

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-1082

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.10.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.10.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0025354**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 8/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2001/004580**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/032867**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 211/58
A 61 K 31/445
A 61 P 25/00

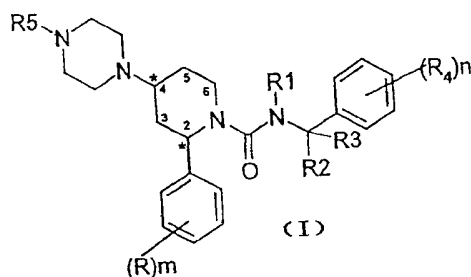
✓ (71) Přihlašovatel:
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB

(72) Původce:
Alvaro Giuseppe, Verona, IT
Di Fabio Romano, Verona, IT
Maragni Paolo, Verona, IT
Tampieri Marsia, Verona, IT
Tranquillini Maria Elvira, Verona, IT

(74) Zástupce:
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní třída 32, Praha
1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Derivát piperidinu, způsob jeho přípravy, jeho
použití a farmaceutický prostředek, který ho
obsahuje**

(57) Anotace:
Derivát piperidinu obecného vzorce I, kde znamená R halogen
nebo C₁₋₄alkyl; R¹ C₁₋₄alkyl; R² atom H nebo C₁₋₄alkyl; R³
atom H nebo C₁₋₄alkyl; R⁴ CF₃; R⁵ atom H, C₁₋₄alkyl, nebo
C(O)R⁶; R⁶ C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkylm NH(C₁₋₄alkyl) nebo
N(C₁₋₄alkyl); m nulu nebo celé číslo 1 až 3; n celé číslo 1 až 3,
a jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty, způsob jeho
přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje a je
vhodný pro ošetřování stavů zprostředkovaných
tachykininy.



2003-1082

01-679-03-Na

Derivát piperidinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

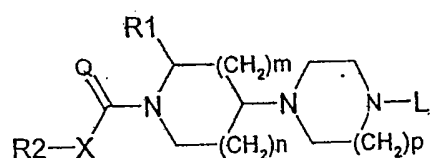
Oblast techniky

Vynález se týká derivátu piperidinu, způsobu jeho přípravy, jeho použití v medicíně a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje.

Zvláště se vynález týká nových sloučenin, které jsou mocnými a specifickými antagonisty tachykininů, včetně substance P a jiných neurokininů.

Dosavadní stav techniky

Světový patentový spis číslo WO 97/16440 popisuje deriváty 1-(1,2-disubstituovaného piperidiny)-4-substituovaného piperazinu obecného vzorce



kde znamená n a m například 1; p 1; Q například atom kyslíku; X kovalentní vazbu nebo bivalentní skupinu vzorce -O-, -S-, NR³; R³ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; R¹ například Ar¹; R² například Ar²C₁₋₆alkylovou skupinu, přičemž znamená Ar² a Ar¹ například skupinu fenylovou popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu,

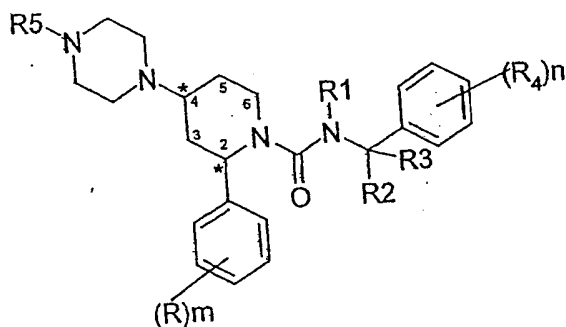
skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku a halogenalkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku; L například atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo L znamená skupinu obecného vzorce $-(CHR^4)_rC(O)Y^1R^7$, kde znamená r 0, 1, 2, 3 nebo 4, Y^1 například skupinu NH nebo N(alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku) nebo Y^1 znamená kovalentní vazbu a R^7 například skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou se 3 až 7 atomy uhlíku. Tyto sloučeniny jsou antagonisty tachykininů.

Nyní se však zjistilo, že určitá třída sloučenin, kterou shora uvedené sloučeniny, známé ze stavu techniky, nezahrnují, má zvláštní přednosti.

Zjistilo se, že volbou určitých substituentů (zvláště piperazin-1-ylový substituent v poloze 4 piperidinového cyklu, substituované fenylalkylamidové skupiny v poloze 1 a substituované fenylové skupiny v poloze 2) má třída sloučenin výhodné vlastnosti pro ošetřování stavů zprostředkovaných tachykininy.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou deriváty piperidinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R atom halogenu nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R¹ skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁴ skupinu trifluormethylovou,

R⁵ atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo C(O)R⁶,

R⁶ skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 7 atomy uhlíku, NH(alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku) nebo N(alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku)₂,

m nulu nebo celé číslo 1 až 3,

n celé číslo 1 až 3,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Vynález se zvláště týká derivátů piperidinu obecného vzorce I, kde znamená

R atom halogenu nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R¹ skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁴ skupinu trifluormethylovou,

R^5 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo $C(O)R^6$,

R^6 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

m nulu nebo celé číslo 1 až 3,

n celé číslo 1 až 3,

a jeho farmaceuticky přijatelných solí a solvátů.

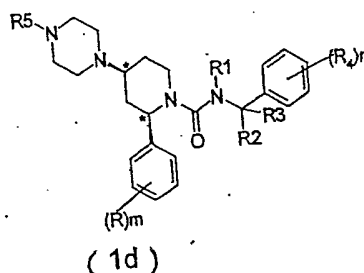
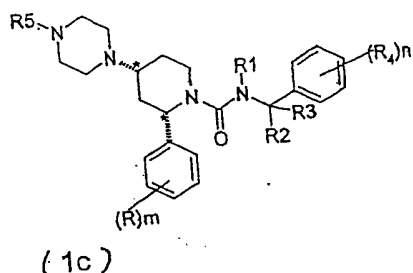
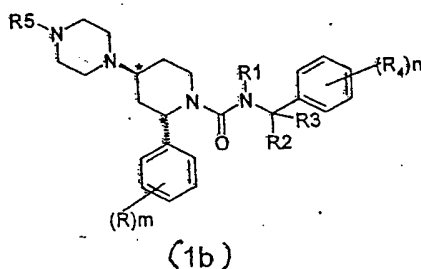
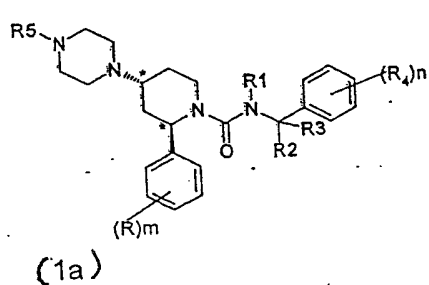
Jakožto farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I se uvádějí adiční soli s kyselinami, připravované z farmaceuticky přijatelných organických nebo anorganických kyselin, jako jsou například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, alkylsulfonáty nebo arylsulfonáty (například methansulfonáty nebo p-toluensulfonáty), fosfáty, acetáty, citráty, sukcináty, tartráty, fumaráty a maleáty.

Jakožto solváty se příkladně uvádějí hydráty.

Vynález se týká jak sloučenin obecného vzorce I, tak jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami a farmaceuticky přijatelných solvátů.

Vhodné farmaceuticky přijatelné sole sloučenin obecného vzorce I se mohou získat v krystalické a/nebo v amorfní formě nebo jako směsi těchto dvou forem.

Jak je pracovníkům v oboru zřejmé, mají sloučeniny obecného vzorce I alespoň dvě chirální centra (jmenovitě na atomech uhlíku označených hvězdičkou) v obecném vzorci I) a mohou proto odpovídat vzorcí 1a, 1b, 1c a 1d



Klínovitě značená vazba znamená, že vazba je nad rovinou papíru a označuje se jako β -konfigurace. Čárkovaně značená vazba znamená, že je vazba pod rovinou papíru a označuje se jako α -konfigurace.

Obecně specifické sloučeniny, označované jako β -konfigurace v poloze 2 odpovídají R-konfiguraci a β -konfigurace v poloze 4 odpovídají S-konfiguraci. Konfigurace α v poloze 2 odpovídá S-konfiguraci a α -konfigurace v poloze 4 odpovídá R-konfiguraci. Potvrzení R a S konfigurace v poloze 2 a 4 je provedeno pravidly, které popsal Cahn, Ingold a Prelog, *Experientia* 12, str. 81, 1956.

Konfigurace chirálních atomů piperidinového cyklu podle obecného vzorce 1a a 1b se zde označuje jako anti konfigurace a podle obecného vzorce 1c a 1d jako syn konfigurace.

Další asymetrické atomy uhlíku jsou možné ve sloučeninách obecného vzorce I. Proto pokud R^2 a R^3 neznámá stejné skupiny, mají sloučeniny obecného vzorce I alespoň tři asymetrické atomy uhlíku.

Vynález zahrnuje všechny enantiomery a diastereoizomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí.

Výrazem "alkyl" se zde míní alkylová skupina nebo podíl s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklady takových skupin se uvádějí skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová a terc-butylová.

Výrazem "halogen" se zde míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Výrazem "cykloalkyl" se zde míní cykloalkylová, nearomatická, monocyklická skupina se 3 až 7 atomy uhlíku. Jako příklady takových skupin se uvádějí skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová skupina.

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde atom uhlíku v poloze 2 piperidinového cyklu je v β konfiguraci. V této skupině jsou zvláště výhodnými sloučeniny obecného vzorce I, kde atom uhlíku v poloze 4 je v β konfiguraci.

Pokud znamená R atom halogenu, je to s výhodou atom chloru a ještě výhodněji atom fluoru, nebo pokud znamená R alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je to s výhodou skupina methylová nebo ethylová, pokud znamená m nulu a n celé číslo 1 nebo 2.

Jakožto vhodné významny symbolů R^2 a R^3 se uvádějí atom vodíku, skupina methylová, ethylová nebo propylová.

Symbol R znamená s výhodou atom halogenu (například fluoru) a/nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (například skupinu methylovou) a m znamená s výhodou nulu nebo celé číslo 1 nebo 2.

S výhodou znamená R^1 skupinu methylovou, R^2 atom vodíku

nebo skupinu methylovou, R^3 atom vodíku nebo skupinu methylovou, R^5 atom vodíku, skupinu methylovou, isopropylovou nebo $C(O)$ cyklopropylovou, $C(O)CH_3$, $C(O)NHCH_3$ nebo $C(O)N(CH_3)_2$

Výhodnou je třída sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R na sobě nezávisle atom halogenu (například fluoru) nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (například skupinu methylovou) a m nulu, 1 nebo 2. Výhodněji znamená m 1 nebo 2. V rámci této třídy jsou obzvláště výhodné sloučeniny, kde R je v poloze 2 a/nebo 4 fenylového cyklu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená n 2 jsou výhodnou třídou sloučenin obecného vzorce I, přičemž v této třídě sloučenin je skupina R^4 zvláště v poloze 3 a 5 fenylového cyklu.

Další výhodnou je třída sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu methylovou a R^2 nebo R^3 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Obzvláště výhodnou je třída sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R na sobě nezávisle atom halogenu nebo skupinu methylovou v poloze 2 a/nebo 4, skupina R^4 je v poloze 3 a 5, R^1 znamená skupinu methylovou a R^2 nebo R^3 na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu methylovou a R^5 skupinu methylovou, isopropylovou nebo $C(O)$ cyklopropylovou, $C(O)CH_3$, $C(O)NHCH_3$ nebo $C(O)N(CH_3)_2$ a m 1 nebo 2 a n 2.

Zvláště výhodnými jsou podle vynálezu následující sloučeniny obecného vzorce I:

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid
4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;
[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid

4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-(4-methylpiperazin-1-
-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(S)-piperazin-1-ylpiperidin-1-
-karboxylové kyseliny;

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-(4-methylpiperazin-1-
-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

4-(S)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methyl-
fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

4-(R)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methyl-
fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

4-(S)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-
-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

4-(R)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-
-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

dimethylamid

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-
-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-karbo-
xylové kyseliny;

methylamid

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-

-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]-1-karboxylové kyseliny;

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid

4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli (například hydrochlorid, methansulfonát, sulfát, p-toluensulfonát) nebo solváty.

