



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P940575 A2

HR P940575 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP<sup>6</sup>: C 07 D 401/10  
C 07 D 211/56

(21) Broj prijave: P940575

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 20.09.1994.

(43) Datum objave prijave patenta: 28.02.1997.

(31) Broj prve prijave: 9319606.1  
9326583.3

(32) Datum podnošenja prve prijave: 22.09.1993.  
31.12.1993.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB  
GB

(71) Podnositelj prijave:

**Glaxo Group Limited, Glaxo House, Berkeley Avenue, Greenford,  
Middlesex UB6 0NN, GB**

(72) Izumitelji:

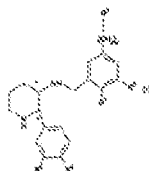
**Duncan Robert Armour, Glaxo Research and Development Ltd. Park  
Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Brian Evans, Glaxo Research and Development Ltd., Park Road, Ware,  
Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Gerard Martin Paul Giblin, Glaxo Research and Development Ltd., Park  
Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Michael Menteith Hann, Glaxo Research and Development Ltd., Park  
Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Tania Hubbard, Glaxo Research and Development Ltd., Park Road, Ware,  
Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Xiao-Qing Lewell, Glaxo Research and Development Ltd., Park Road,  
Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**David Middlemiss, Glaxo Research and Development Ltd., Park Road,  
Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Alan Naylor, Glaxo Research and Development Ltd., Park Road, Ware,  
Hertfordshire, SG12 0DP, GB**  
**Neil Anthony Pegg, Glaxo Research and Development Ltd., Park Road,  
Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Maria Victoria Vinader, Glaxo Research and Development Limited, Park  
Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**  
**Stephen Paul Watson, Glaxo Research and Development Ltd., Park  
Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, GB**

(74) Zastupnik:

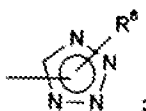
odvjetnik Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI PIPERIDINA**

(57) Sažetak: Predmetni izum odnosi se na derivate piperidina formule (I)



u kojoj je R<sup>1</sup> C<sub>1-4</sub>alkoksilna grupa;  
R<sup>2</sup> je



R<sup>3</sup> je vodik ili atom halogena;

R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> mogu svaki za sebe neovisno predstavljati vodik ili atom halogena ili C<sub>1-4</sub>alkilnu, C<sub>1-4</sub>alkoksilnu ili trifluorometilnu grupu;



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P940575 A2

HR P940575 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

$R^6$  je atom vodika,  $C_{1-4}$ alkilna,  $(CH_2)_m$ ciklopropilna,  $-S(O)_n C_{1-4}$ alkilna, fenilna,  $NR^7R^8$ ,  $CH_2C(O)CF_3$  ili trifluorometilna grupa;

$R^7$  i  $R^8$  mogu svaki za sebe neovisno predstavljati atom vodika ili  $C_{1-4}$ alkilnu ili acilnu grupu;

x predstavlja nulu ili 1;

n predstavlja nulu, 1 ili 2;

m predstavlja nulu ili 1;

i njihove farmaceutski prihvatljive soli i otopine, na postupke za njihovu proizvodnju i korištenje u liječenju stanja uzrokovanih tahikinima.

HR P940575 A2

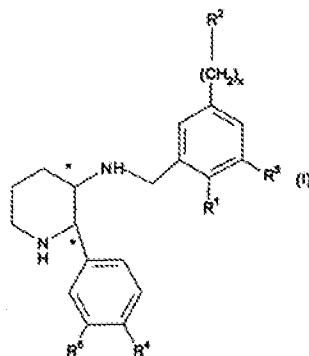
Predmetni izum odnosi se na derivate piperidina, postupke za njihovo dobivanje, farmaceutske sastave koji ih sadrže i njihovo korištenje u medicini.

5 Izum se posebno odnosi na nove spojeve koji su jaki i specifični antagonisti tahikinina, uključivši supstancu P i druge neurokinine.

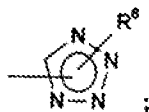
Derivati 3-aminopiperidina sa supstancom P koja djeluje kao antagonist, opisani su primjerice u PCT prijavi patenta WO-A-9109844 i WO-A-9301170.

10

Predmetni izum daje spoj formule (I)



u kojoj je  $R^1$   $C_{1-4}$  alkoksilna grupa,  
 $R^2$  je



15

$R^3$  je atom vodika ili halogena,

$R^4$  i  $R^5$  mogu svaki samostalno predstavljati atom vodika ili halogena ili  $C_{1-4}$ alkilnu,  $C_{1-4}$ alkoksilnu ili trifluorometilnu grupu;

20  $R^6$  je atom vodika,  $C_{1-4}$ alkilna,  $(CH_2)_m$ ciklopropilna,  $-S(O)_n C_{1-4}$ alkilna, fenilna,  $NR^7R^8$ ,  $CH_2C(O)CF_3$  ili trifluoro metilna grupa;

$R^7$  i  $R^8$  mogu svaki za sebe predstavljati atom vodika ili  $C_{1-4}$ alkilnu ili acilnu grupu;

x predstavlja nulu ili 1;

n predstavlja nulu, 1 ili 2;

m predstavlja nulu ili 1;

25 i njihove farmaceutske neškodljive soli i otopine.

