



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **172691**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 401/06

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	884842	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	31.10.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	31.10.88	(30) Prioritet	02.11.87, US, 115284
(41) Alm. tilgj.	03.05.89		
(44) Utlegningsdato	18.05.93		

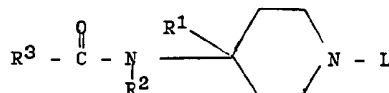
(71) Patentsøker	BOC Inc, 85 Chestnut Ridge Road, Montvale, NJ 07645, US
(72) Oppfinner	Linus V. Kudzma, North Bergen, NJ, US H. Kenneth Spencer, Chatham, NJ, US Sherry A. Severnak, Plainfield, NJ, US
(74) Fullmektig	Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 4-fenyl-4- (N-(fenyl)amido)piperidinderivater

(56) **Anførte publikasjoner** EP 160422.

(57) **Sammendrag**

Det er beskrevet fremstilling av forbindelser av formelen



hvor R² er usubstituert eller substituert fenyl, R³ er lavere alkyl, lavere cykloalkyl eller lavere alkoksylaverealkyl, og L kan være en lang rekke grupper, og bl.a. en laverealkinylgruppe, eller en substituert lavere alkylgruppe som f.eks. er tienyllaverealkyl. Denne nye klassen av forbindelser viser forbedrede analgesiske og anestetiske egenskaper.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktivt 4-fenyl-4-[N-(fenyl)amido] piperidin og derivater derav. Denne nye klassen av forbindelser som fremstilles er spesielt funnet å ha ønskelige analgesiske og anestetiske egenskaper.

Et antall patenter beskriver visse N-fenyl-N-(4-piperidinyl)amider som har analgesisk aktivitet. F.eks. er visse slike forbindelser beskrevet i US-patent nr. 3 164 600 og 3 998 834. P. Janssen beskriver i US-patent nr. 3 164 600 slike forbindelser hvori 4-posisjonen av piperidinringen er substituert med en lavere alkyl. Det sistnevnte patentet beskriver ikke forbindelser hvor 4-piperidinposisjonen er besatt med et aryl- eller fenylringsystem.

Ifølge rapporten til S. McElvain et al., JACS, bind 80 (5. august 1958) s. 3915-3923, fører en endring i 4-posisjonen for visse substituerte piperidiner generelt til mindre eller ingen analgesisk aktivitet. F.eks. beskriver McElvain et al. at når man går fra metyl til butyl gir det ingen tilsynelatende effekt på graden av analgesi, og at 4-fenyl-substituenten ikke gir noen markert effekt.

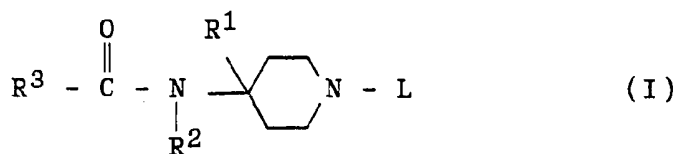
I EP-publikasjon nr. 160422 beskrives forbindelser som i noen grad er beslektet med forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse. Forskjellen mellom disse to gruppene av forbindelser er imidlertid tosidige. For det første har forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen en alkylgruppe ved R³, mens de tidligere kjente forbindelsene har en etersubstituent, en tienylgruppe eller en furanylgruppe. Viktigere er det faktum at forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen har en aromatisk ringsubstituent ved posisjon 4 av piperidinringen, hvilket ingen av forbindelsene ifølge teknikkens stand innen denne serien har. Med "serie" menes de analgesiske forbindelsene innbefattende fentanyl og derivatene derav, som beskrevet i de patentene som er nevnt ovenfor.

4-fenyl-substituenten på forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen gir dem en distinkt konfigurasjon sammenlignet med tidligere kjente forbindelser. Denne betydelige strukturforskjellen i seg selv er tilstrekkelig til klart å adskille forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse fra teknikkens stand. Det finnes intet innen tidligere kjent teknikk som antyder at slik substitusjon gir forbindelser som har fordelaktige egenskaper.

Forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har potente analgesiske og anestetiske egenskaper. Foretrukne forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse tillater, når de administreres til pattedyr, rask bedring innbefattende rask gjenvinning av muskelkoordinasjon.