Dalšími výhodnými jsou podle vynálezu následující sloučeniny obecného vzorce I:

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidmethansulfonát

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidsulfát

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny;

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamidhydrochlorid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny.

Především výhodnou sloučeninou je podle vynálezu

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidmethansulfonát

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny.

Sloučeniny podle vynálezu jsou antagonisty tachykininů

včetně substance P a jiných neurokininů jak in vitro tak in vivo a proto se jich používá k ošetřování stavů zprostředkovaných tachykininy včetně substance P a jiných neurokininů.

NK₁-receptorová vazná afinita se může stanovit in vitro sloučeninami schopnými vytěsňovat [3H]-substancí P (SP) z rekombinantních lidských NK₁ receptorů expresovaných v buněčných membránách vaječníku čínského křečka (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Buněčné membrány CHO se připravují modifikovaným způsobem, který popsal Dam T. a Quirion R. (Peptides 7, str. 855 až 864, 1986). Ligandová vazba se performuje v 0,4 ml 50 mM HEPES, hodnota pH 7,4, obsahujícím 3 mM chloridu manganatého, 0,02 % BSA, 0,5 mM [3H]substance P (30 - 56 Ci/mmol, Amersham), konečná membránová koncentrace 25 µg proteinu/ml a v testované sloučenině. Inkubace se provádí při teplotě místnosti po dobu 40 minut. Nespecifické vázání se stanoví za použití nadbytku substance P (1 µM) a znamená přibližně 6 % celkového vázání.

Sloučeniny podle vynálezu se dále charakterizují funkčním testem pro stanovení jejich inhibičního působení. Lidské NK₁-CHO buňky se stimulují substancí P a hodnotí se receptorová aktivace měřením akumulace cytidindifosfodiacylglycerolu (CDP-DAG), což je liponukleotidový prekursor fosfatidinylinositol-difosfátu. CDP-DAG se akumuluje v přítomnosti Li⁺ jako následek receptorem zprostředkované aktivace fosfolipázy C (PLC) (Godfrey, Biochem. J. 258, str. 621 až 624, 1989). Způsob podrobně popsal Ferraguti a kol. (Mol.-Cell. Neurosci. 5, str. 269 až 276, 1994).

Působení sloučenin podle vynálezu na receptor NK₁ se může zjišťovat použitím obvyklých testů. Schopnost pronikat do centrálního nervového systému a vázat se na receptor NK₁ byla předvedena in vivo jejich inhibičním působením na změnu chování

vyvolanou na intracerebroventrikulár aplikovanou substancí P u gerbilu, podle modelu "gerbil foot tapping", který popsali Rupniak & Williams (Eur. J. of Pharmacol, 1994).

Sloučeniny podle vynálezu se hodí k ošetřování poruch centrálního nervového systému (CNS). Jsou vhodné zejména k léčení a prevenci velkých depresivních poruch včetně bipolární deprese, unipolární deprese, ojedinělých nebo opakujících se velkých depresivních příhod s psychotickými příznaky nebo bez nich, katatonickými, melancholickými, atypickými příznaky, nebo nastupujícími po porodu, k ošetřování úzkostlivosti a panických poruch. Další poruchy nálad, zahrnuté pod pojem velké depresivní poruchy, jsou depresivní porucha s náhlým nebo opožděným nástupem s atypickými příznaky nebo bez nich, neurotická deprese, poruchy po traumatickém stresu a sociální fobie; demence Alzheimerova typu s náhlým nebo opožděným nástupem, depresivní nálada; vaskulární demence s depresivní náladou; poruchy nálady vyvolané alkoholem, amfetaminy, kokainem, halucinogeny, inhalanty, opioidy, fencyklidiny, sedativy, hypnotiky, anxiolytiky a jinými látkami; schizoafektivní porucha depresivního typu a porucha přizpůsobení s depresivní náladou. Velké depresivní poruchy mohou pocházet také z celkového léčebního stavu včetně, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, infarktu myokardu, diabetu, spontánního potratu nebo potratu po úrazu.

Zjistilo se také, že sloučeniny podle vynálezu vykazují anxiolytické působení v obvyklých testech (například "marmoset human threat test", Costall a kol., 1988).

Sloučeniny podle vynálezu jsou také vhodné jako analgetika. Zejména se hodí k ošetřování traumatické bolesti, jako je pooperační bolest; traumatická avulsní bolest jako je brachiální plexus, chronická bolest, jako je artritická bolest vyskytující se v osteoartritidě, rheumatoidní nebo psoriatické artritě.

dě: neuropatická bolest, jako je post-herpetická neuralgie, neuralgie trigeminu, segmentální nebo interkostální neuralgie, fibromyalgie, kausalgie, periferní neuropatie, diabetická neuropatie, chemoterapií vyvolaná neuropatie, neuropatie vyvolaná AIDS, okcipitální neuropatie, genikulární neuralgie, glososfaryngeální neuralgie, reflexní sympatetická dystrofie, fantomová bolest končetin; různé formy bolesti hlavy, jako je migréna, akutní nebo chronická bolest hlavy způsobená tlakem, temporomandibulární bolest, maxilární bolest dutin, bolest hlavy podobná migréně; odontalgie; rakovinová bolest; bolest viscerálního původu; bolest zažívacího traktu; nervová bolest, bolest po sportovním úrazu; dismenorea,; menstruační bolest, meningitida; arachnoiditida; bolest kosterního svalstva, bolest v kříži, například spinální stenóza, vyhřezlá ploténka; sciatica; angina, ankylozová spondylitida; dna; popálenina, bolest jizvy; svědění a thalamická bolest jako je thalamická bolest po mrtvici.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k léčení poruch spánku, včetně dysomnie, insomnie, spánkové apney, narcolepsie a poruch denního rytmu.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k ošetřování nebo k prevenci poruch vědomí. Jako poruchy vědomí se uvádějí demence, amnestické poruchy a jinak nespecifikované poruchy vědomí. Kromě toho jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné jako podpory vědomí u zdravých lidí bez deficitu vědomí a/nebo paměti.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k ošetřování tolerance a závislosti na řadě látek. Hodí se například k léčení závislosti na nikotinu, alkoholu, kofeinu, fencyklidinu (sloučenin podobných fencyklidinu) nebo k ošetřování tolerance a závislosti na opiátech (například konopí, heroinu, morfinu) nebo benzodiazepinů, k ošetřování závislosti na kokainu, seda-

tivech, hypnotikách, amfetaminu nebo od amfetaminu odvozených drog (například dextroamfetaminu, methylamfetaminu), addikce nebo závislosti na kombinaci těchto látek.

Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné také jako protizánětlivá činidla. Hodí se zejména k léčení zánětu při astma, chřipky, chronické bronchitidy a rheumatoidné arthritidy; k ošetřování jakýchkoliv zánětlivých chorob gastrointestinálního traktu, jako je Crohnova nemoc, vředovitá colitida, zánětlivé onemocnění střev a nesteroidální poškození způsobené protizánětlivými drogami; zánětlivé onemocnění pokožky, jako jsou herpes a exémy, zánětlivé onemocnění žlučníku jako je cystitida, nutková inkontinence a oční a zubní záněty.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k ošetřování alergických poruch, zejména alergických onemocnění kůže jako je kopřivka a alergická onemocnění dýchacích cest, jako je rýma.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k léčení emeze, tedy nevolnosti, říhání a zvracení. Emeze zahrnuje akutní, zpožděnou a předjímanou emezi. Sloučeniny podle vynálezu se hodí k léčení emeze, jakkoli vyvolané. Například může být emeze vyvolána příčinami, jako jsou drogy, jako jsou chemoterapeutická činidla proti rakovině, jako jsou alkylační činidla, například cyklofosfamid, carmustin, lomustin a chlorambucil; cytotoxická antibiotika, například dactinomycin, doxorubicin, mitomycin-C a bleomycin; anti-metabolika, například cytarabin, methotrexát a 5-fluorouracil; vinca alkaloidy, například etoposid, vinblastin a vincristin; a ostatní, jako je cisplatin, dacarbazin, procarbazin a hydroxymočovina; a jejich kombinace; nemoc z ozáření; radiační terapie, například ozařování hrudi nebo břicha, jako při léčení rakoviny; jedy; toxické látky jako toxiny způsobené metabolickými poruchami nebo infekcí; například gastricida nebo uvolněné během bakteriální nebo virové gastrointestinální infekce; těhotenství; vestibulární poruchy,

jako nevolnost z pohybu, závratě a Menierova nemoc; pooperační stav; gastrointestinální obstrukce; snížená gastrointestinální pohyblivost; viscerální bolest, například infarkt myokardu nebo pobřišnice; migréna; zvýšený interkraniální tlak; snížený interkraniální tlak, (například nemoc z výšek); opiová analgetika, jako morfin; a gastroesofageální onemocnění, při kterém se obsah žaludku vrací do jícnu; hyperchlorhydrie, nadměrná chuť k jídlu a pití, kyselost žaludku, kyseľý žaludek, pálení žáhy/regurgitace, pálení žáhy jako episodické pálení žáhy, noční a stravou způsobené pálení žáhy a nedokonalé trávení.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k ošetřování stavů, jako jsou gastrointestinální poruchy, jako je dráždivý střevní syndrom; onemocnění kůže jako je lupenka, pruritis a spálení od slunce; vasospastické poruchy jako je angina, vaskulární bolest hlavy a Reynaudova nemoc; mozková ischemie, jako je mozkové vasospasma následující po subarachnoidním krvácení; fibrosní a kolagenové nemoci jako je scleroderma a eosinofilní fascioliaza; poruchy související se zesílením nebo potlačením imunity jako je systemický lupus erythematosus a reumatické nemoci jako je fibrositida; a kašel.

Obzvláště se sloučeniny podle vynálezu hodí k léčení depresivních stavů, stavů úzkosti a panických poruch. Jako depresivní stavy se uvádějí velké depresivní poruchy včetně bipolární deprese, unipolární deprese, ojedinělé nebo opakující se velké depresivní příhody s psychotickými příznaky nebo bez nich, katatonické, melancholické atypické nebo poporodní stavy, dysthymická porucha s náhlým nebo opožděným nástupem s atypickými příznaky nebo bez nich, neurotická deprese a sociální fobie; demence Alzheimerova typu s náhlým nebo opožděným nástupem, s depresivní náladou; vaskulární demence s depresivní náladou; poruchy nálady vyvolané alkoholem, amfetaminy, kokainem, halucinogeny, inhalanty, opioidy, fenylicyklinem, sedativy, hypnotiky, anxiolitiky a jinými látkami; schizoafektivní

porucha depresivního typu

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat v kombinaci s jinými účinnými látkami, jako jsou antagonisty 5HT₃, serotoninové agonisty, selektivní inhibitory reabsorpce serotoninu (SSRI), inhibitory reabsorpce noradrenalinu (SNRI), tricyklické antidepresanty nebo dopaminergické antidepresanty.

Vhodnými antagonisty 5HT₃, kterých se může používat v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu, jsou například ondansetron, granisetron a metoclopramid.

Vhodnými agonisty serotoninu, kterých se může používat v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu, jsou například sumatriptan, rauwolscin, yohimbin a metoclopramid.

Vhodnými SSRI, kterých se může používat v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu jsou, například fluoxetin, citalopram, femoxetin, fluvoxamin, paroxetin, indalpin a zimeldin.

Vhodnými SNRI, kterých se může používat v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu, jsou venlafaxin a reboxetin.

Vhodnými tricyklickými antidepresanty, kterých se může používat v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu, jsou imipramin, amitriptilin, chlomipramin a nortriptilin.

Vhodnými dopaminergickými antidepresanty, kterých se může používat v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu, jsou bupropion a amineptin.

Sloučeniny kombinací nebo prostředku se mohou podávat současně (ve stejných nebo oddělených farmaceutických prostředcích) nebo postupně.

Vynález se proto týká sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů k použití v terapii, zejména v humánní medicíně.