30 Prikladne farmaceutske neškodljive soli spojeva opće formule (I) obuhvaćaju kisele adicione soli dobivene sa farmaceutske prihvatljivim organskim ili anorganskim kiselinama, kao što su primjerice hidrokloridi, hidrobromidi; sulfati, alkil- ili arilsulfonati (napr. metansulfonati ili p-toluensulfonati), fosfati, acetati, citrati, sukcinati, tartrati, fumarati i maleati. Posebno su prikladne soli dihidroklorida.

Ostale kiseline kao što je primjerice oksalna, iako nisu same po sebi farmaceutske prihvatljive, mogu se koristiti kod izrade soli koje se koriste kao Intermedijeri kod dobivanja spojeva formule (I) i njenih farmaceutske prihvatljivih kiselih adicijonih soli.

35

Otopine mogu primjerice biti hidrati.

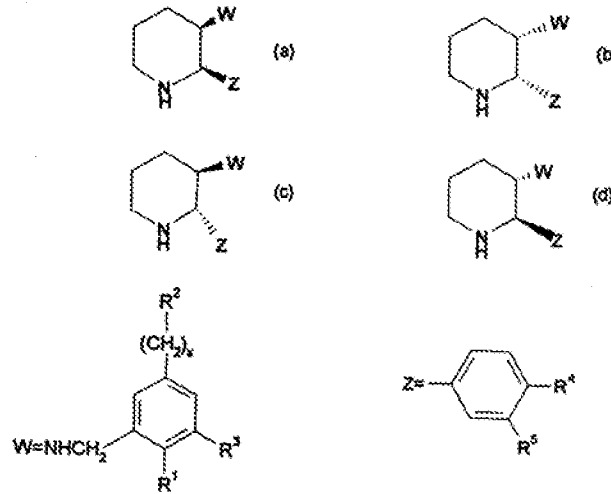
Upućivanja u daljnjem tekstu na spoj prema izumu obuhvaćaju i spojeve formule (I) i njihove farmaceutske prihvatljive kisele adicione soli, zajedno sa farmaceutske prihvatljivim otopinama.

40

Stručnjacima je poznato, da spojevi formule (I) sadrže najmanje dva kiralna centra (prikazano kao \* u formuli (I)) i stoga postoje u obliku dva para optičkih izomera (napr. enantiomera) i njihovih mješavina, uključivši racemske mješavine.

Spoj formule (I) može na primjer biti ili cis izomer, kao što prikazuju slike (a) i (b) ili trans izomer kao što prikazuju slike (c) i (d) ili njihove mješavine.

5 Svi izomeri spojeva formule (I) koji su prikazani slikama (a) do (d) i njihove mješavine uključivši racemske mješavine, obuhvaćeni su ovim izumom.



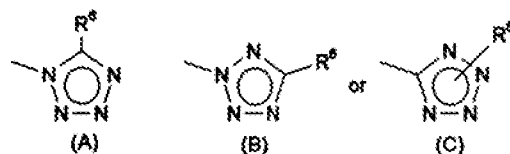
10 Spojevi formule (I) uglavnom su u obliku cis izomera (npr. kao što je prikazano slikama (a) i (b)). Posebno se preporučuju 2S, 3S izomeri (kao što je primjerice prikazano slikom (b)).

15 U odnosu na opću formulu (I), C<sub>1-4</sub>alkoksilna grupa može biti ravnolančana alkoksilna grupa ili alkoksilna grupa sa razgranatim lancem, na primjer metoksil, etoksil, propoksil, prop-2-oksil, butoksil, but-2-oksil ili 2-metilprop-2-oksil. C<sub>1-14</sub>alkilna grupa može biti alkilna grupa sa ravnim ili razgranatim lancem i može primjerice biti metil, etil, propil, prop-2-il, butil, but-2-il, 2-metilprop-1-il ili 2-metilprop-2-il.

U odnosu na opću formulu (I), atom halogena može biti atom fluorina, klorina, bromina ili jodina, kao što je atom fluorina, klorina ili bromina.

20 U odnosu na opću formulu (I), R<sup>1</sup> je obično metoksilna, etoksilna ili prop-2-oksilna grupa.

U odnosu na opću formulu (I), R<sup>2</sup> je obično grupa



25 U odnosu na opću formulu (I), kad R<sup>3</sup> predstavlja atom halogena, to je obično klor ili češće fluor.

30 U odnosu na opću formulu (I), kad R<sup>4</sup> ili R<sup>5</sup> predstavljaju C<sub>1-14</sub>alkilnu grupu, to je obično metilna grupa ili kad R<sup>4</sup> ili R<sup>5</sup> predstavljaju C<sub>1-4</sub>alkoksilnu grupu, to je obično metoksilna grupa. Prikladne vrijednosti za R<sup>4</sup> obuhvaćaju vodik, metil, metoksil, fluor ili trifluorometil. Prikladne vrijednosti za R<sup>5</sup> obuhvaćaju vodik, fluor, klor ili brom. R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> su ili oba vodik ili fluor ili je jedan od R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> metilna grupa, a drugi je atom halogena, npr. atom fluora ili broma.

