslo 0 nebo celé číslo 1 až 4;

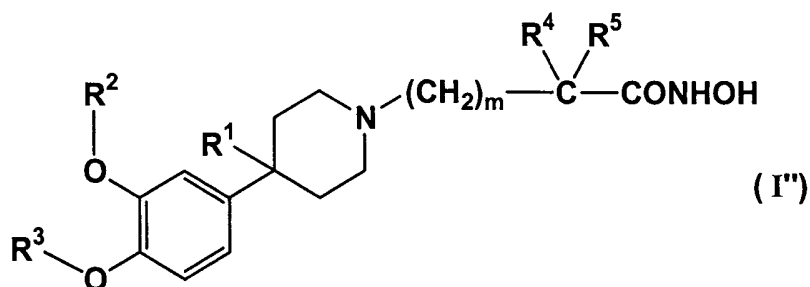
a jejich netoxické soli.

2. Piperidinové deriváty podle nároku 1, kde obecný vzorec I odpovídá obecnému vzorci I'



kde R^{6'} představuje 1) hydroxyskupinu, 2) C1-8 alkoxyskupinu, nebo 4) C1-8 alkoxyskupinu substituovanou fenylskupinou; a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1; a jejich netoxické soli.

3. Piperidinové deriváty podle nároku 1, kde obecný vzorec I odpovídá obecnému vzorci I''



kde všechny obecné symboly mají význam uvedený v nároku 1; a jejich netoxické soli.

4. Piperidinové deriváty podle nároku 2, kde R^{6'} představuje hydroxyskupinu.

5. Piperidinové deriváty podle nároku 2, kde R^{6'} představuje C1-8 alkoxyskupinu nebo C1-8 alkoxyskupinu substituovanou fenylskupinou.

6. Piperidinové deriváty podle nároku 4, kterými jsou

- (1) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (2) 2-(4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (3) 2-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,

- (4) 2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)octová kyselina,
- (5) 2-(4-(3-isopropyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (6) 2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (7) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-propanová kyselina,
- (8) 4-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl))-butanová kyselina,
- (9) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl))-butanová kyselina,
- (10) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)octová kyselina,
- (11) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (12) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanová kyselina,
- (13) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-isopropyloxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)octová kyselina,
- (14) 2-(4-(3-isopropyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)octová kyselina,
- (15) 2-(4-(3-cyklohexyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)octová kyselina,
- (16) 3-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)propanová kyselina,
- (17) (2R)-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)propanová kyselina,
- (18) (2S)-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1--yl)propanová kyselina,
- (19) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-2-methylpropanová kyselina,
- (20) 1-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxylová kyselina,
- (21) 1-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropan-karboxylová kyselina,
- (22) 1-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-cyklopropankarboxylová kyselina,
- (23) 1-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxylová kyselina,
- (24) 2-(4-(3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,

- (25) 2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octová kyselina,
- (26) 2-(4-(3-(indan-2-yloxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octová kyselina,
- (27) 2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (28) 2-(4-(3-cyklobutylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (29) 2-(4-(3-ethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (30) 2-(4-(3-butoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (31) 2-(4-(3-propoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina,
- (32) 2-(4-(3-(2-methylpropoxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octová kyselina a
- (33) 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)octová kyselina.

7. Piperidinové deriváty podle nároku 5, kterými jsou

- (1) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (2) ethylester 2-(4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (3) ethylester 2-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (4) ethylester 2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (5) ethylester 2-(4-(3-isopropyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (6) ethylester 2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (7) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanové kyseliny,
- (8) ethylester 4-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)butanové kyseliny,
- (9) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)butanové kyseliny,
- (10) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (11) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,

- (12) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanové kyseliny,
- (13) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-isopropyloxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (14) ethylester 2-(4-(3-isopropyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (15) ethylester 2-(4-(3-cyklohexyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (16) methylester 3-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin--1-yl)propanové kyseliny,
- (17) methylester (2R)-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)propanové kyseliny,
- (18) methylester (2S)-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)propanové kyseliny,
- (19) benzylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin--1-yl)-2-methylpropanové kyseliny,
- (20) benzylester 1-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin--1-yl)cyklopropankarboxylové kyseliny,
- (21) benzylester 1-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl-4-kyanopiperidin-1-yl)-cyklopropankarboxylové kyseliny,
- (22) benzylester 1-(4-(3-methoxymethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)cyklopropankarboxylové kyseliny,
- (23) benzylester 1-(4-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-cyklopropankarboxylové kyseliny,
- (24) benzylester 1-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)cyklopropankarboxylové kyseliny,
- (25) benzylester 1-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxylové kyseliny,
- (26) ethylester 2-(4-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octové kyseliny,
- (27) methylester 2-(4-(3-benzyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (28) ethylester 2-(4-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-octové kyseliny,
- (29) methylester 2-(4-(3-hydroxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin--1-yl)octové kyseliny,
- (30) ethylester 2-(4-(3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,

- (31) methylester 2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (32) methylester 2-(4-(3-(indan-2-yloxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (33) methylester 2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (34) methylester 2-(4-(3-cyklobutylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (35) methylester 2-(4-(3-ethoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (36) methylester 2-(4-(3-butoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (37) methylester 2-(4-(3-propoxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)octové kyseliny,
- (38) methylester 2-(4-(3-(2-methylpropoxy)-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)octové kyseliny a
- (39) ethylester 2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)octové kyseliny.

8. Piperidinové deriváty podle nároku 3, kterými jsou

- (1) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamid,
- (2) N-hydroxy-2-(4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamid,
- (3) N-hydroxy-2-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-acetamid,
- (4) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)acetamid,
- (5) N-hydroxy-2-(4-(3-isopropyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamid,
- (6) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamid,
- (7) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanamid,
- (8) N-hydroxy-4-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)butanamid,
- (9) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)butanamid,
- (10) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-difluormethoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)acetamid,

- (11) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)acetamid,
- (12) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanamid,
- (13) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-isopropoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)acetamid,
- (14) N-hydroxy-3-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)propanamid,
- (15) (2R)-N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)propanamid,
- (16) (2S)-N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)propanamid,
- (17) N-hydroxy-2-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)-2-methylpropanamid,
- (18) N-hydroxy-1-(4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxamid,
- (19) N-hydroxy-1-(4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxamid,
- (20) N-hydroxy-1-(4-(3-cyklopropylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-kyano-piperidin-1-yl)cyklopropankarboxamid a
- (21) N-hydroxy-1-(4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-4-kyanopiperidin-1-yl)cyklopropankarboxamid.

9. Inhibitor PDE4, který jako účinnou přísadu obsahuje piperidinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho netoxickou sůl.

10. Činidlo pro prevenci a/nebo léčení zánětlivých chorob, například asthma, obstrukční plicní choroby, sepse, sarkoidosy, nefritidy, hepatitidy a enteritidy; diabetických chorob; alergických chorob, například alergické rhinitidy, alergické konjunktivitidy, sezónní konjunktivitidy a atopické dermatitidy; autoimunitních chorob, například ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby, revmatismu, psoriázy, roztroušené sklerózy a kolagenních chorob; osteoporózy; zlomenin kostí; obezity; deprese; Parkinsonovy choroby; demence; ischemického reperfučního poškození; leukémie a AIDS, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou přísadu obsahuje piperidinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho netoxickou sůl.