Vynález se dále týká také použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů k výrobě léčiv k léčení stavů způsobených tachykininy, včetně substance P a jiných neurokininů.

Vynález se dále týká způsobu léčení savců, včetně lidí, zejména léčení stavů zprostředkovaných tachykininy, včetně substance P a jiných neurokininů, při kterém se podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Ošetřováním se zde vždy míní profylaxe jakož také zmírňování nastalých symptomů. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat jako chemická sloučenina avšak účinná látka se s výhodou podává ve formě farmaceutického prostředku.

Vynález se proto také týká farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, formulovaného pro podání jakýmkoliv známým způsobem. Takové prostředky jsou s výhodou přizpůsobené použití v lékařství, zvláště v humánní medicíně, a mohou se formulovat o sobě známými způsoby za použití jednoho nebo několika farmaceuticky přijatelných nosičů nebo excipientů.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou formulovat pro podání orální, bukální, parenterální, topické (včetně oftalmického a nasálního), depotní nebo rektální nebo ve formě vhodné pro podání inhalací nebo insuflací (buď ústy nebo nosem).

Pro orální podání mohou mít farmaceutické prostředky po-

dle vynálezu formu například tablet nebo kapslí připravovaných o sobě známými způsoby za použití obvyklých farmaceuticky přijatelných excipientů, jako jsou pojídla (například želatinizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylelulóza); plnidla (například laktóza, mikrokryсталická celulóza nebo kalciumhydrogenfosfát); mazadla (například stearat hořečnatý, mastek nebo oxid křemičitý); desintegranty (například bramborový škrob nebo natriumglykolát škrobu); nebo smáčedla (například natriumlaurylsulfát). Tablety se mohou používat způsoby dobře známými v oboru. Kapalně prostředky pro orální podání mohou mít formu například roztoků, sirupů nebo suspenzí, nebo mohou mít formu suchých produktů pro zpracování vodou nebo jiným vhodným nosičem před použitím. Takové kapalně prostředky se mohou připravovat obvyklými způsoby s farmaceuticky přijatelnými přísadami, jako jsou suspenzační činidla (například sorbitový sirup, deriváty celulózy nebo hydrogenované jedné tuky); emulgační činidla (například lecithin nebo akácia); nevodné nosiče (například mandlový olej, olejové estery, ethylalkohol nebo frakcionované rostlinné oleje); a konzervační činidla (například methyl-p-hydroxybenzoát nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo sorbová kyselina. Prostředky mohou také popřípadě obsahovat pufrovací sole, ochucovací činidla, barviva a sladidla.

Prostředky pro orální podání mohou být vhodně formulovány pro poskytování řízeného uvolňování účinné sloučeniny.

Pro bukální podání mohou mít farmaceutické prostředky rovněž formu tablet nebo pastilek formulovaných o sobě známými způsoby.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro parenterální podání injekcí bolusu nebo kontinuální infuzí. Prostředky pro injekce mohou mít jednotkovou dávkovací formu například ampulí nebo několikadózových kontejnerů s přidaným

konzervačním činidlem. Prostředky mohou mít formu suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejovém nebo ve vodném nosiči a mohou obsahovat formulační přísady, jako jsou suspenzační, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Nebo může být účinná látka ve formě prášku pro konstituování před použitím ve vhodném nosiči, například ve sterilní, pyrogenů prosté vodě.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro topické podání ve formě mastí, krémů, gelů, vodiček, pesarů, aerosolů nebo kapek (například očních, ušních nebo nosních kapek). Masti a krémy se mohou například formulovat s vodnou nebo s olejovou bází za přísady vhodných zahušťovadel a/nebo gelujících činidel. Oční masti se mohou vyrábět sterilním způsobem za použití sterilních složek.

Vodičky se mohou formulovat s vodnou nebo s olejovou bází a obecně také obsahují jedno nebo několik činidel emulgačních, stabilizačních, dispergačních, suspenzačních, zahušťovacích nebo barvicích činidel. Kapky se mohou formulovat na vodné nebo nevodné bázi a obsahují rovněž jedno nebo několik činidel dispergačních, stabilizačních, solubilizačních nebo suspenzačních. Mohou také obsahovat konzervační činidla.

Sloučeniny podle vynálezu se také mohou formulovat jako rektální prostředky jako čípky nebo retenční střevní nálevy obsahující například o sobě známé čípkové základy, jako jsou kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Sloučeniny podle vynálezu se také mohou formulovat jako depotní prostředky. Takové dlouho působící prostředky se mohou podávat implantací (například subkutánní nebo intramuskulární) nebo intramuskulární injekcí. Tak se například sloučeniny podle vynálezu mohou formulovat se vhodnými polymerními nebo hydrofobními produkty (například jako emulze v přijatelném oleji) nebo s ionexovými pryskyřicemi nebo jako nepatrně

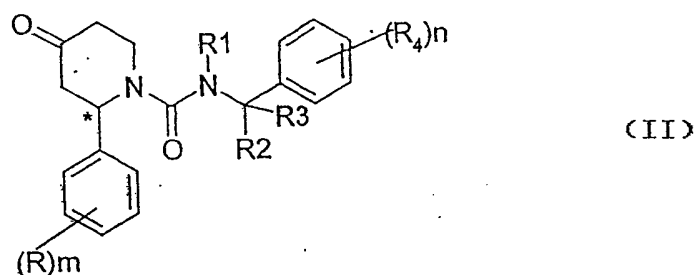
rozpustné deriváty například jako nepatrně rozpustná sůl.

Pro nasální podání se sloučeniny podle vynálezu mohou formulovat jako roztoky pro podání vhodně odměřujícím nebo jednotkově dávkujícím zařízením nebo jako práškové směsi se vhodným nosičem pro podání za použití vhodného zařízení.

Doporučovaná denní dávka sloučenin podle vynálezu je v rozmezí 1 až přibližně 1000 mg. Je však důležité dávku upravovat podle věku a stavu ošetřovaného jedince a přesné dávkování určuje ošetřující lékař nebo veterinář. Velikost dávky také závisí na cestě podání a na určité zvolené sloučenině.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty se mohou připravovat obecně dále uvedenými způsoby. Následně mají symboly R, R¹, R², R³, R⁴, R^b a R⁶ a indexy m a n shora uvedený význam u obecného vzorce I, pokud není výslovně uvedeno jinak.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat redukční N-alkylací sloučenin obecného vzorce II

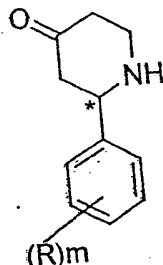


za použití derivátu piperazinu obecného vzorce III



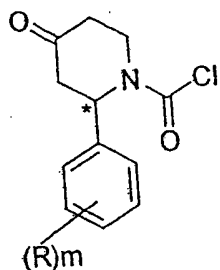
v aprotickém rozpouštědle, jako je dichlorethan, a v přítomnosti vhodného kovového redukčního činidla, jako je natriumborhydrid nebo natriumtriacetoxyborhydrid.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat zpracováním sloučenin obecného vzorce IV



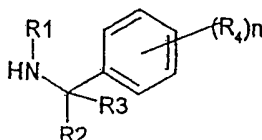
(IV)

trifosgenem v aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, a v přítomnosti organické zásady, jako je triethylamin za získání jakožto meziprojektu karbonylchloridové sloučeniny obecného vzorce V



(V)

která se popřípadě izoluje a následně se sloučenina obecného vzorce V nechává reagovat s aminem obecného vzorce VI



(VI)

Reakce se obvykle provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je uhlovdík, halogenovaný uhlovdík, jako je dichlormethan, nebo ether, jako je tetrahydrofuran, a popřípadě v přítomnosti organické zásady, jako je terciární amin například diisopropylethylamin.

Sloučenina obecného vzorce I se popřípadě izoluje ve formě soli, například farmaceuticky přijatelné soli, čehož se dosahuje reakcí sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné zásady se vhodným množstvím vhodné kyseliny a ve vhodném rozpouštědle, jako je alkohol (například ethanol nebo methanol), ester (například ethylacetát) nebo ether (například diethylet-

her nebo tetrahydrofuran.

Farmaceuticky přijatelné soli se mohou také připravovat z jiných solí, včetně jiných farmaceuticky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I za použití o sobě známých způsobů.

Sloučeniny obecného vzorce III, IV, V a VI se mohou připravovat obdobnými způsoby, jakých se používá pro přípravu známých sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou snadno izolovat spolu s molekulami rozpouštědla krystalizací ze vhodného rozpouštědla nebo odpařením vhodného rozpouštědla za získání odpovídajících solvátů.

Pokud je žádán určitý enantiomer sloučeniny obecného vzorce I, může se získat například štěpením odpovídající směsi enantiomerů sloučeniny obecného vzorce I za použití o sobě známých způsobů. Tak se například určitý enantiomer sloučeniny obecného vzorce I, může získat z odpovídající směsi enantiomerů sloučeniny obecného vzorce I za použití chirální chromatografie HPLC.

Nebo se enantiomery sloučeniny obecného vzorce I mohou připravovat ze vhodných opticky aktivních meziproductů za použití jakéhokoliv zde popsaného způsobu.

Například se žádaný enantiomer může připravovat za použití odpovídajícího chirálního piperidin-4-onu obecného vzorce IV shora popsaným způsobem pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce IV a následným dělením směsi diastereomerů sloučeniny obecného vzorce I o sobě známými způsoby.

Chirální sloučeniny obecného vzorce IV se mohou připra-

vovat z odpovídající racemické sloučeniny obecného vzorce IV za použití o sobě známých způsobů, jako je vytvoření soli se vhodnou opticky aktivní kyselinou, rozdělení získané diastereoismerní soli o sobě známými způsoby například chromatografií a krystalizací s následnou hydrolýzou diastereoismerních solí. Vhodnou opticky aktivní kyselinou pro použití při takovém způsobu je kyselina L(+)-mandlová.

Vynález se také týká chirální sloučeniny obecného vzorce IV, která se může připravovat Cominovou reakcí popsanou v literatuře (například Journal American Chemical Society 116, str. 4719 až 4728, 1994) s následnou redukcí derivátu 2,3-dihydro-1H-pyridin-4-onu na derivát piperidin-4-onu. Redukce se může provádět za použití vodíku a kovového katalyzátoru, například palladia na vhodném nosiči, například na uhlí nebo na oxidu hlinitém. Reakce se provádí v rozpouštědle, jako je ester například ethylacetát.

Vynález se také týká enantiomerů sloučeniny obecného vzorce I, které se mohou připravovat reakcí chirálního aminu obecného vzorce VI jakýmkoliv shora popsáním způsobem pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I z aminu obecného vzorce V.

Chirální amin obecného vzorce III se může připravovat z odpovídajícího racemického aminu obecného vzorce III jakýmkoliv o sobě známým způsobem za vytvoření soli se vhodnou opticky aktivní kyselinou.

Vynález blíže objasňuje následující meziprodukty a příklady praktického provedení, které však vynález nijak neomezují. Pro meziprodukty a příklady se podává následující vysvětlení:

Teploty tání se stanovují za použití zařízení Buchi a jsou nekorigované. Výrazem R.T. se míní teplota místnosti.

Infračervená spektra (IR) se měří ve chloroformových nebo nu-

iolových roztocích za použití zařízení RT-IR. Spektra protonové magnetické resonance (NMR) se zaznamenávají za použití zařízení Varian při 400 nebo 500 MHz, chemické posuny se zaznamenávají v ppm (δ) za použití line zbytkového rozpouštědla jako vnitřního standardu. Symboly mají následující význam:

s singlet; d dublet; t triplet; q kvartet; m multiplet; b široký.

Hmotová spektra (MS) se snímají za použití hmotového spektrometru VG Quattr. Optická rotace se stanovuje při teplotě 20 °C za použití zařízení Jasco DIP360 ($l = 10$ cm, objem buňky = 1 ml, $\lambda = 589$ nm). Blesková silikagelová chromatografie na oxidu křemičitém se provádí na silikagelu 63 μ m až 38 μ m (obchodní produkt společnosti Merck AG Darmstadt, Německo).