35 U odnosu na opću formulu (I), kad je R<sup>6</sup> NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> grupa, obično je NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>alkil), npr. NHmetil, NHacil, NHC(O)metil ili N(C<sub>1-4</sub>alkil)<sub>2</sub>, npr. N(metil)<sub>2</sub> ili N(etil)<sub>2</sub>.

U odnosu na opću formulu (I), kad je R<sup>6</sup> C<sub>1-4</sub>alkilna grupa, obično je metil, etil ili propil.

U odnosu na opću formulu (I), kad je R<sup>6</sup> -S(O)<sub>n</sub>alkilna grupa, obično je to -S(O)<sub>n</sub>metil, npr. -A-metil ili -SO<sub>2</sub>metil.

U odnosu na opću formulu (I), kad je R<sup>2</sup> grupa (A) kao što je gore definirano, R<sup>6</sup> je atom vodika ili C<sub>1-4</sub>alkil, npr. metilna, etilna ili propilna, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>ciklopropilna, kad je m nulo S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-4</sub>alkilna, npr. -S(O)<sub>n</sub>metilna kao -S-metilna ili -SO<sub>2</sub>metilna, fenilna grupa, grupa NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, npr. NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>alkilna) npr. NHmetilna, NHacilna, tj. NHC(O)metilna ili N(C<sub>1-4</sub>alkilna)<sub>2</sub>, npr. N(metilna)<sub>2</sub> ili N(etilna)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)CF<sub>3</sub> ili trifluorometilna grupa.

5

U odnosu na opću formulu (I), kad je R<sup>2</sup> grupa (B) kao što je gore definirano, R<sup>6</sup> je obično vodik. Kad je R<sup>2</sup> grupa (C) kao što je gore definirano, R<sup>6</sup> je obično C<sub>1-4</sub>alkilna, npr. metilna ili etilna ili (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>ciklopropilna grupa, gdje je m 1.

10

U odnosu na opću formulu (I), kad je R<sup>2</sup> grupa (A) kao što je gore definirano, x je obično nula ili 1. Kad je R<sup>2</sup> grupa (B) kao što je gore definirano, x je obično nula ili 1. Kad je R<sup>2</sup> grupa (C) kao što je gore definirano, x je obično nula.

R<sup>1</sup> je uglavnom metoksilna grupa.

R<sup>2</sup> je obično grupa (A) kao što je gore definirano.

15

R<sup>3</sup> je uglavnom atom vodika.

R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> uglavnom su atomi vodika.

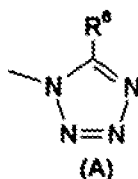
20

R<sup>6</sup> je uglavnom atom vodika, C<sub>1-4</sub>alkil, npr. metil ili trifluorometilna grupa.

x je uglavnom nula.

25

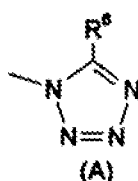
Klasa spojeva formule (I) kojima se daje prednost su one, gdje je R<sup>1</sup> C<sub>1-4</sub>alkoksilna grupa, R<sup>2</sup> je



gdje je R<sup>6</sup> atom vodika, C<sub>1-4</sub>alkil, ciklopropilna ili trifluorometilna grupa, x je nula, a R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> su atomi vodika.

30

Prednost se daje i klasi spojeva formule (I), gdje je R<sup>1</sup> C<sub>1-4</sub>alkoksilna grupa, R<sup>2</sup> je



gdje je R<sup>6</sup> atom vodika, C<sub>1-4</sub>alkilna, ciklopropilna, -S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-4</sub>alkilna (gdje je n nula) ili trifluorometilna grupa, x je nula, a R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> su atomi vodika.

35

Daljnja klasa spojeva formule (I) su oni spojevi, kod kojih je R<sup>1</sup> metoksilna grupa, R<sup>2</sup> je grupa (A) kao što je gore definirano, x je nula, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> su atomi vodika, a R<sup>6</sup> je atom vodika i/ili metilna ili trifluorometilna grupa.

Specifični spojevi prema izumu obuhvaćaju:

40

- 2-metoksi-(5-(5-propil-tetrazol-1-il)-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;
- (5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;
- (2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;
- (2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;
- (2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;
- 2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;
- (5-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;
- 2-metoksi-(5-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-(benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin;

45

i njihovi 2S, 3S enantiomeri i farmaceutski prihvatljive soli i otopine.