Respiratorisk depresjon under anvendelse er vanligvis lav eller fraværende sammenlignet med vanlig kjente intravenøse anestetiske midler, så som fentanyl. Hjertehastighetssreduksjon og reduksjon av arterietrykket er også mindre. Foreliggende forbindelser er derfor sikrere, spesielt når en pasient har en hjertesvekkelse.

Det er nå funnet at meget ønskelige bedøvelsesagonist-egenskaper tilveiebringes av forbindelsene av formelen:



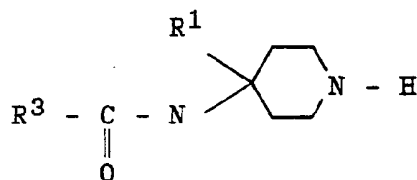
hvor R^1 er en fenylgruppe; R^2 er en fenylgruppe, usubstituert eller inneholdende minst en halogensubstituent; R^3 er en laverealkylgruppe; L er en (4,5-dihydro-4-laverealkyl-5-okso-1H-tetrazol-1-yl) laverealkyl, og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

Den foretrukne R^2 gruppen er 2-fluorfenyl.

Forbindelsene med formel I kan eksistere i form av den frie basen eller de terapeutisk eller farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene ved behandling med en egnet syre, så som en uorganisk syre, f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyrer og lignende; eller en organisk syre så som eddiksyre, trifluoreddiksyre, propionsyre, hydroksyeddiksyre, metoksyeddiksyre, benzosyre, sitronsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyre, ravsyre, vinsyre og lignende syrer. Foretrukne syreaddisjonssalter er klorid og oksalat eller citrat. Disse syreaddisjonssaltene kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter, f.eks. ved behandling med den egnede syren.

Forbindelser med formel I som har minst et asymmetrisk karbonatom kan eksistere i optisk aktive isomere former. F.eks. er, i forbindelser hvori L er en 1-fenyl-2-propylgruppe, karbonatomet som er nabostilt til piperidinylnitrogenet et asymmetrisk karbonatom, og slike forbindelser kan derfor eksistere i optisk aktive isomere (enantiomere) former. Slike isomere former kan isoleres fra de racemiske blandinger ved teknikker som er velkjente for fagmannen.

Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at en forbindelse av formelen



omsettes med en forbindelse av formelen

LX

hvori X er en rest som er reaktiv med den respektive

hydrogenresten for dannelselse av HX, slik at forbindelsene av formel (I) dannes, og eventuelt overføres oppnådde forbindelser på kjent måte til farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

5

Forbindelsene kan, når de er fremstilt som den frie basen, kombineres med en farmasøytisk akseptabel bærer slik at det tilveiebringes et farmasøytisk preparat. Egnede bærere for de frie basene innbefatter propylenglykol-alkohol-vann, isotonisk vann, sterilt vann for injeksjon, USP, "emulphor"-alkohol-vann, "cremophor-EL" eller andre bærere som er kjente for fagmannen.

10

Forbindelsene med formel I kan, når de er fremstilt som farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, også kombineres med en farmasøytisk akseptabel bærer slik at det tilveiebringes et farmasøytisk preparat. Egnede bærere for syreaddisjonssalter kan innbefatte en isotonisk vandig oppløsning, eller sterilt vann for injeksjon, USP, alene eller i kombinasjon med andre oppløseliggjørende midler så som etanol, propylenglykol eller andre konvensjonelle oppløseliggjørende midler som er kjente for fagmannen. Naturligvis vil bæreren variere avhengig av administreringsmåten som er ønsket for det farmasøytiske preparatet, som konvensjonelt innen teknikken. En foretrukket bærer er en isotonisk vandig oppløsning inneholdende fra 0,0001 mg/ml til 0,5 mg/ml av minst en av forbindelsene med formel I avhengig av farmakologien for de individuelle forbindelsene som anvendes i preparatet.

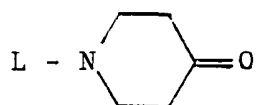
20

25

30

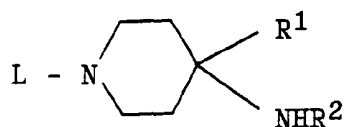
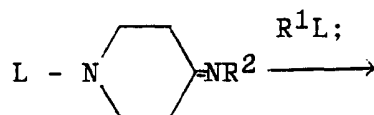
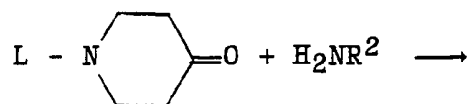
Forbindelsene med formel I kan nærmere bestemt fremstilles med utgangspunkt i de kjente piperidonene, som vist nedenfor:

35

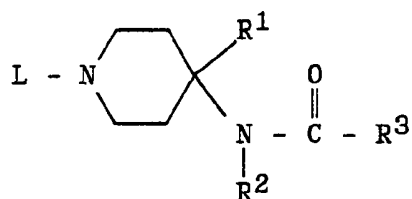
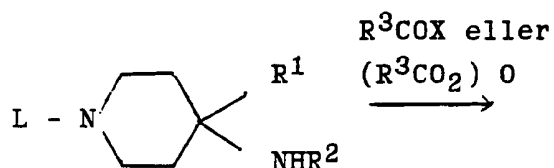


F.eks. kan forbindelsen 4-(2-fenyletyl)-piperidon fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet av A.H. Becket, A.F. Casey og G. Kirk, J. Med. Pharm. Chem., bind 1, 37 (1959). Forbindelsen 4-benzyl-1-piperidon kan fremstilles på analog måte ved fremgangsmåtene beskrevet av C.R. Genellin og R.G. Spickch, J. Med. Pharm. Chem., bind 8, 619 (1965) eller P.M. Carabateas og L. Grumbach, J. Med. Pharm. Chem. bind 5, 913 (1962). Forbindelser med andre L grupper kan fremstilles som beskrevet i US-patent 4 584 303.

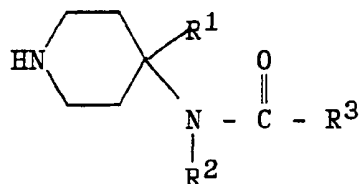
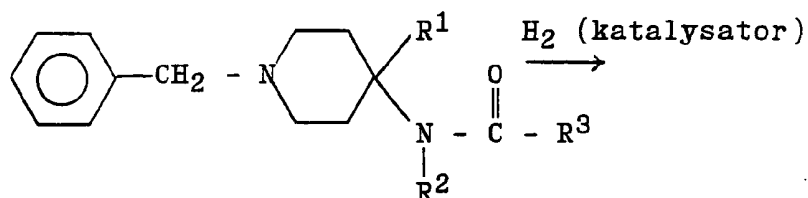
I et eksempel på en fremgangsmåte kan L-piperidon omsettes med fenylamin og den resulterende Schiff-basen kan videre omsettes med, f.eks., fenyllitium slik at man får 4-fenyl-amino-piperidin eller den tilsvarende substituerte fenyl dersom det substituerte fenylaminet benyttes. Det følgende reaksjonsskjemaet illustrerer en slik fremgangsmåte:



Den sistnevnte forbindelsen kan omsettes med det egnede syrehalogenidet, f.eks. R^3 (COCl) eller anhydridet $(\text{R}^3\text{CO})_2\text{O}$ for å innføre den aktuelle $\text{R}^3\text{-CO}$ -gruppen på aminonitrogenet som følger.



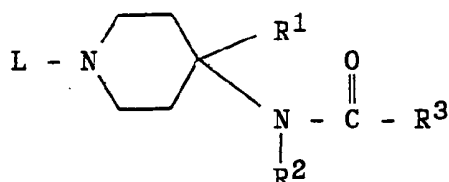
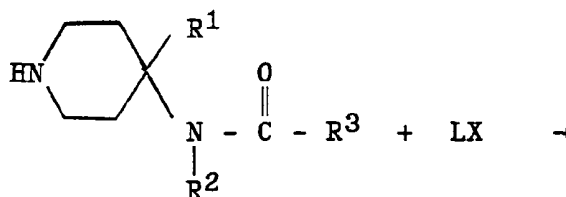
L kan opprinnelig være fenylmetyl, og når L ikke er fenylmetyl i det endelige produktet, er en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel I å senere avspalte benzylgruppen og erstatte den med den ønskede L gruppen. F.eks. kan forbindelsene med formel I fremstilles med utgangspunkt i 1-(2-fenylmetyl)-4-piperidon ved følgende reaksjonsskjema:



En alternativ fremgangsmåte for å erstatte L gruppen innbefatter anvendelse av alfa-klor-etylkloroformat for å oppnå debenzylering etterfulgt av metanolyse.