T.l.c. znamená chromatografii v tenké vrstvě na silikagelových destičkách 0,25 mm (60F-254, Merck) a zviditelnění se provádí ve UV světle.

Roztoky se vysušují bezvodým síranem sodným. Dichlormethan se predestilovává v přítomnosti hydridu vápníku a tetrahydrofuran se predestilovává v přítomnosti sodíku.

V příkladech se používají následující zkratky:

AcOET	= ethylacetát
CH	= cyklohexan
DCM	= dichlormethan
DIPEA	= N,N-diisopropylethylamin
DMF	= N,N'-dimethylformamid
Et2O	= diethylether
EtOH	= ethanol
MeOH	= methanol
TEA	= triethylamin
THF	= tetrahydrofuran

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

1-(Benzyloxykarbonyl-2-(4-fluor-2-methylfenyl)-2,3-dihydro-4-pyridon

Malé množství jódu se přidá do suspenze hořčkových třísek (13,2 g) v suchém THF (300 ml) při teplotě místnosti v prostředí dusíku a směs se 20 minut intenzivně zahřívá pod zpětným chladičem. Do této suspenze se přidá 15% roztok 2-brom-5-fluortoluenu (52,5 ml) v bezvodém THF (300 ml). Suspenze se intenzivním zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku až do vymizení hnědého zabarvení. Zbývající část roztoku bromidu se přikape během jedné hodiny do suspenze pod zpětným chladičem, která se míchá další jednu hodinu. Tento roztok Grignarova činidla se přikape do pyrimidinové soli získané z benzylchlorformátu (48,7 ml) a z 4-methoxypyridinu (25 ml) v suchém THF (900 ml) při teplotě -23°C .

Získaný roztok se míchá jednu hodinu při teplotě -20°C , nechá se ohřát na teplotu 20°C , přidá se 10% roztok kyseliny chlorovodíkové (560 ml) a vodná vrstva se extrahuje AcOEt (2x 750 ml). Spojené organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (600 ml) a solankou (600 ml), načež se částečně zkoncentrují ve vakuu. Během jedné hodiny se přikape CH (400 ml) při teplotě 20°C , výsledná směs se míchá 30 minut a zfiltruje se, čímž se získá 1-(benzyloxykarbonyl-2-(4-fluor-2-methylfenyl)-2,3-dihydro-4-pyridon v podobě bílé pevné látky (66 g).

IR (nujol, cm^{-1}): 1726 a 1655 (C=O), 1608 (C=C).

NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm) 8,19 (d,1H), 7,31 až 7,18 (m,5H), 7,08 (m,2H), 6,94 (dt,1H), 5,77 (d,1H), 5,36 (d,1H), 5,16 (2d,2H), 3,26 (dd,1H), 2,32 (d,1H), 2,26 (s,3H).

MS (ES/+): $m/z=340[\text{MH}]^+$

Meziprodukt 2

2-(4-Fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on

Způsob A

2-Methyl-4-fluorbenzaldehyd (4 g) se přidá do roztok 4-aminobutan-2-onethylenacetalu (3,8 g) v suchém benzenu (50 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Po jedné hodině se směs udržuje 16 hodin na teplotě zpětného toku, načež se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Tento roztok se pomalu přidá do roztoku kyseliny p-toluensulfonové (10,6 g) v suchém benzenu (50 ml), který se vařil po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem vybaveným Dean-Starkovým odlučovačem. Po 3,5 hodinách se surový roztok ochladí, alkalizuje se nasyceným roztokem uhličitanu draselného a vyjme se do AcOEt (50 ml). Vodná fáze se extrahuje AcOEt (3x50 ml) a Et₂O (2x50 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku v podobě žlutého hustého oleje (7,23 g). Část surové směsi (3 g) se rozpustí v 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové (20 ml) a míchá se 16 hodin při teplotě 60 °C. Roztok se alkalizuje pevným uhličitánem draselným a extrahuje se DCM (5x50 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (50 ml), vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 2-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on (2,5 g) v podobě hustého žlutého oleje.

Způsob B

L-selektrid (1M roztok v suchém THF, 210 ml) se přikape během 80 minut do roztoku meziproduktu 1 (50 g) v suchém THF (1065 ml) předem ochlazeného na teplotu -72 °C v prostředí dusíku. Po 45 minutách se přikape 2% roztok hydrogenuhličitanu sodného (994 ml) a roztok se extrahuje AcOEt (3x 994 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (284 ml) a solankou (568

ml). Organická fáze se suší a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá 1-benzyloxykarbonyl-2-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on v podobě světle žlutého hustého oleje (94 g), kterého se použije v surovém stavu.

Tento produkt (94 g) se rozpustí v AcOEt (710 ml) a v prostředí dusíku se přidá 10% Pd/C (30,5 g). Suspenze se hydrogenuje 30 minut za tlaku 0,1 MPa. Směs se zfiltruje přes celit a organická fáze se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá surový 2-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on v podobě žlutého oleje. Tento produkt se rozpustí v AcOEt (518 ml) při teplotě místnosti a přidá se racemická kyselina kafrsulfonová (48,3 g). Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, pevná látka se odfiltruje, promyje se AcOEt (2x50 ml) a suší se 18 hodin ve vakuu, čímž se získá sůl 2-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on-10-kafrsulfonové kyseliny v podobě světle žluté pevné látky (68,5 g) o teplotě tání 167 až 169 °C.

NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm) 9,43 (bs,1H), 9,23 (bs,1H), 7,66 (dd,1H), 7,19 (m,2H), 4,97 (bd,1H), 3,6 (m,2H), 2,87 (m,3H), 2,66 (m,1H), 2,53 (m,2H), 2,37 (s+d,4H), 2,22 (m,1H), 1,93 (t,1H), 1,8 (m, 2H), 1,26 (m,2H), 1,03 (s,3H), 0,73 (s,3H).

Tento produkt (68,5 g) se suspenduje v AcOEt (480 ml) a míchá se s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (274 ml). Organická fáze se oddělí a promyje se s další vodou (274 ml). Organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá 2-(4-Fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on (31 g) v podobě žluto-oranžového oleje.

NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm) 7,49 (dd,1H), 7,00 (m,2H), 3,97 (bd,1H), 3,27 (m,1H), 2,82 (dt,1H), 2,72 (bm,1H), 2,47 (m,1H), 2,47 (m,1H), 2,40 (m,1H), 2,29 (s,3H), 2,25 (dt,1H) 2,18 (m,1H).

MS (ES/+): m/z =208[MH]⁺.

Meziprodukt 3

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid 2-(4-fluor-2-methyl-

fenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok trifosgenu (1,43 g) rozpuštěného v suchém DCM (10 ml) se přidá do roztoku meziproduktu 2 (2,5 g) a DIPEA (8,4 ml) v suchém DCM (20 ml) dříve ochlazeného na 0 °C v prostředí dusíku. Získaný roztok se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C, pak se přidá (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylaminhydrochlorid (5,63 g) a DIPEA (3,34 ml). Směs se míchá 14 hodin v prostředí dusíku při teplotě místnosti. Směs se vyjme do AcOEt (50 ml), promyje se studeným roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové (3x20 ml) a solankou (10 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/CH₃ 3:7), čímž se získá (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid 2-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pěny (3,85 g). IR (nujol, cm⁻¹): 1721 a 1641 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,90 (dt, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,63 až 3,49 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z=491[MH]⁺

Meziprodukt 4

[1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid
2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové
kyseliny (4a) a
[1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid
2-(S)-(4-Fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové
kyseliny (4b)

Způsob A

Roztok trifosgenu (147 mg) rozpuštěného v suchém DCM (5 ml) se přikape do roztoku meziproduktu 2 (250 mg) a DIPEA (860 μl)

v suchém DCM (15 ml) předem ochlazeného na teplotu 0 °C v prostředí dusíku. Po dvou hodinách se přidá [1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylaminhydrochlorid (503 mg) a DIPEA (320 µl) v suchém acetonitrilu (20 ml) a směs se udržuje 16 hodin na teplotě 70 °C. Přidá se další [1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylaminhydrochlorid (170 mg) a DIPEA (100 µl) a směs se míchá další čtyři hodiny při teplotě 70 °C. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, vyjme se do AcOEt (30 ml), promyje se studeným roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové (3x15 ml) a solankou (2x10 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (CH/AcOEt 8:2), čímž s získá

1. meziprodukt 4a (230 mg) v podobě bílé pěny,
2. meziprodukt 4b (231 mg) v podobě bílé pěny.

Meziprodukt 4a

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,98 (bs, 1H), 7,77 (bs, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,24 (t, 1H), 5,14 (q, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

Meziprodukt 4b

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,96 (bs, 1H), 7,75 (bs, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,93 (dt, 1H), 5,29 (q, 1H), 5,24 (t, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,54 (d, 3H).

Meziprodukt 4a

Způsob B

Nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (324 ml) se přidá do roztoku meziproduktu 9 (21,6 g) v AcOEt (324 ml) a výsledná směs se intensivně míchá 15 minut. Vodná vrstva se zpětně extrahuje dalším AcOEt (216 ml) a spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují ve vakuu, čímž se získá meziprodukt 8 v podobě žlutého oleje, který se zpracuje TEA (19

ml) a AcOEt (114 ml). Získaný roztok se přikape během 40 minut do roztoku trifosgenu (8 g) v AcOEt (64 ml) předem ochlazeného na teplotu 0 v prostředí dusíku za udržování teploty v rozmezí 0 až 8 °C. Po jednohodinovém míchání při teplotě 0 °C a udržování po dobu tří hodin na teplotě 20 °C se do reakční směsi přidá [1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl]ethylmethylaminhydrochlorid (29,7 g), AcOEt (190 ml) a TEA (38 ml) a směs se udržuje 16 hodin na teplotě zpětného toku. Roztok se promyje 10% roztokem hydroxidu sodného (180 ml), 1% roztokem kyseliny chlorovodíkové (4x150 ml), vodou (3x180 ml) a solankou (180 ml). Organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí vrstvou oxidu křemičitého (CH/AcOEt 9:1), čímž se získá [1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl]ethylmethylamid 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny (4a) (21,5 g) v podobě hnědého hustého oleje.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,97-7,77 (bs+bs, 3H), 7,24 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,14 (q, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

Meziprodukt 5

[1-(S)-3,5-bis-trifluormethylfenyl]ethylmethylamid
2-(S)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové
kyseliny (5a) a

[1-(S)-3,5-bis-trifluormethylfenyl]ethylmethylamid
2-(R)-(4-Fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové
kyseliny (5b)

Roztok trifosgenu (147 mg) v suchém DCM (5 ml) se přidá do roztoku meziproduktu 2 (250 mg) a DIPEA (860 µl) v suchém DCM (15 ml) předem ochlazeným na teplotu 0 °C v prostředí dusíku. Po dvou hodinách se přidá roztok [1-(S)-3,5-bis-tri-fluormethylfenyl]ethylmethylaminhydrochloridu (510 mg) a DIPEA (320 µl) v suchém acetonitrilu (20 ml) a směs se udržuje 16 hodin

na teplotě 70 °C. Přidá se další [1-(S)-3,5-bis-tri-fluormethylfenyl]ethylmethylaminhydrochlorid (170 mg) a DIPEA (105 µl) a směs se míchá další čtyři hodiny při teplotě 70 °C. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, vyjme se do AcOEt (30 ml), promyje se roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové (3x15 ml) a solankou (2x10 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (CH/AcOEt 8:2), čímž s získá

1. meziprodukt 5a (234 mg) v podobě bílé pěny,
2. meziprodukt 5b (244 mg) v podobě bílé pěny.