Dodatni spojevi prema izumu obuhvaćaju:

- 5 cis-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2-p-tolil-piperidin-3-il)-amin;  
 cis-(2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2-p-tolil-piperidin-3-il)-amin;  
 cis-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2-p-tolil-piperidin-3-il)-amin;  
 cis-(2-(3-bromo-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-amin;  
 cis-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2-(4-metoksi-fenil)-piperidin-3-il)-amin;  
 10 cis-(2-(3-bromo-4-metil-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)benzil)-amin;  
 cis-(2-(3-kloro-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-amin;  
 cis-(2-(3-fluoro-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)benzil)-amin;  
 cis-(2-(3-fluoro-4-metilfenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzil)-amin;  
 cis-(2-(3-fluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzil)-amin;  
 15 cis-2-(4-fluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(metiltetrazol-1-il)-benzil)-amin;  
 cis-(2-(3,4-difluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzil)-amin;  
 cis-(2-(3,4-difluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-amin;  
 cis-(2-(3,4-difluoro-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)benzil)-amin;  
 20 cis-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-il)amin;  
 cis-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-il)-amin;

naročito njihovi 2S, 3S enantiomeri i

- (2-metoksi-5-(5-fenil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin;  
 25 (2-metoksi-5-(5-metilimino-4,5-dihidro-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)amin;  
 N-(1-(4-metoksi-3-((2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil)-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-acetamid;  
 (5-(5-dimetilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin;  
 (5-(5-dietilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin;  
 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-metoksi-3-((2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil)-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-propan-2-one;  
 30 (5-(5-metansulfonil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin;  
 (3-kloro-2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin;  
 (2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-il)-(2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-amin;  
 (2S,3S)-(2-(4-fluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-amin;  
 (5-(5-amino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin;  
 35 (2-etoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-((2S,3S)-2-fenil piperidin-3-il) amin;  
 (2-izopropoksi-5-tetrazol-1-ilbenzil)-((2S,3S)-2-fenil piperidin-3-il) amin;

i njihove farmaceutski prihvatljive soli i otopine.

- 40 Spojevi prema izumu kojima se daje prednost su sljedeći:

(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin; i  
 (2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin;

- 45 i njihove farmaceutski prihvatljive soli, naročito dihidrokloridne soli i otopine.

Preporuča se, da se kemijski spojevi navedu po imenima na različite načine i prema različitim načinima naziva. Na primjer "(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amin dihidroklorid" može se nazivati i "((2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amin (2S)-fenil-piperidin-(3S) ilamin dihidroklorid)" i/ili  
 50 "(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin dihidroklorid". "(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amin" može se nazivati i "cis-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amin". Spojevi se mogu nazivati "...-3-piperidinamin" ili "...piperidin-3-ilamin". Svi nazivi jednako su ispravni. Zapamtite, da se oznaka R, S može pojaviti u četverokutnim zagradama (npr. (2S)) ili bez četverokutnih zagrada.

- 55 Spojevi izuma su antagonisti tahikinina, uključivši supstancu P i druge neurokinine in vitro i in vivo i stoga su od koristi kod liječenje stanja koja se liječe tahikininom, uključivši supstancu P i ostale neurokinine.

Spojevi izuma posjeduju afinitet vezanja NK<sub>1</sub>-receptora kao što je određeno in vitro njihovom sposobnošću da premjeste (3H)-supstancu P (SP) iz NK<sub>1</sub> receptora u stanične membrane U-373MG humanih astrocitoma stanica. Pripremljene su U-373MG membrane (25-35,ug proteina po cjevčici) i inkubirane 40 minuta sa (3H)-SP (0.6-0.8nM) na 20°C. Primijećeno je nespecifično vezanje, kao ono koje ostaje u prisustvu 1,µM (+) CP-99,994.

5 Afinitet vezanja NK<sub>1</sub>-receptora određen je i in vitro sposobnošću spojeva da premjeste (3H)-supstancu P (SP) iz rekombinanta humanog NK<sub>1</sub> receptora izraženih kod staničnih membrana jajnika (CHO) kineskog hrčka. Pripremljene su CHO membrane (3-5 ,ug proteina po cjevčici) i 40 minuta inkubirane na 20°C sa (3H)-SP (0.6-0.8nM). Primijećeno je nespecifično vezanje kao ono, koje preostaje u prisustvu 1 ,uM (+) CP99,994.

10 Pokazalo se, da spojevi prema izumu imaju antiemetsko djelovanje, kao što je primjerice pokazano njihovom sposobnošću da spriječe zračenjem inducirano povraćanje kod afričkog tvora. Kod ovog modela povraćanja nadražaj na povraćanje i povraćanje nastaje oko 20 minuta nakon što je čitavo tijelo bilo izloženo zračenju (2 siva ≡ 200 rada). Probni spoj dat je (npr. i.p., p.o., i.v., s.c.) odmah nakon zračenja, a njegovo djelovanje na povraćanju određeno je usporedbom sa odgovarajućim kontrolama. Antiemetska aktivnost može se prikazati i korištenjem drugog emetogena kao što je sicplatin i ipekakuana. Alternativno se probni spojevi mogu dati prije zračenja ili prije tretmana sa emetogenom, na primjer 1.5, 3 ili 6 sati prije zračenja.