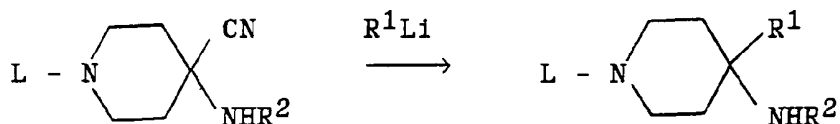
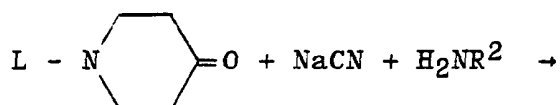
Den aktuelle L gruppen kan deretter innføres ved å omsette sistnevnte forbindelse med et egnet reaktivt molekyl LX, hvor

X f.eks. er halogen, så som klor, brom eller jod, f.eks. som illustrert nedenfor:



Omsetningen av LX kan gjennomføres i et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. N,N-dimetylformamid (DMF) eller acetonitril i nærvær av en egnet base så som alkalimetallkarbonat.

Forbindelsene med formel I kan også fremstilles via et nitril-mellomprodukt ved følgende reaksjonsskjema:

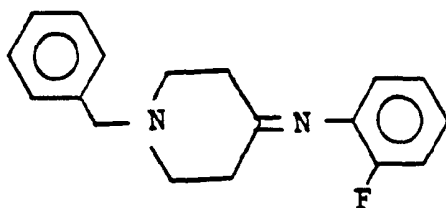


De gjenvarende trinnene kan foregå som vist ovenfor.

De følgende eksemplene skal demonstrere oppfinnelsen.

Eksempel 1

1-benzyl-4-piperidon (61,50 g, 325 mmol, Aldrich 99%+) og 2-fluoranilin (37,80 g, 340 mmol, Aldrich 99%) ble blandet i 300 ml toluen og p-toluensulfonsyre monohydrat (1 g, Aldrich 99%) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp over natten under argon med separasjon av vann i en Dean-Stark-felle. Etter 18 timer med oppvarming til tilbakeløp var den teoretiske mengden vann (5,8 ml) samlet og ble tømt fra fellen. Ca. 150 ml toluen ble destillert fra reaksjonsblandingen og reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur under argon. Den resulterende viskøse mørk-orange oppløsningen av den følgende rå Schiff-basen ble oppnådd.

Eksempel 2

Den rå Schiff-base/toluenoppløsningen fra eksempel 1 (325 mmol) ble tilsatt som en langsam strøm via en kanyle med stor åpning til en kald (0°C) oppløsning av 2,0 M fenyllitium i cykloheksan/etyleter 7:3 8325 ml, 650 mmol, Aldrich) under argon. Tilsatsen var avsluttet i løpet av 20 minutter og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i ytterligere 0,5 timer. Reaksjonen ble stoppet ved langsam dråpvis tilsats av 300 ml vann (eksotermisk) under omrøring og avkjøling. Dobbeltlagsoppløsningen ble deretter omrørt i 0,5 timer for å oppløse faste stoffer, og det organiske laget ble separert fra. Det vandige laget ble ekstrahert to ganger med 125 ml porsjoner av toluen. De tre organiske lagene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert slik at man fikk det ønskede diaminet (R_f 0,6 EtOAc/Hex) som en mørk brun olje. Oljen ble

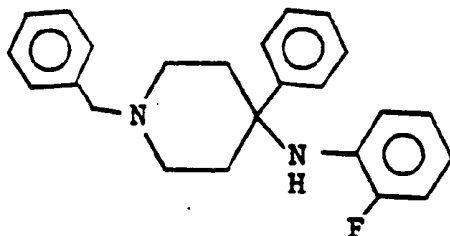
påført på en kolonne med diameter 10,2 cm pakket med 900 g "Silica 60" (230-400 mesh) og kolonnen ble eluert med 1:10 EtOAc/Hex slik at man fikk det følgende diaminet som en gul olje som størknet ved henstand i flere dager (60,33 g, 51,5%).

1-benzyl-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)]piperidin
smeltepunkt: 101-102°C.

%CHN

Beregnet:	%C(79,74)	%H(7,25)	%N(7,75)
Funnet:	79,75	6,98	7,82

NMR: 7,80-5,90 (kompleks, 14H), 4,50 (br s, 1H),
3,50(s, 2H),
3,00-1,90 (kompleks, 8H).