Meziprodukt 5a

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,97-7,77 (bs+bs, 3H), 7,24 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,14 (q, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

Meziprodukt 5b

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,98 (bs, 1H), 7,77 (bs, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,24 (t, 1H), 5,14 (q, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

Meziprodukt 6

(1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methylcyklohexylester
2-(S)-4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny (6a) a
(1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methylcyklohexylester
2-(R)-4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylové kyseliny (6b)

Roztok 2-brom-5-fluortoluenu (3,68 g) v suchém THF (10 ml) se přikape během 30 minut do směsi hořčíku (525 mg) a jódu (1 krystal) v suchém THF (5 ml), předem ohřáté na teplotu 70 °C v prostředí dusíku. Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 70

°C, načež se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Roztok (-)-mentylchlorformátu (3,53 ml) v suchém THF (15 ml) se přidá do roztoku 4-methoxypyridinu (1,52 ml) v suchém THF (35 ml) předem ochlazeném na teplotu -78 °C v prostředí dusíku. Po 15 minutách se přikape roztok obsahující 4-fluor-2-methylfenylbromid hořečnatý a směs se míchá jednu hodinu při teplotě -78 °C. Reakce s ukončí přidáním 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové (20 ml), nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se 30 minut při teplotě 23 °C. Po extrakci AcOEt (2x150 ml) se spojené organické extrakty se promyjí solankou (50 ml), vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (CH/THF/toluen 8:1:1), čímž se získá

1. meziprodukt 6a (3,44 g) v podobě žlutého oleje,
2. meziprodukt 6b (530 mg) v podobě bílé pevné látky.

Meziprodukt 6a

T.l.c.: CH/THF/toluen 7:2:1, R_f=0,59

IR (nujol, cm⁻¹): 1718 a 1675 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8,14 (d,1H), 7,02 (dd,1H), 6,95 (m,1H), 5,68 (d,1H), 5,34 (d,1H), 4,47 (m,1H), 3,26 (dd,1H), 2,30 (m,4H), 1,7 (m,4H), 1,33 (m,2H), 0,8 (m,11H).

Meziprodukt 6b

Teplota tání 117 až 120 °C

T.l.c.: CH/THF/toluen 7:2:1, R_f=0,56

IR (nujol, cm⁻¹): 1718 a 1669 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8,17 (d,1H), 7,04-6,94 (m,3H), 5,70 (d,1H), 5,35 (d,1H), 4,42 (m,1H), 3,26 (dd,1H), 2,30 (m,4H), 1,58-1,40 (m,3H), 1,2-0,7 (m,8H), 0,51-0,34 (bs,6H).

Meziprodukt 7

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on

Do roztoku meziproduktu 6b (170 mg) v MeOH se v prostředí dusíku přidá methoxid sodný (100 mg). Směs se udržuje dvě hodiny na teplotě zpětného toku a rozpouštědlo se odstraní ve

vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vodu (10 ml) a AcOEt (15 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje AcOEt (4x10 ml). Spojené organické extrakty se promyjí (10 ml) solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (145 mg v podobě světla žlutého oleje.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,71 (bd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,86 (dd, 1H), 4,77 (d, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,31 (m, 4H).

MS (ES/+): m/z =206[M+H]⁺.

Meziprodukt 8

1-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on

Do roztoku meziproduktu 7 (145 mg) v MeOH (8 ml) a THF (2 ml) se přidá palladium na uhlí (10%, 74 mg). Směs se nechá reagovat s vodíkem v tlakovém reaktoru (0,2 MPa) přes noc. Po profouknutí dusíkem se roztok zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 9:1), čímž se získá 1-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-4-on (26 mg) v podobě žlutého oleje.

Enantiomerní přebytek (90 až 95%) se zjistí chirální HPLC.

T.l.c. AcOEt/MeOH 9:1, R_f =0,2

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,49 (dd, 1H), 7,00 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H), 2,72 (bm, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (dt, 1H), 2,18 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z =208[MH]⁺.

$[\alpha]_D = +82,1$ (c =1,07, DMSO).

Meziprodukt 9

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on mandlová kyselina

Roztok L-(+)-mandlové kyseliny (22,6 g) v AcOEt (308 ml) se

přidá do roztoku meziproduktu 2 (31 g) v AcOEt (308 ml). Přidá se isopropanol (616 ml) a roztok se zkoncentruje ve vakuu za získání 274 ml. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se další studený isopropanol (96 ml). Hustá sraženina se míchá pět hodin při teplotě 0 °C v prostředí dusíku, zfiltruje se a promyje se studeným Et₂O (250 ml), čímž se získá 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-on mandlová kyselina v podobě bledě žluté pevné látky (20,3 g) o teplotě tání 82 až 85 °C.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,51 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,49-2,2 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

Chirální HPLC: HP 1100 HPLC systém: sloupec Chiralcel OD-H, 250 mm x 4,6 mm, mobilní fáze n-hexan/isopropanol 95:5 + 1 % diethylaminu, průtok 1,3 ml/min, detekce: 240/215 nm, retenční doba 12,07 minut.

Meziprodukt 10

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny

Způsob A

Roztok trifosgenu (17 mg) v suchém DCM (2 ml) se přidá do roztoku meziproduktu 8 (26 mg) a DIPEA (65 mg) v suchém DCM (3 ml) předem ochlazeném na 0 °C v prostředí dusíku. Po dvou hodinách se přidá acetonitril (10 ml) a teplota se zvýší na teplotu místnosti, načež se DCM odpaří při profukování dusíkem. Přidá se roztok 3,5-(bis-trifluormethylbenzyl)methylaminhydrochloridu (74 mg) a DIPEA (130 mg) v acetonitrilu (3 ml) a výsledná směs se míchá při teplotě 23 °C přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v AcOEt (10 ml) a promyje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (3x5 ml), 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a solankou (10 ml).

Organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (CH/AcOEt 1:1) za získání (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny (50 mg) v podobě bílé pevné látky.

Způsob B

Nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (348 ml) se přidá do roztoku meziprojektu 9 (23,2 g) v AcOEt (348 ml) a výsledná směs se míchá intenzivně 15 minut. Vodná vrstva se zpětně extrahuje dalším AcOEt (230 ml) a spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá meziprojekt 8 (12,31 g) v podobě žlutého oleje, který se zpracuje TEA (20,5 ml) a AcOEt (123 ml). Získaný roztok se přikape během 40 minut do roztoku trifosgenu (8 g) v AcOEt (61 ml) předběžně ochlazeného na teplotu 0 °C v prostředí dusíku, při udržování teploty 0 až 8 °C. Po dvouhodinovém míchání při teplotě 20 °C se přidá 3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylaminhydrochlorid (28,1 g), AcOEt (184 ml) a TEA (33 ml) a reakční směs se míchá dvě hodiny při teplotě 20 °C. Roztok se promyje 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3x 185 ml) a 1% roztokem kyseliny chlorovodíkové (3x185 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu, za získání surového produktu (38 g), který se čistí na vrstvě oxidu křemičitého (CH/AcOEt 9:1 až 1:1), čímž se získá (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny (24,7 g) v podobě bezbarvého oleje.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,90 (td, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). MS (ES/+): m/z=491[MH]⁺.

Meziprodukt 11

terc-Butylester 4-cyklopropanoylpiperazin-1-karboxylové kyseliny

Do směsi N-terc-butoxykarbonylpiperazinu (200 mg) a přebytku uhličitanu draselného v bezvodém DCM (10 ml) se přidá v prostředí dusíku cyklopropanoylchlorid (112 μ l). Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a anorganické látky se odfiltrují. Organická fáze se zředí Et₂O (20 ml) a promyje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (10 ml). Vodná fáze se alkalizuje 1N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát DCM. Spojené organické vrstvy se vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá terc-butylester 4-cyklopropanoylpiperazin-1-karboxylové kyseliny (210 mg) v podobě oleje.

T.l.c. AcOEt, R_f=0,45

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 3,64-3,28 (m, 8H), 1,94 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 0,7 (m, 4H).

MS (ES/+): m/z=255[M+H]⁺.

Meziprodukt 12

1-Cyklopropanoylpiperazin

Do roztoku meziproduktu 11 (210 mg) v bezvodém DCM (1 ml) se přidá TFA (965 μ l). Získaný roztok se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se zředí nasyceným roztokem uhličitanu draselného (10 ml) a extrahuje se AcOEt (2x20 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 1-cyklopropanoylpiperazin (110 mg) v podobě oleje.

T.l.c. AcOEt, R_f=0,14

IR(CDCl₃, cm⁻¹): 1626 (C=O).

NMR(CDCl₃): δ (ppm) 3,7 (bs, 1H), 3,63 (bd, 4H), 2,88 (bd, 4H), 1,72 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z=155[M+H]⁺.

Meziprodukt 13

terc-Butylester 4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny

Do směsi N-terc-butoxykarbonylpiperazinu (200 mg) a přebytku uhličitanu draselného v bezvodém DCM (10 ml) se v prostředí dusíku přidá isopropanoylchlorid (112 μ l). Výsledná směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a anorganické látky se odfiltrují. Organická fáze se zředí Et₂O (20 ml) a promyje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (10 ml). Vodná fáze se alkalizuje 1N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát DCM. Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu a zbytek se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt 100%), čímž se získá terc-butylester 4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny (133 mg) v podobě bílé pevné látky.

T.l.c. AcOEt, $R_f=0,58$

IR (nujol, cm^{-1}) 1703 a 1630 (C=O)

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 3,45-3,4 (m,4H), 3,3-3,26 (m,4H), 2,84 (m,1H), 1,4 (s,9H), 0,97 (d,6H).

MS (ES/+): $m/z=257$ [M+H]⁺.

Meziprodukt 14

1-(2-Methylpropanoyl)piperazin

Do roztoku meziproduktu 13 (133 mg) v bezvodém DCM (10 ml) se přidá TFA (900 μ l). Získaný roztok se míchá 3,5 hodin při teplotě místnosti a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se zředí nasyceným roztokem uhličitanu draselného (10 ml) a extrahuje se AcOEt (2x20 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá 1-(2-methylpropanoyl)piperazin (50 mg) v podobě oleje.

T.l.c. AcOEt, $R_f=0,12$

IR (CDCl₃, cm⁻¹) 1624 (C=O)

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 3,7 (bs,2H), 3,5 (bs,2H), 2,86 (m,4H), 2,78 (m,1H), 1,13 (d,6H).

MS (ES/+):m/z=157 [M+H]⁺.

Meziprodukt 15

terc-Butylester 4-(R)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-karboxylové kyseliny (15a)

terc-butylester 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-karboxylové kyseliny (15b)

Roztok meziproduktu 10 (400 mg) a N-terc-butoxykarbonyl-piperazinu (151,8 mg) v suchém 1,2-dichlorethanu (10 ml) se míchá 30 minut při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Přidá se triacetoxyborhydrid sodný (310 mg) a směs se míchá 24 hodin při teplotě 23 °C. Roztok se zředí AcOEt a promyje se vodou. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 9:1), čímž se získá

1. meziprodukt 15a (181 mg),
2. meziprodukt 15b (155 mg).

Meziprodukt 15a

T.l.c. AcOEt/MeOH 8:2 , R_f=0,35,

IR (nujol, cm⁻¹) 1703 a 1651 (C=O)

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,91 (s,1H), 7,65 (s,2H), 7,26 (dd,1H), 6,89 (dd,1H), 6,79 (bt,1H), 4,78 (dd,1H), 4,52 (d,1H), 4,37 (d,1H), 3,25 (m,6H), 3,09 (m,1H), 2,78 (m,3H), 2,37 (bs,4H), 2,22 (s,3H), 1,86 (m,1H), 1,78 (m,1H), 1,68 (m,2H), 1,35 (s,9H).

MS (ES/+):m/z=661 [MH]⁺.

Meziprodukt 15b

T.l.c. AcOEt/MeOH 8:2 , R_f=0,14,

IR (nujol, cm⁻¹) 1702 a 1654 (C=O)

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,90 (s,1H), 7,56 (s,2H), 7,18 (dd,1H), 6,85 (dd,1H), 6,73 (dt,1H), 4,59 (d,1H), 4,32 (d,1H), 4,1 (dd,1H), 3,41 (bm,1H), 3,21 (bs,4H), 2,87 (s,3H), 2,64 (t,1H), 2,5 (m,1H), 2,39 (bs,4H), 2,3 (s,3H), 1,82 (bs,1H), 1,73 (m, 1H), 1,56 (dq, 1H), 1,33 (s,9H), 1,33 (q, 1H).

MS (ES/+):m/z=661[MH]⁺.