15 U gornjem testu se pokazalo, da spojevi prema izumu inhibiraju zračenjem izazvano povraćanje pri dozi od 0.03-3mg/kg s.c.

20 Spojevi prema izumu su potentni i specifični NK<sub>1</sub> antagonisti. Nadalje imaju dobru oralnu bioraspoloživost i povoljno trajanje djelovanja.

25 Spojevi izuma korisni su kao analgetici, naročito u suzbijanju traumatskog bola kao što je postoperativni bol, traumatski bol kod prijeloma, kronični bol kao što je bol kod osteoartritisa, reumatoidnog ili psorijatskog artritisa, neuropatska bol kao što je bol kod neuralgije, neuralgije trigeminusa, segmentalna ili interkostalna neuralgija, fibromijalgija, kausalgija, periferalna neuropatija, dijabetska neuropatija, kemoterapijom izazvana neuropatija, neuropatija u vezi sa SID-OM, okcipitalna neuralgija, glosofaringealna neuralgija, refleksna simpatetička distrofija, fantomska bol, razni oblici glavobolje kao što je migrena, akutna ili kronična glavobolja, temporomandibularna bol, bol kod upale sinusa, opća glavobolja, zubobolja, bol kod raka, bol u trbuhu, gastrointestinalna bol, bol kod uklještenja živca, bolovi kod sportskih ozljeda, dismenoreja, menstrualna bol, meningitis, arahnoiditis, mišićno-skeletna bol, bol u križima npr. spinalna stenoza, diskus hernija, išijas, angina, spondilolitis, giht, opekline, bol od ožiljka odn. starih rana, svrbež i bolovi poslije moždanog udara.

35 Spojevi izuma korisni su i kao protuupalna sredstva, a naročito se koriste u liječenju upala kod astme, gripe, kroničnog bronhitisa i reumatoidnog artritisa, u liječenju upalnih oboljenja gastrointestinalnog trakta kao što je Kronova bolest, ulcerozni kolitis, upalnih oboljenja crijeva i kod oštećenja induciranih nesteroidnim antiupalnim lijekovima; upalna oboljenja kože kao što je herpes i ekcem, upalna oboljenja mokraćnog mjehura kao što je cistitis i nemogućnost zadržavanja mokraće; te upale očiju i zubnog mesa.

Spojevi prema izumu korisni su i u liječenje alergija kože kao što je urtikarija i rinitis.

40 Spojevi izuma koriste se i za liječenje CNS poremećaja, posebno psihoza kao što su šizofrenija, manija ili demencija, kognitivni poremećaji, primjerice Alzheimerova bolest, strah, demencija u vezi sa AIDS-om, dijabetska neuropatija, skleroza multipleks, depresija, Parkinsonova bolest i ovisnost o drogama ili drugim supstancama; spojevi izuma mogu djelovati i kao miorelaksanti i antispazmolitici.

45 Spojevi izuma korisni su i u liječenju emeze, tj. mučnine, podražaja na povraćanje i povraćanja. Emeza obuhvaća akutnu emezu, zakašnjelu ili kasnu emezu i anticipatornu emezu. Spojevi izuma korisni su u liječenju bilo čime inducirane emeze. Na primjer, emezu mogu izazvati lijekovi kao što je kemoterapija kod liječenja raka - ciklofosfamidi, karmustin, lomustin i klorambucil, citotoksični antibiotici, npr. daktinomicin, doksorubicin, mitomicin-C i bleomicin, antimetaboliti, primjerice citarabin, metotreksat i 5-fluoroacil; vinka alkaloidi, napr. etoposid, vinblastin i vinkristin i ostali kao cisplatin, dakarbazin, prokarbazin i hidroksiurea, te njihove kombinacije; bolest radijacije; zračenje, npr. zračenje grudnog koša i abdomena, kao što je kod liječenja raka; otrovi; toksini kao što su toksini uzrokovani poremećajem metabolizma ili infekcijom, npr. gastritis ili gastritis za vrijeme bakterijske ili virusne gastrointestinalne infekcije; trudnoća; vestibularni poremećaji kao što je bolest putovanja, vertigo, vrtoglavica i Menierova bolest; mučnina nakon operacije; gastrointestinalna opstrukcija; smanjeni gastrointestinalni motilitet; visceralna bol, infarkt miokarda ili peritonitis, migrena, povećani interkranijalni pritisak, sniženi interkranijalni pritisak (npr. visinska bolest); očni analgetik, kao što je morfin, te refluks želuca i jednjaka, loša probava, preveliko uživanje hrane i pića, kiselina u želucu, gorčina u želucu, gorušica, žgaravica kao što je povremena žgaravica, noćna žgaravica i žgaravica poslije uzimanja jela, te dispepsija.