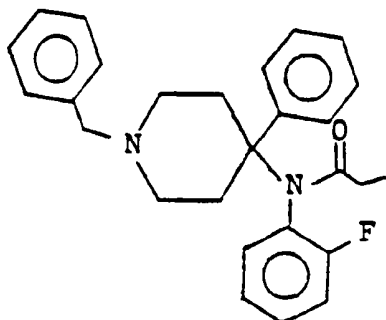


Diaminet kan krystalliseres som følger. Det faste diaminet (219,37 g) ble suspendert i 600 ml omrørt heksan og heksanet ble oppvarmet til koking. Den klare blekgule oppløsningen ble langsomt avkjølt til romtemperatur over natten slik at man fikk samlinger av lange nåler sammen med store faste krystaller ved bunnen av kolben. De krystallinske faste stoffene ble filtrert, vasket med kald heksan og tørket i vakuumovn (1 time, 50°C) slik at man fikk bleke gule krystaller av rent diamin. Utbyttet var 147,87 g (67,4%).

Eksempel 3

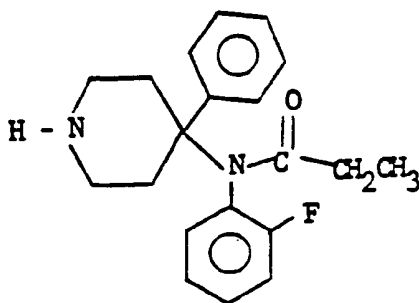
40,95 g (113,6 mmol) av diaminet fra eksempel 2 ble oppløst i 500 ml kloroform. Denne oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur og 100 ml (1,15 mol) propionylklorid ble raskt og dråpvis tilsatt. Ca. 3 minutter etter tilsatsen av syrekloridet ble reaksjonsblandingen uklar og endret seg gradvis til tykk hvit pasta. Omrøring ble opprettholdt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til forsiktig tilbakeløp. Etter oppvarming til tilbakeløp over natten var reaksjonsblandingen mindre viskøs og kunne lettere omrøres. Oppvarming under tilbakeløp ble fortsatt i to uker, det ble fjernet små porsjoner med få dagers mellomrom for overvåkning ved hjelp av TLC for å registrere forsvinningen av utgangsdiaminet. Etter 15 dager ved tilbakeløp ble reaksjonsblandingen klar, og den nå gyldengule oppløsningen ble oppvarmet til tilbakeløp ytterligere en dag slik at det kunne registreres i det vesentlige intet gjenværende utgangsdiamin. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og langsomt og dråpvis (eksotermt) tilsatt til en kald omrørt oppløsning av 10% NaOH (totalt 2,5 mol NaOH). Dobbeltlagsoppløsningen ble kraftig omrørt i flere timer, etterfulgt av separasjon av det organiske laget som deretter ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert slik at man fikk det følgende amidet som et ravgult glass (50,58 g, inneholder oppfanget oppløsningsmiddel, utbytte > 95%).
1-benzyl-4-fenyl-4-(2-fluorfenyl)propionamido] piperidin.

NMR: 7,90-7,00 (m, 14H), 3,30 (s, 2H), 3,25-1,50 (kompleks, 10H), 0,80 (t, 3H).



Eksempel 4

Amidet fra eksempel 3 (29,7 g, 71,3 mmol) ble oppløst i 400 ml 1,2-dikloretan og avkjølt i isbad under argon. 1-kloretyl kloroformat (12 g, 83,9 mmol) ble dråpvis tilsatt til den kalde oppløsningen, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter etterfulgt av oppvarming til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp. Etter to timer ved tilbakeløp ble tilbakeløpskjøleren byttet ut med en destillasjonsdel og ca. 3/4 av oppløsningsmidlet ble avdestillert. Den gjenværende reaksjonsblandingen ble fortynnet med 200 ml metanol og oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer etterfulgt av avkjøling og omrøring over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum og resten ble opptatt i 0,5N HCl (1000 ml). Den vandige oppløsningen ble vasket to ganger med 300 ml porsjoner etyleter. Det vandige laget ble gjort basisk med 25% NaOH og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble separert og konsentrert slik at man fikk følgende nor-forbindelse (18,62 g, 80%).