Meziprodukt 16

1-(Benzyloxykarbonyl)-2-(4-fluorfenyl)-2,3-dihydro-4-pyridon

Roztok benzylchlorformátu (48,7 ml) v suchém THF (60 ml) se přidá do roztoku 4-methoxypyridinu (25 ml) v suchém THF (900 ml) předem ochlazeném na teplotu -23 °C v prostředí dusíku. Směs se míchá 50 minut při teplotě -23 °C a přidá se p-fluorfenylmagnesiumbromid (1M v THF, 48,7 ml). Získaný roztok se míchá jednu hodinu při teplotě -20 °C, načež se ohřeje na teplotu 20 °C a přidá se 10% roztok kyseliny chlorovodíkové (560 ml). Vodná vrstva se extrahuje AcOEt (1000 ml). Organický extrakt se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (600 ml) a solankou (600 ml), načež se částečně zkoncentruje ve vakuu. Během jedné hodiny se při teplotě 20 °C přikape CH₂Cl₂ (200 ml) a výsledná směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti, pak 1,5 hodiny při teplotě 0 °C. Získaná pevná látka se odfiltruje, čímž se získá 1-(benzyloxykarbonyl)-2-(4-fluorfenyl)-2,3-dihydro-4-pyridon v podobě bílé pevné látky (51,6 g).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8,05 (d,1H), 7,4-7,3 (m,5H), 7,24 (dd, 2H), 7,15 (t,1H), 5,73 (d,1H), 5,29 (d,1H), 5,24 (dd,2H), 3,25 (dd,1H), 2,62 (d,1H), 2,26 (s,3H).

MS (EL/+):m/z=325 [M]⁺.

Meziprodukt 17

1-(Benzyloxykarbonyl)-2-(4-fluorfenyl)piperidin-4-on

Během 80 minut se přikape L-selectrid (1M roztok v THF, 62 ml) do roztoku meziproduktu 16 (20 g) v suchém THF (300 ml), předem ochlazeném na teplotu -72°C v prostředí dusíku. Po 45 minutách se roztok nechá ohřát na teplotu -30°C a přikape se roztok hydrogenuhličitanu sodného (280 ml). Roztok se extrahuje AcOEt (3x280 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (80 ml) a solankou (160 ml). Organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá 1-(benzyloxykarbonyl)-2-(4-fluorfenyl)piperidin-4-on v podobě světle žlutého oleje (27 g).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,26 (m, 7H), 7,17 (t, 2H), 5,53 (bt, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,01-2,84 (2dd, 2H), 2,54-2,3 (m, 2H).

Meziprodukt 18

2-(4-Fluorfenyl)piperidin-4-on

Meziprodukt 17 (94 g) se rozpustí v AcOEt (300 ml) a přidá se v prostředí dusíku 10% Pd/C (6,8 g). Suspenze se hydrogenuje tři hodiny za tlaku 0,1 MPa. Směs se zfiltruje přes celit a organická fáze se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá surový 2-(4-fluorfenyl)piperidin-4-on (10 g). Část produktu (9 g) se čistí bleskovou chromatografií (CH/AcOEt 7:3 až AcOEt 100%), čímž se získá 2-(4-fluorfenyl)piperidin-4-on v podobě žlutého oleje (5 g).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,43 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,87 (bs, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,19 (m, 1H).

Meziprodukt 19

2-(4-Fluorfenyl)piperidin-4-on, L-(+)-mandelát

Do roztoku meziproduktu 18 (3,3 g) v acetonu (50 ml) se při teplotě místnosti přidá L-(+)-mandlová kyselina (2,6 g). Směs se míchá tři hodiny při teplotě místnosti a 30 minut při teplotě 0 °C, pevná látka se odfiltruje, čímž se získá 2-(4-fluorfenyl)piperidin-4-on, L-(+)-mandelát v podobě bílé pevné látky (4,4 g) o teplotě tání 123 až 124 °C.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,39 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,11 (t, 2H), 4,86 (s, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,3-2,78 (m, 2H), 2,6-2,35 (m, 2H), 2,3-2,15 (m, 2H).

Meziprodukty 20a a 20b

[1-(R)-3,5-bis-Trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid 2-(R)-(4-fluorfenyl)-4-oxo-piperidin-1-karboxylové kyseliny (20a)
[1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid 2-(S)-(4-fluorfenyl)-4-oxo-piperidin-1-karboxylové kyseliny (20b)

Meziprodukt 19 (600 mg) se zpracuje nasyceným roztokem uhličitanu draselného (60 ml) a extrahuje se AcOEt (3x30 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 2-(4-fluorfenyl)piperidin-4-on (267 mg). Roztok trifosgenu (205 mg) se rozpustí v suchém DCM (2 ml) a přikape se do roztoku 2-(4-fluorfenyl)piperidin-4-onu (267 mg) a TEA (800 μ l) v suchém DCM (9 ml) předem ochlazeném na teplotu 0 °C v prostředí dusíku. Směs se míchá tři hodiny při teplotě 0 °C a během té doby se přidává další TEA (800 μ l) a trifosgen (205 mg) až do úplného vymizení výchozího produktu. Přidá se [1-(R)-3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylaminhydrochlorid (560 mg) a DIPEA (1 ml) v suchém acetonitrilu (15 ml) a směs se udržuje 16 hodin na teplotě 70 °C. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, vyjme se do AcOEt (30 ml),

promyje se studeným roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové (3x15 ml) a solanky (3x20 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu na zbytek, který se čistí bleskovou chromatografií (CH/AcOEt 7:3), čímž se získá

3. meziprodukt 20a (140 mg) v podobě žlutého oleje

4. meziprodukt 20b (195 mg) v podobě žlutého oleje.

Meziprodukt 20a

T.l.c. CH/AcOEt 1:1 , R_f=0,65,

IR (film, cm⁻¹) 1719 a 1636 (C=O)

NMR (d₆-DMSO):δ (ppm) 8,0 (s,1H), 7,87 (s,2H), 7,3 (dd,2H), 7,11 (t,2H), 5,19 (m,2H), 3,68 (m,1H), 3,36 (m,1H), 2,8 (m,2H), 2,66 (s,3H), 2,58 (m,1H), 2,3 (m, 1H), 1,59 (d, 3H).

MS (ES(+):m/z=491[M+H]⁺.

Meziprodukt 20b

T.l.c. CH/AcOEt 1:1 , R_f=0,49.

IR (film, cm⁻¹) 1721 a 1639 (C=O)

NMR (d₆-DMSO):δ (ppm) 7,97 (s,1H), 7,82 (s,2H), 7,29 (dd,2H), 7,1 (dd,1H), 5,21 (q,1H), 5,11 (t,1H), 3,6 (m,1H), 3,46 (m,1H), 2,85-2,7 (2dd,2H), 2,76 (s,3H), 2,56 (m,1H), 2,39 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).

MS (ES(+):m/z=491[M+H]⁺.

Příklad 1

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid
4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)
piperidin-1-karboxylové kyseliny (1a)

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid
4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)
piperidin-1-karboxylové kyseliny (1b)

Roztok meziproduktu 4a (120 mg), 1-acetylpiperazinu (29,8 mg) a natriumtriacetoxyborhydridu (126 mg) v suchém 1,2-

-dichlorethanu (5 ml) se míchá 24 hodin při teplotě 23 °C v prostředí dusíku. Roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitánu sodného (15 ml) a solankou (10 ml). Organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 7:3), čímž se získá

1. [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid
4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)
piperidin-1-karboxylové kyseliny (40 mg) T.l.c. AcOEt/MeOH 6:4
Rf=0,37.

2. [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid
4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)
piperidin-1-karboxylové kyseliny (30 mg) T.l.c. AcOEt/MeOH 6:4
Rf=0,36).

Příklad 2

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid 4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok podle příkladu 1a (40,0 mg) v suchém Et₂O (5 ml) se zpracuje kyselinu chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 1 ml). Výsledný roztok se míchá 30 minut při teplotě 23 °C, zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid 4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pevné látky (41,2) mg).

IR (nujol, cm⁻¹) 3416 (NH⁺), 1652 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10,35 (bs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,93 (dt, 1H), 5,25 (bm, 1H), 5,06 (q, 1H), 4,44 (bm, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70-3,45 (m, 4H), 3,20-2,90 (2m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,90-1,75 (2m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=617[MH-HCl]⁺.

Příklad 3

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid
4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok podle příkladu 1b (30,0 mg) v suchém Et₂O (5 ml) se zpracuje kyselinu chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 1 ml). Výsledná směs se míchá 15 minut při teplotě 23 °C, zfiltruje se, filtrát se zpracuje dalším, suchým Et₂O (2 ml), čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid-hydrochlorid 4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bělavé pevné látky (26,5) mg).

IR (nujol, cm⁻¹) 3383 (NH⁺), 1650 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 11,77 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,82 (dt, 1H), 5,3 (q, 1H), 4,4 (bd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,96-3,42 (m, 5H), 3,10-2,70 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 1,73-1,24 (m, 3H), 1,45 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=617[MH-HCl]⁺.

Příklad 4

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidmethansulfonát
4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok meziprojektu 4a (7,7 g) v acetonitrilu (177 ml) se se přidá do roztoku 1-acetylpiperazinu (3,9 g) v acetonitrilu (17,7 ml) a přidá se natriumtriacetoxyborhydrid (6,4 g) v prostředí dusíku. Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a reakce se ukončí přidáním nasyceného roztoku hyd-

roguhličitánu sodného (23,1 ml) a vody (61,6 ml). Výsledná směs se zkoncentruje ve vakuu a do zbytku se vnese AcOEt (208 ml); vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje zpět AcOEt (2x77ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (2x 118 ml), vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá surová směs syn a anti diastereomerů (přibližně 1:1) v podobě bílé pěny (9,5 g). Roztok tohoto meziproductu v THF (85,4 ml) se přidá do roztoku methasulfonové kyseliny (0,890 ml) v THF (6,1 ml) při teplotě místnosti. Po usazení se začne srážet žádaného syn diastereomer. Výsledná suspenze se míchá 3 hodiny při teplotě 0 °C a zfiltruje se v prostředí dusíku. Výsledný filtrační koláč se promyje studeným THF (15,4 ml) a suší se 48 hodin ve vakuu při teplotě +20 °C, čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methanidmethansulfonát 4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (4,46 g) v podobě bílé pevné látky. NMR (d₆-DMSO):δ (ppm) 9,52 (bs,1H), 7,99 (bs,1H), 7,68 (bs, 2H), 7,23 (m,1H), 6,95 (dd,1H), 6,82 (m,1H), 5,31 (q,1H), 4,45 (bd,1H), 4,20 (dd,1H), 3,99 (bd,1H), 3,65-3,25 (bm,5H), 3,17 (m,1H), 2,96 (m,1H), 2,88-2,79 (m+m,2H), 2,73 (s,3H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s,3H), 2,13-2,09 (bd+bd,2H), 2,01 (s,3H), 1,89-1,73 (m+m,2H), 1,46 (d 3H).

Teplota tání 243,0 °C

Sloučenina se izoluje v krystalické formě.

Příklad 5

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methanidmethylsulfát
4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny

Do roztoku podle příkladu 1b (0,65 g) v THF (6,5 ml) se při teplotě 23 °C v prostředí dusíku přidá 96% kyselina sírová (0,06 ml). Suspenze se míchá 15 hodin při teplotě 23 °C, ochladí se na teplotu 4 °C, míchá se čtyři hodiny a nechá se o-

hřát na teplotu místnosti. Pevná látka se odfiltruje, suší se 18 hodin při teplotě 23 °C, čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidsulfát 4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (0,681 g).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9,58 (bs, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,68 (bs, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,31 (q, 1H), 4,45 (bd, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,98 (bm, 1H), 3,65-3,30 (bm, 5H), 3,20-2,70 (bm, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (bd, 1H), 2,08 (bd, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,46 (d, 3H).

Teplota tání 237,4 °C

Sloučenina se izoluje v krystalické formě.