Spojevi izuma također su korisni u liječenju gastrointestinalnih poremećaja kao što su nadražena crijeva, oboljenja kože kao što je psorijaza, pruritis i opekline od sunca; vasospastična oboljenja kao što je angina, vaskularna glavobolja i Reynaudsova bolest; cerebralna ishemija kao što je cerebralni vazospazam nakon subarahnoidnog krvarenja; fibrozna i kolagenska oboljenja kao što je sklerodermija i eosinofilična fasciolijaza; imunološki poremećaji kao što je sistemski lupus erythematosus i reumatske bolesti kao fobrositis, te kašalj.

Stoga izum daje spoj formule (I) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i otopina za korištenje u terapiji, naročito u humanoj medicini.

Kao daljnji aspekt izuma, opisuje se korištenje spoja formule (I) ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili otopina u pripremi lijeka za korištenje kod liječenja stanja do kojih dolazi uslijed tahikinina, uključivši supstancu P i druge neurokinine.

Kod alternativnog ili daljnjeg aspekta, opisuje se metoda za liječenje sisavaca uključivši čovjeka, naročito u liječenju stanja do kojih dolazi uslijed tahikinina, uključivši supstancu P i druge neurokinine, a koje liječenje obuhvaća davanje efektivne količine spoja formule (I) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Kad se spominje liječenje, to obuhvaća i profilaksu, kao i ublaženje utvrđenih simptoma. Spojevi formule (I) mogu se davati kao sirova kemikalija, no aktivna tvar je obično prezentirana kao farmaceutska formulacija.

Prema tome, izum opisuje i farmaceutski sastav koji obuhvaća najmanje jedan spoj formule (I) ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i formuliran je za bilo koji način davanja. Takovi sastavi uglavnom su u obliku prilagođenom za korištenje u medicini, naročito humanoj medicini i mogu biti formulirani na uobičajeni način, koristeći jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača ili ekscipijenata.

Stoga spojevi formule (I) mogu biti formulirani za oralno, parenteralno i lokalno davanje (uključivši kapanje očiju i nazalno davanje), depot ili rektalno davanje ili u obliku koji je prikladan za inhaliranje ili insufiranje (ili kroz usta ili kroz nos).

Za oralno davanje, farmaceutski sastavi mogu biti u obliku primjerice tableta ili kapsula, dobivenih uobičajenim sredstvima sa farmaceutski prihvatljivim ekscipijentima kao što su veziva (npr. predželatizirani kukuruzni škrob, polivinilpirolidon ili hidroksipropil metilceluloza); punila (napr. laktoza, mikrokristalasta celuloza ili kalcijum hidrogen fosfat); maziva (npr. magnezijev stearat, talk ili silika); sredstva za rastvaranje (npr. krumpirov škrob ili natrijev škrobni glikolat); ili sredstva za ovlaživanje (npr. natrijev lauril sulfat). Tablete mogu biti prevučene metodama koje su poznate u struci. Tekući preparati za oralno davanje mogu biti u obliku primjerice otopina, sirupa ili suspenzija ili se mogu prezentirati kao suhi proizvod za miješanje prije korištenja sa vodom ili prikladnim vezivom. Takovi tekući preparati mogu se dobiti uobičajenim sredstvima sa farmaceutski prihvatljivim aditivima kao što su suspendirajuća sredstva (npr. sorbitol sirup, derivati celuloze ili hidrirana jestiva ulja); emulgatori (npr. lecitin ili akacija); nevodena veziva (napr. bademovo ulje, uljni esteri, etil alkohol ili frakcionirana biljna ulja);, te konzervansi (npr. metil ili propil-p-hidroksibenzoati ili sorbinska kiselina). Preparati mogu sadržavati i puferske soli, arome i gdje je potrebno, sredstva za bojenje ili sladila.

Preparati za oralno davanje mogu biti tako formulirani, da se aktivni spoj kontrolirano oslobađa.

Za uzimanje na usta, sastavi mogu biti u obliku tableta ili lingvaleta, formulirani na uobičajeni način.

Spojevi izuma mogu biti formulirani za parenteralno davanje jednokratnim injekcijama ili infuzijama. Formulacije za injekciju mogu se prezentirati u jednokratnoj dozi npr. u ampulama ili bočicama sa više doza, uz dodatak konzervansa. Sastavi mogu biti u obliku suspenzija, otopina ili emulzija ili uljna ili vodena veziva i mogu sadržavati suspendirajuća sredstva, stabilizatore i/ili dispergirajuća sredstva. Alternativno, aktivna tvar može biti u obliku praha za miješanje sa prikladnim vezivom, npr. sterilnom vodom, prije korištenja.