Eksempel 5

Nor-forbindelsen oppnådd i eksempel 4 (24,5 g, 75,41 mmol) ble oppløst i 250 ml acetonitril. Til denne oppløsningen ble det tilsatt K₂CO₃ (24 g) etterfulgt av et brommetyltetrazole-inon, nærmere bestemt 1-(2-brometyl)-4-etyl-1,4-dihydro-5H-tetrazol-5-on (17,77 g, 80,38 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp. Etter to dager ved

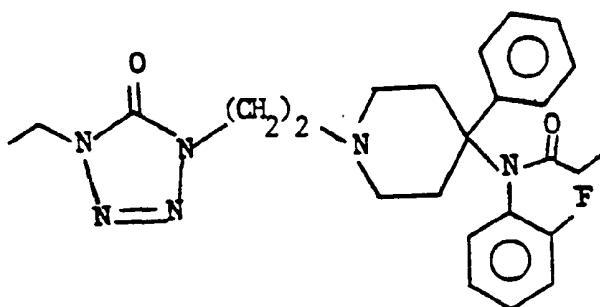
tilbakeløp ble reaksjonsblandingen avkjølt og filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum, og resten ble kromatografert på en kolonne av 350 g "Silica 60" (230-400 mesh) ved eluering med 2:1 EtOAc/Hex. Fraksjoner ble overvåket ved
5 hjelp av TLC. Fraksjoner inneholdende den ønskede forbindelsen (Rf 0,2 2:1 EtOAc/Hex) ble kombinert og konsentrert slik at man fikk 25,8 g av følgende forbindelse (73,6%) som en lys brun olje. Denne oljen kan krystalliseres fra varm t-butylmetyleter, om ønsket, på følgende måte.

10 Forbindelsen (53,04 g, 113,68 mmol) ble oppløst i 1500 ml etyleter med 300 ml THF tilsatt for å forbedre oppløseligheten. Denne oppløsningen ble omrørt under argon, og nyfremstilt HCl eterat (1 g HCl/50 ml) ble dråpvis tilsatt
15 meget langsomt for å unngå noe lokalt overskudd av HCl i oppløsningen. pH for oppløsningen ble overvåket med pH-papir, og tilsatsen av HCl-eterat ble stoppet når oppløsningen akkurat ble sur. Det hvite faste stoffet ble filtrert, vasket med eter og tørket under vakuum ved
20 romtemperatur over natten. Det voluminøse hvite pulveret ble deretter suspendert i 450 ml t-butylmetyleter og oppvarmet til koking. Metanol (50 ml) ble tilsatt til den varme oppløsningen for å oppløse de faste stoffene. Den nå klare oppløsningen ble deretter avkjølt til romtemperatur etterfulgt av nedkjøling i tre dager. Det resulterende krystal-
25 linske faste stoffet ble samlet, vasket med etyleter og tørket i vakuumovn (over natten ved 80°C) slik at man fikk 49,76 g hvitt fast stoff, smeltepunkt 199-201°C.
1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-5-okso.-1H-tetrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)propionamido]piperidin.
30

%CHN analyse av oksalatsalt, smeltepunkt = 200°C

Beregnet:	%C(58,26)	%H(5,97)	%N(15,10)
Funnet:	58,24	5,91	15,03

35 NMR: 7,90-7,00(m,9H), 4,30-3,80(m,4H), 3,50-1,70
(kompleks,12H), 1,35(t,3H), 1,85(t,3H).

Eksempler 6-12

Ytterligere eksempler på forbindelser med formel I som ble fremstilt ved fremgangsmåter analoge de som er beskrevet innbefatter følgende:

Forbindelse	Smeltepunkt
6. 1-(2-fenyletyl)-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl) cyklopropylkarboksamido]piperidinium oksalat;	209-210°C
7. 1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)cyklopropylkarboksamido]piperidinium oksalat;	190-191°C
8. 1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)cyklopropylkarboksamido]piperidinium oksalat;	214-215°C
9. 1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-klorfenyl)propionamido]	186-187°C

piperidinium oksalat;

10.1-allyl-4-fenyl-4-(N-fenylmetoksy-
acetamido) piperidinium oksalat;

191°C

5 11.1-(cyklopropyl)metyl-4-fenyl-
4-(N-fenylmetoksyacetamido)
piperidinium oksalat;

201-202°C

10 12.1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-5-okso-
1H-tetrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-
4-(N-fenylmetoksyacetamido)
piperidinium oksalat

185-187°C

Eksempler 13-26

15 Et antall forbindelser fremstilt ifølge foreliggende
oppfinnelse ble undersøkt vedrørende deres analgesiske
egenskaper og reversjonsegenskaper. Nærmere bestemt ble
syreaddisjonsoksalatsaltene av forbindelsene som ble
undersøkt oppløst i sterilt vann for injeksjon, USP, slik at
20 det ble dannet en oppløsning hvis konsentrasjon varierte fra
0,00001 mg/ml til 5 mg/ml. Oppløsningen ble administrert
intravenøst i en musehalevene.