Příklad 6

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid-p-toluensulfonát

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Do roztoku podle příkladu 1b (0,65 g) v THF (6,5 ml) se při teplotě 23 °C přidá v prostředí dusíku monohydrát paratoluensulfonové kyseliny (0,20 g). Za míchání při teplotě 23 °C se během 24 hodin přidá do suspenze isooktan (10 ml). Pevná látka se odfiltruje a suší se 18 hodin při teplotě 23 °C, čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid-p-toluensulfonát 4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (0,567 g).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9,53 (bs, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,68 (bs, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,22 (bm, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,30 (q, 1H), 4,45 (bd, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,99 (bm, 5H), 3,65-3,05 (m, 3H), 3,05-2,70 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,46 (d, 3H).

Příklady 7

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamidhydrochlorid
4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny [7a]

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamidhydrochlorid
4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny [7b]

Roztok meziprojektu 10 (86,7 mg), 1-acetylpiperazinu (22 mg) a natriumtriacetoxiborhydridu (67 mg) v suchém 1,2-dichlorethanu (5 ml) se míchá 24 hodin při teplotě 23 °C v prostředí dusíku. Roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (15 ml) a solankou (10 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu na zbytek, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 7:3), čímž se získá

1. (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamidhydrochlorid
4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny (34,6 mg, produkt 1).

2. (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamidhydrochlorid
4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(S)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny (19 mg), produkt 2).

Příklad 7a

Roztok produktu 1) (33 mg) v suchém Et₂O (2 ml) se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O -0,5 ml). Výsledný roztok se míchá 30 minut při teplotě 23 °C. Roztok se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)-methylamidhydrochlorid 4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pěny (30 mg).

IR (nujol, cm⁻¹) 3395 (NH⁺), 1632 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10,35 (bs, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,8 (bs, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,57 (d,

1H), 4,41 (d,1H), 4,45 (bm,1H), 3,99 (bm,1H), 3,8-3,4 (bm,6H), 3,2-2,8 (m,4H), 2,73 (s,3H), 2,34 (2H), 2,23 (s,3H), 2,03 (s,3H), 2,17 (1H), 1,69 (m,1H).

MS (ES/+): m/z=603 [MH-HCl]⁺.

Příklad 7b

Roztok produktu 2) (19 mg) v suchém Et₂O (5 ml) se zpracovává kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 1 ml). Výsledná směs se míchá 15 minut při teplotě 23 °C, pak se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamidhydrochlorid 4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bílé pěny (14 mg).

IR (nujol, cm⁻¹) 3387 (NH⁺), 1652 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 11,77 (bs,1H), 7,94 (s,1H), 7,58 (s,2H), 7,24 (t,1H), 6,93 (dd,1H), 6,81 (m,1H), 4,62 (d,1H), 4,4 (dd,1H), 4,35 (d,1H), 4,19 (dd,1H), 3,8-3,4 (m,4H), 3,2-2,7 (m,4H), 3,9-1,25 (m,6H), 2,92 (s,3H), 2,35 (s,3H), 2,00 (s,3H).

MS (ES/+): m/z=603 [MH-HCl]⁺, 625 [M-HCl+Na]⁺.

Příklad 8

[1-[R]-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidhydrochlorid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok meziproduktu 4a (100 mg), N-methylpiperazinu (22 µl) a natriumtriacetoxyborhydridu (64 mg) v suchém 1,2-dichlormethanu (5 ml) se míchá šest hodin při teplotě 26 °C v prostředí dusíku. Roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (10 ml) a solankou (10 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH od 95:5 do 8:2),

čímž se získá [1-[R]-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methy-
lamid [2-(R)-(4 fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-4-methyl-1-pi-
peraziny]piperidin-1-karboxylové kyseliny (57 mg) T.l.c.
(ACDetO/MeOH 8:2, R_f=0,2), který se rozpustí v suchém Et₂O (5
ml) a zpracuje se kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 2 ml)
a výsledný roztok se míchá 5 hodin při teplotě 23 °C. Roztok
se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá pevná látka, která se
trituruje v Et₂O (2 ml), čímž se získá [1-[R]-(3,5-bis-tri-
fluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid 2-(R)-(4-fluor -
-2-methylfenyl)-4-(R,S)-4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-
karboxylové kyseliny (35,4 mg) v podobě bílé pevné látky.

IR (nujol, cm⁻¹) 3405 (NH₂⁺), 1639 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,95 (s, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,67 (s, 2H),
7,26 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,82
(m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,32 (q, 1H), 5,16 (q, 1H), 4,84 (m, 1H),
4,12 (dd, 1H), 3,5-3,0 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,32
(s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,5-1,5 (m,
12H), 1,50 (d, 3H), 1,45 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=589 [MH-HCl]⁺.

Příklad 9

[1-[R]-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydro-
chlorid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(S)-piperazin-1-ylpiperidin-
1-karboxylové kyseliny

Roztok meziprojektu 4a (160 mg), N-terc-butoxykarbonylpi-
perazinu (60 mg) a natriumtriacetoxiborhydridu (100 mg) v su-
chém 1,2-dichlorethanu (12 ml) se míchá 24 hodin při teplotě
23 °C v prostředí dusíku. Roztok se promyje 5% roztokem hydro-
genuhličitánu sodného (20 ml) a solankou (20 ml). Organická
vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku,
který se čistí bleskovou chromatografií (CH/AcOEt od 1:1 do
3:7), čímž se získá

1. [1-[R]-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid
2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R)-4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-ylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (74 mg)
T.l.c. CH/AcOEt 1:1, R_f=0,35, produkt 1).
2. [1-[R]-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid
2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(S)-4-terc-butoxykarbonylpiperazin-1-ylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (48 mg)
T.l.c.: CH/AcOEt 1:1, R_f=0,19, produkt 2).

Při teplotě 0 °C se přikape trifluoroctová kyselina (1 ml) do roztoku produktu 2 (48 mg) v suchém DCM (3 ml). Získaný roztok se míchá jednu hodinu při téže teplotě a jednu hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a produkt se rozpustí v AcOEt (5 ml). Výsledný roztok se promyje nasyceným roztokem uhličitanu draselného a vysuší se. Po zkoncentrování ve vakuu se surový [1-[R]-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(S)-piperazin-1-yl-piperidin-1-karboxylové kyseliny (18 mg) rozpustí v suchém Et₂O (1 ml) a zpracuje se kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 220 µl) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, zfiltruje se a trituruje se s n-pentanem, čímž se získá [1-[R]-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(S)-piperazin-1-ylpiperidin-1-karboxylové kyseliny (15 mg) v podobě bělavé pevné látky.

IR (nujol, cm⁻¹) 1653 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,4 (bm, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (bd, 1H), 1,77 (bd, 1H), 1,6 (dq, 1H), 1,34 (q, 1H).

MS (ES/+): m/z=561 [MH-HCl]⁺.

Příklad 10

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methyamididihydrochlorid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok meziprodktu 10 (120 mg) a N-methylpiperazinu (41 μ l) v suchém 1,2-dichlorethanu (2 ml) a v acetonitrilu (2 ml) se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Přidá se natriumtriacetoxymorhydrid (78 mg) a výsledná směs se míchá 18 hodin při teplotě 23 °C. Roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (10 ml) a extrahuje se DCM (2x10 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (10 ml), vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu na zbytek, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 1:1), čímž se získá (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (115 mg) T.l.c: AcOEt/MeOH 1:1, R_f = 0,09), který se rozpustí v suchém Et₂O (5 ml), načež se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 0,5 ml) a výsledná směs se míchá 5 minut při teplotě 23 °C. Směs se zkoncentruje ve vakuu za získání pevné látky, která se trituruje v Et₂O (2 ml), čímž se získá (3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylamid-dihydrochlorid 2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-(4-methylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bělavé pevné látky o teplotě tání 208 až 209 °C.

IR (nujol, cm⁻¹) 3384 (NH⁺), 1645 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,9 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,95-6,82 (m, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,7-1,0 (m, 17H).

MS (ES/+): m/z = 575 [M+H-2HCl]⁺.

Příklad 11

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamid
4-(R)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (11a)

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid
4-(S)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (11b)

Roztok meziproduktu 4a (100 mg) a meziproduktu 12 (31 mg) v suchém 1,2-dichlorethanu (5 ml) a v acetonitrilu (1 ml) se míchá 30 minut při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Přidá se natriumtriacetoxymorhydrid (42 mg) a výsledná směs se míchá 24 hodin při teplotě 23 °C. Roztok se zředí AcOEt a promyje se vodou. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 9:1), čímž se získá:

produkt 11a (2 mg) T.l.c: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0,33,

produkt 11b (7 mg) T.l.c: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0,16.

Příklad 12

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid
4-(S)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok podle příkladu 11b (7 mg) v suchém Et₂O (5 ml) se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 40 µl). Směs se míchá 15 minut při teplotě 23 °C, zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid 4-(S)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bělavé pevné látky (7,2 mg).

IR (nujol, cm⁻¹) 3395 (NH⁺), 1644 (C=O).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10,13 (bs, 1H), 8,0 (bs, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,31 (bq, 1H), 4,44 (bm, 2H), 4,2 (bd, 1H), 3,7-2,9 (bm, 5H), 2,8 (t, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,0-1,5 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 0,87 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z=643[MH-HCl]⁺.

Příklad 13

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(R)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (13a)

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(S)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (13b)

Roztok meziprojektu 4a (100 mg) a meziprojektu 14 (30 mg) v suchém 1,2-dichlorethanu (5 ml) se míchá 30 minut při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Přidá se natriumtriacetoxymorhydrid (42 mg) a výsledná směs se míchá 24 hodin při teplotě 23 °C. Roztok se zředí AcOEt a promyje se vodou. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 9:1 až 8:2), čímž se získá

produkt 13a (15,0 mg) T.l.c: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0,33,

produkt 13b (27,5 mg) T.l.c: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0,25.

Příklad 14

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid

4-(S)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok podle příkladu 13b (27,5 mg) v suchém Et₂O (1 ml) se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 60 µl). Směs se míchá 15 minut při teplotě 23 °C, zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se trituruje s pentanem, čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamidhydrochlorid 4-(S)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bělavé pevné látky (25,8 mg).

IR (nujol, cm^{-1}) 3395 (NH^+), 1641 ($\text{C}=\text{O}$).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10,37 (bs, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,83 (bt, 1H), 5,31 (bq, 1H), 4,46 (bm, 1H), 4,18 (bd, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 5H), 3,1-2,7 (m, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,89 (bq, 1H), 1,73 (q, 1H), 1,46 (d, 3H), 0,98 (bs, 6H).

Příklad 15

Dimethylamidhydrochlorid

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

Do roztoku příkladu 17 (50 mg) v bezvodém DCM (2 ml) se v prostředí dusíku přidá TEA (74,6 μl) a trifosgen (13,2 mg). Získaný roztok se míchá dvě hodiny při teplotě 23°C , přidá se DUPEA (31,9 μl) a dimethylamin (2M roztok v THF, 49 μl) a směs se míchá 18 hodin při teplotě 23°C , směs se vlije do 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a extrahuje se AcOEt (2x20 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá dimethylamid 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-karboxylové kyseliny (60 mg). Roztok této sloučeniny (60 mg) v suchém Et₂O (1 ml) se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O - 100 μl). Směs se míchá 15 minut při teplotě 23°C a zkocentruje se ve vakuu. Zbytek se trituruje s petroleem, čímž se získá dimethylamidhydrochlorid 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-karboxylové kyseliny v podobě bělavé pevné látky (52 mg).

IR (nujol, cm^{-1}) 3382 (NH^+), 1652 ($\text{C}=\text{O}$).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10,34 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,2 (dd, 1H), 3,6-3,4 (m, 5H), 3,4-3,1 (m, 5H), 2,93 (s,

3H), 2,75 (s, 6H), 2,7 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,9-1,65 (m, 2H).

MS (ES/+): m/z = 632 [MH-HCl]⁺.