Spojevi izuma mogu biti formulirani za lokalno davanje u obliku masti, krema, gelova, losiona, pesara, aerosola ili kapi (npr. kapi za oči, uho ili nos). Masti i kreme mogu npr. biti formulirani sa vodenom ili uljnom bazom, uz dodatak prikladnog sredstva za zgušnjavanje i/ili želiranje. Masti za oči moraju se proizvoditi na sterilan način, uz korištenje sterilnih komponenti.

Losioni mogu biti formulirani sa vodenom ili uljnom bazom i općenito također sadrže jedan ili više emulgatora, stabilizatora, dispergirajuća sredstva, sredstva za zgušnjavanje ili bojenje.

Kapi se mogu formulirati sa vodenom i nevodenom bazom, a također sadrže jedno ili više sredstava za dispergiranje, stabilizatore, topiva ili suspendirajuća sredstva. Mogu sadržavati i konzervanse.



Spojevi izuma mogu se formulirati kao rektalni sastavi, kao što su supozitoriji ili retencioni klistiri koji npr. sadrže uobičajene baze za supozitorije kao što je kakao maslac ili drugi gliceridi.

5 Spojevi izuma mogu biti formulirani i kao depo preparati. Takove formulacije sa produljenim djelovanjem mogu se davati impantacijom (na primjer subkutano ili intramuskularno) ili intramuskularnom injekcijom. Stoga, na primjer, spojevi izuma mogu biti formulirani sa odgovarajućim polimernim ili hidrofobnim materijalima (na primjer kao emulzija u neškodljivom ulju) ili ionoizmjenjivačke smole ili kao umjereno topivi derivati, na primjer kao umjereno topive soli.

10 Za intranazalno davanje spojevi izuma mogu biti formulirani kao otopine za davanje preko uređaja za doziranje ili uređaja sa jednokratnom dozom ili alternativno kao mješavina praha sa prikladnim nosačem za davanje uz korištenje prikladnog uređaja za davanje.

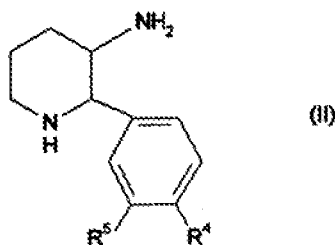
15 Sastavi mogu sadržavati od 0.1% naviše, npr. 0.1 - 99% aktivne tvari, ovisno o metodi davanja. Predložena doza spojeva izuma je 0.05 mg/kg do oko 400 mg/kg tjelesne težine dnevno, npr. 0.05 mg/kg do 5 mg/kg dnevno. Doze se rutinski mijenjaju, ovisno o starosti i stanju pacijenta, a točnu dozu na kraju po svom nahođenju određuje liječnik ili veterinar. Doza ovisi i o načinu davanja i odabranom spoju.

20 Spojevi formule (I) mogu se po želji davati sa jednim ili više terapijskih sredstava i formulirati za davanje na bilo koji način. Doze će odrediti stručnjak. Na primjer, spojevi formule (I) mogu se davati u kombinaciji sa sistemskim protuupalnim kortikosteroidima kao što je metil prednisolon ili deksametazon ili 5HT<sub>3</sub> antagonisti kao što je ondansetron, granisetron ili metoklopramid. Antagonisti tahikinina, uključivši supstancu P i drugi neurokinini, na primjer spojevi formule (I), mogu se davati i u kombinaciji sa simpatomimeticima kao što su efedrin, pseudoefedrin i oksimetazolin.

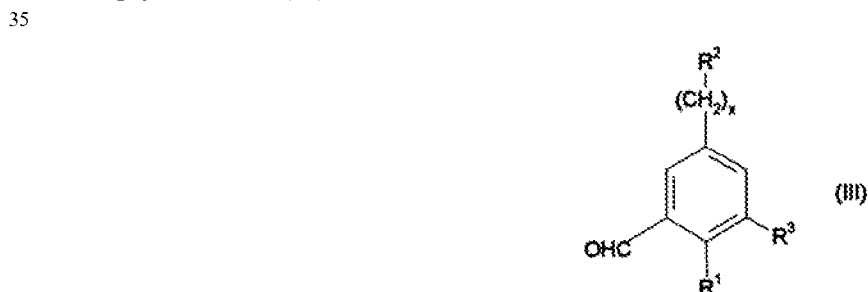
25 Spojevi koji su specifični antagonisti NK<sub>1</sub> receptora, kao što su spojevi formule (I), mogu se davati u kombinaciji sa spojevima koji su specifični antagonisti NK<sub>2</sub> receptora.

Spojevi formule (I) i njihove soli i otopinai, mogu se dobiti općim, dolje navedenim metodama. Kod donjeg opisa grupe R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> i x su kao gore definirani za spojeve formule (I), ukoliko nije drugačije određeno.