25 ED₅₀ verdiene ble oppnådd ved "mouse hot plate analgesia
test" (58°C) beskrevet i Domer, Floyd R., "Animal Experiments
in Pharmacological Analyses", Charles C. Thomas, Springfield,
1971, s. 283 ff. Forbindelsene angitt i tabell 1 nedenfor ble
undersøkt ved denne fremgangsmåten og ble funnet å ha de
analgesiske aktivitetene som er angitt i tabellen.

30

35

TABELL

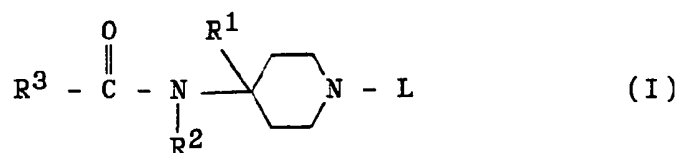
	For- bindelse	Smelte- punkt °C	Analgesisk aktivitet (ED ₅₀)mg/kg mus
5	13. 1-(2-fenyletyl)-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)propionamido] piperidinium oksalat	207-208	0,0145
10	14. 1-[2-(2-tienyl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)propionamido] piperidinium oksalat	199-201	0,0066
15	15. 1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-4-(N-2-fluorfenyl)-propionamid] piperidinium klorid	197-197,5	0,082
	16. 1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)-propionamid] piperidinium oksalat	200-201	0,026
20	17. 1-[2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-benzoksazol-3-yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)-propionamid] piperidinium oksalat	216-218	0,435
25	18. 1-[2-(4-metyl-tiazol-5-yl)-etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)propionamid] piperidinium oksalat	227-228	0,0074
	19. 1-(2-fenyletyl)-4-fenyl-4-[N-(fenyl)propionamid] piperidinium oksalat	223-224	0,011
30	20. 1-[2-(2-tienyl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(fenyl)propionamid] piperidinium oksalat	204,5-206	0,014
35	21. 1-[2-(3-tienyl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(fenyl)-propionamid] piperidinium oksalat	224-224	0,0014

22. 1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)-
ethyl]-4-fenyl-4-[N-
(fenyl)propionamid]
piperidinium oksalat 193-195 0,043
- 5 23. 1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-
5-okso-1H-tetrazol-1-yl)-
etyl]-4-fenyl-4-[N-
(fenyl)propionamid]
piperidinium oksalat 183-185 0,275
- 10 24. 1-[2-(2-pyridyl)etyl]-4-
fenyl-4-[N-(fenyl)-
propionamid]
piperidinium oksalat 174-175 0,026
- 15 25. 1-[2-(2-metyl-5-nitro-1H-
imidazol-1-yl)-etyl]-4-
fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)-
propionamido]-
piperidinium oksalat 225 0,175
- 20 26. 1-[2-(4-jod-1H-pyrazol-1-
yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-
fluorfenyl)propionamido]-
piperidinium oksalat 219-220 0,023
- 25
- 30
- 35

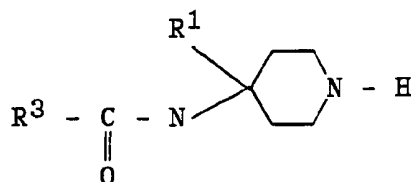
P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse av formelen:



hvor R^1 er en fenylgruppe; R^2 er en fenylgruppe, usubstituert eller inneholdende minst en halogensubstituent; R^3 er en laverealkylgruppe; L er en (4,5-dihydro-4-laverealkyl-5-okso-1H-tetrazol-1-yl) laverealkyl, og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at at en forbindelse av formelen



omsettes med en forbindelse av formelen

LX

hvor X er en rest som er reaktiv med den respektive hydrogenresten for dannelsen av HX, slik at forbindelsene av formel (I) dannes, og eventuelt overføres oppnådde forbindelser på kjent måte til farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetrazol-1-yl)etyl]-4-fenyl-4-[N-(2-fluorfenyl)-propionamid]-piperidin,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t tilsvarende, eventuelt substituerte, utgangsmaterialer anvendes.

10

15

20

25

30

35