Příklad 16

Methylamidhydrochlorid

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]-1-karboxylové kyseliny

Do roztoku podle příkladu 17 (50 mg) v bezvodém DCM (2 ml) se v prostředí dusíku přidá TEA (74,6 μ l) a trifosgen (13,2 mg). Roztok se míchá dvě hodiny při teplotě 23 °C, přidá se DIPEA (31,9 μ l) a methylanin (2M roztok v THF-49 μ l). Směs se míchá 18 hodin při teplotě 23 °C, vlije se do 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a extrahuje se AcOEt (2x20 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá methylamid 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]-1-karboxylové kyseliny (65,3 mg). Roztok sloučeniny (60 mg) v suchém Et₂O (1 ml) se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O-100 μ l). Výsledná směs se míchá 15 minut při teplotě 23 °C a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se trituruje s petroleem, čímž se získá methylamidhydrochlorid 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]-1-karboxylové kyseliny v podobě bělavé pevné látky (55 mg).

IR (nujol, cm^{-1}) 3351 (NH⁺), 1652 (C=O).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 10,35 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,68 (bs, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 5H), 3,1-2,9 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z = 618 [MH-HCl]⁺.

Příklad 17

4-(S)-[1-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin

Do roztoku meziproduktu 15b (155 mg) v bezvodém DCM (5 ml) se přidá TEA (1 ml). Získaný roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se zředí nasyceným roztokem uhličitanu draselného (10 ml) a extrahuje se DCM (2x20 ml) a AcOEt (20 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin (104 mg) v podobě oleje.

(T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2 R_f =0,12.

IR (nujol, cm^{-1}) 1653 (C=O).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,77 (dt, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,44 (dt, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,4 (bm, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (bd, 1H), 1,77 (bd, 1H), 1,6 (dq, 1H), 1,34 (q, 1H).

MS (ES/+): m/z =561[MH]⁺.

Příklad 18

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny (18a)

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (18b)

Roztok meziproduktu 20a (140 mg), 1-acetylpiperazinu (73 mg) a natriumtriacetoxyborhydridu (121 mg) v suchém acetonitrilu (8 ml) se míchá 24 hodin při teplotě 23 °C v prostředí

dusíku. Přidá se další natriumtriacetoxyborhydrid (60 mg) a roztok se míchá další jednu hodinu. Roztok se zředí AcOEt (20 ml) a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (15 ml) a solankou (10 ml). Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu za získání zbytku, který se čistí bleskovou chromatografií (AcOEt/MeOH 9:1 až 8:2), čímž se získá:

produkt 18a (4 mg) T.l.c: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0,48

produkt 18b (20 mg) T.l.c: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0,40.

Příklad 19

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidhydrochlorid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok 18b (20 mg) v suchém Et₂O (1 ml) se při teplotě -8 °C zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1M v Et₂O-0,5 ml). Směs se míchá 10 minut při teplotě 0 °C a zfiltruje se. Filtrát se trituruje se suchým pentanem (2x2 ml), čímž se získá [1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidhydrochlorid 4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny v podobě bělavé pevné látky (14,7 mg).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 10,15 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 5,28 (q, 1H), 4,4 (bd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,8-3,4 (m, 5H), 3,8-2,8 (m, 4H), 3,1-2,7 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,2-1,8 (m, 4H), 1,47 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z=603[MH+HCl]⁺.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky.

A. Kapsle/tablety

účinná látka	20,0 mg
škrob 1500	2,5 mg
mikrokrystalická celulóza	200,0 mg

natriumcroscarmellóza	6,0 mg
stearát hořečnatý	1,5 mg

Účinná látka se smísí s excipienty. Směsi se může použít k plnění želatinových kapslí nebo se lisuje do tvaru tablet vhodnými razidly. Tablety se mohou povlékat běžným způsobem a obvyklými povlaky.

B. Tablety

účinná látka	20,0 mg
laktóza	200,0 mg
mikrokrystalická celulóza	70,0 mg
povidon	25,0 mg
natriumkroscarmellóza	6,0 mg
stearát hořečnatý	1,5 mg

Účinná látka se smísí s laktózou, s mikrokrystalickou celulózou a s částí natriumkroscarmellózy. Směs se granuluje s povidonem po dispergování ve vhodném rozpouštědle (například ve vodě). Po vyušení a rozmělnění se granule smísí se zbývajícími excipienty. Směs se může lisovat vhodnými razidly a mohou a tablety se mohou povlékat běžným způsobem a obvyklými povlaky.

C) Bolus

účinná látka	2,0-60,0 mg/ml
fosforečnan sodný	1,0-50,0 mg/ml
voda pro injektování	do 1 ml

Formulace se plní do skleněných ampulí nebo lékovek a do injekčních stříkaček s kaučukovou zátkou a plastovým nebo kovovým pláštěm (pouze lékovky).

D) Infuse

účinná látka	2-60 mg/ml
infusní roztok (0,9%chlorid sodný nebo 5% dextróza)	do 100 ml

Formulace s plní do skleněných fiol nebo do plastových sáčků.

Testy účinnosti

Afinita sloučeniny podle vynálezu k receptoru NK₁ se zjišťuje způsobem vazební aktivity receptoru NK₁ měřením in vitro schopnosti sloučeniny vytěsnit [3H]-substanci P (SP) z rekombinantních lidských receptorů NK₁ expresovaných buněčnými membránami vaječníku čínského křečka (CHO). Hodnoty afinity se vyjadřují jako záporný logaritmus inhibiční konstanty (K_i) nebo vytěsňovacími ligandy (pK_i).

Získané hodnoty pK_i jako průměr alespoň dvou stanovení s reprezentativními sloučeninami podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce:

Příklad	pK _i
2	9,36
3	10,29
7a	9,15
7b	10,13
8	9,68
9	9,93
10	9,94
12	9,91
14	10,00
15	10,34
16	10,36
19	9,38

Schopnost sloučenin podle vynálezu penetrovat centrální nervový systém a vázat se na receptor NK₁ se může zjitit za použití modelu "gerbil" poklepávání nohou "foot tapping", který popsal Rupniak & Williams (Eur. Jour. of Pharmacol., 1994).

Sloučenina se podá orálně a po 4 hodinách se infusí zavede agonist NK₁ (například delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹,Me-Leu¹⁰]-sub-

stance P (7-11)) (3 pmol v 5 μ l icv) přímo do mozkových dutin živočichů. Trvání poklepávání zadní části nohy (hind foot tapping) navozené agonistem NK₁ (například delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹,Me-Leu¹⁰]-substance P (7-11)) se průběžně zaznamenává stopkami po dobu tří minut. Dávka testované sloučeniny, potřebná k inhibici 50 % poklepávání navozeného agonistem NK₁ (například (delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹,Me-Leu¹⁰]-substancí P (7-11)), vyjádřená jako mg/kg, se označuje jako hodnota ED₅₀. Alternativně se může sloučenina podávat subkutánně nebo intra-peritoneálně.

Získané reprezentativní výsledky pro sloučeniny podle vynálezu při orálním podání jsou uvedeny v následující tabulce.

Číslo příkladu	ED ₅₀ (mg/kg)
3	0,05
7b	0,19
12	0,27

Příklady číslo 47, 49 a 52 podle světového patentového spisu WO 97/16440 nevykázaly podle modelu "gebril" poklepávání nohou schopnost do 1 mg/kg penetrace centrálním nervovým systémem při orálním podání 4 hodiny před podáním agonistu NK₁ (například (delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹,Me-Leu¹⁰]substance P (7-11)) (3 pmol v 5 μ l icv.)).

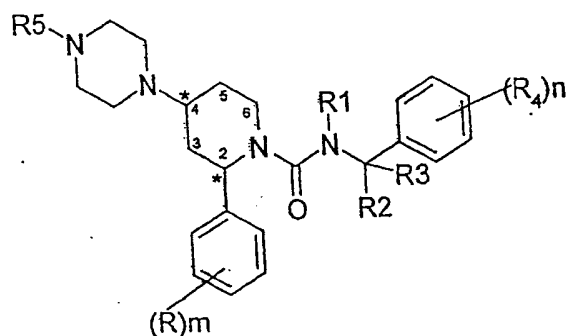
Nebyly pozorovány žádné neočekávané jevy, když byly sloučeniny podle vynálezu podávány gerbilům při farmaceuticky aktivních dávkách.

Průmyslová využitelnost

Derivát piperidinu vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování stavů zprostředkovaných tachykininy, včetně substancí P a jiných neurokininů.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát piperidinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R atom halogenu nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R¹ skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁴ skupinu trifluormethylovou,

R⁵ atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo C(O)R⁶,

R⁶ skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 7 atomy uhlíku, NH(alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku) nebo N(alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku)₂,

m nulu nebo celé číslo 1 až 3,

n celé číslo 1 až 3,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

2. Derivát piperidinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde atom uhlíku v poloze 2 piperidinového cyklu je v β -konfiguraci.

3. Derivát piperidinu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde znamená m 1 nebo 2 a R na sobě nezávisle atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 2 a/nebo 4 fenylového cyklu.

4. Derivát piperidinu podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená n 2 a skupiny R^4 jsou v poloze 3 a 5 fenylového cyklu.

5. Derivát piperidinu podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kde znamená R na sobě nezávisle atom halogenu nebo skupinu methylovou v poloze 2 a/nebo 4, skupina R^4 je v poloze 3 a 5, R^1 znamená skupinu methylovou a R^2 a R^3 na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu methylovou a R^5 skupinu methylovou, isopropylovou nebo $C(O)$ cyklopropylovou, $C(O)CH_3$, $C(O)NHCH_3$ nebo $C(O)N(CH_3)_2$ a m 1 nebo 2 a n 2.

6. Derivát piperidinu podle nároku 1 ze souboru zahrnujícího
[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methyamid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methyamid

4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-
piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-(4-methylpiperazin-1-

-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(S)-piperazin-1-ylpiperidin-1-karboxylové kyseliny;

(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methyamid

2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)-4-(R,S)-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(S)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(R)-(4-cyklopropanoylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(S)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(R)-[4-(2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

dimethyamid

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-karboxylové kyseliny;

methyamid

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]-1-karboxylové kyseliny;

4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)methylkarbamoyl]-2-(R)-(4-fluor-2-methylfenyl)piperidin-4-yl]piperazin;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methyamid

4-(R)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluorfenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

7. Derivát piperidinu podle nároku 1, kterým je
[1-(R)-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)ethyl]methylamidmethansul-
fonát 4-(S)-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-(R)-(4-fluor-2-methyl-
fenyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny.

8. Derivát piperidinu podle nároku 1 až 7 pro použití v te-
rapii.

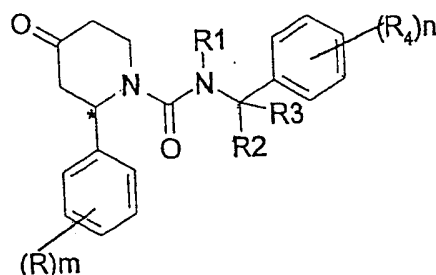
9. Použití derivátu piperidinu podle nároku 1 až 7 pro
přípravu léčiva pro použití k ošetřování stavů zprostředková-
vaných tachykininy, včetně substancí P a jiných neurokininů.

10. Použití derivátu piperidinu podle nároku 1 až 7 pro
použití při ošetřování stavů zprostředkovávaných tachykininy,
včetně substancí P a jiných neurokininů.

11. Farmaceutický roztředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že obsahuje derivát piperidinu podle nároku 1 až 7 ve
směsi s jedním nebo s několika farmaceuticky přijatelnými
nosiči nebo excipienty.

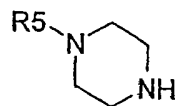
12. Způsob ošetřování savců včetně lidí zvláště ošetřování
stavů zprostředkovávaných tachykininy, včetně substancí P a
jiných neurokininů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že
se jim podává účinné množství derivátu piperidinu podle nároku
1 až 7.

13. Způsob přípravy derivátů piperidinu podle nároku 1 až 7,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechává reagovat
sloučenina obecného vzorce II



(II)

s piperazinem obecného vzorce III



(III)

v přítomnosti vhodného kovového redukčního činidla a

- i) sloučenina obecného vzorce I se izoluje popřípadě ve formě soli nebo solvátu,
- ii) sloučenina obecného vzorce I nebo její derivát se dělí na své enantiomery.