30 Prema prvom općem postupku (A), spoj formule (I) može se dobiti reakcijom spoja formule (II):



sa spojem formule (III)



40 da bi se dobio Intermedijerni imin, koji se po želji može izolirati, nakon čega se vrši redukcija imina korištenjem prikladnog metalnog redukcionog sredstva kao što je metalni hidrid, na primjer borni hidrid, alan hidrid ili metalni hidrid kompleks kao litijum aluminijum hidrid ili natrijum borhidrid ili organometalni kompleks kao što je bor-metil sulfid, 9-borabiciklononan (9-BBN), trietilsilan, natrijev triacetoksiborhidrid, natrijev cijanoborhidrid i slično. Alternativno se može koristiti katalitička hidrogenacija, na primjer koristeći platinijev katalizator u prikladnom otapalu, npr. etanolu.

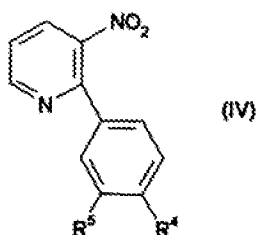
Kondenzaciona reakcija se uglavnom vrši u prikladnom otapalu kao što je alkohol (npr. metanol), aromatski, ugljikovodik (npr. benzen, toluen ili ksilen) ili klorirani ugljikovodik (npr. diklorometan ili dikloroetan) na temperaturi od ambijentalne do temperature refluksa reakcijske mješavine. Reakcija se obično vrši u prisustvu katalitičke količine prikladnog kiselog kondenzirajućeg sredstva kao što je p-toluensulfonska kiselina ili octena kiselina i/ili dehidrirajuće sredstvo kao što su molekularna sita ili se reakcija može vršiti pod Dean-Stark uvjetima.

Redukcija se obično vrši u prikladnom otapalu kao što je acetonitril, dimetilformamid, benzen, klorirani ugljikovodik kao što je diklorometan ili dikloroetan, eteri kao dietil eter, tetrahidrofuran, dioksan i 1,2-dimetoksietan i alkoholi kao što je etanol, na temperaturi u rasponu od 0°C do temperature refluksa reakcijske mješavine.

Postupak (A) može se vršiti i u jednom koraku bez izolacija Intermedijernog imina, ako se kondenzacijska reakcija vrši u prisustvu natrijum cijanoborhidrida ili natrijum triacetoksiborhidrida. Stoga je u ovom slučaju redukcija nepotrebna.

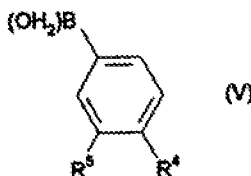
Kad se provodi postupak (A) gdje je R<sup>2</sup> grupa (C) kao što je gore definirano, R<sup>6</sup> je uglavnom C<sub>1-4</sub>alkilna grupa.

Spojevi formule (II) mogu se dobiti redukcijom spojeva formule (IV)



pod odgovarajućim redukcionim uvjetima, kao što je katalitička hidrogenacija, na primjer uz korištenje platinskog katalizatora, npr. platinskog (IV) oksida u odgovarajućem otapalu kao etanol, uglavnom u prisustvu koncentrirane klorovodikove kiseline.

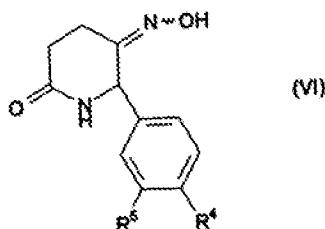
Spojevi formule (IV) mogu se dobiti reakcijom 2-kloro-3-nitropiridina sa spojem formule (V)



u prisustvu paladijskog (0) katalizatora kao što je tetrakis (trifenil fosfin) paladij (0). Reakcija se obično vrši u prisustvu otapala kao što je eter, npr. dimetoksietan, na povišenoj temperaturi i u prisustvu baze kao što je natrijum karbonat.

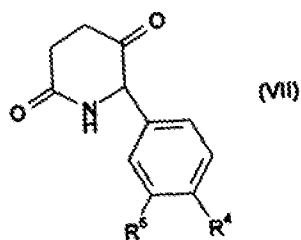
Spojevi formule (V) mogu se dobiti reakcijom odgovarajućih bromo-spojeva pod Grignard uvjetima, nakon čega slijedi reakcija sa triizopropilboratom.

Alternativno se spojevi formule (II) mogu dobiti redukcijom spojeva formule (VI)



pod odgovarajućim uvjetima redukcije, na primjer uz korištenje metalnog hidrid kompleksa kao što je natrijum borhidrid u prisustvu cirkonijum (IV) klorida u prikladnom otapalu kao što je tetrahidrofuran.

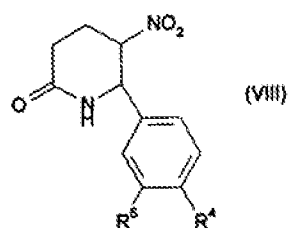
Spojevi formule (VI) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (VII)



sa hidrosilamin hidrokloridom u prisustvu piridina.

5

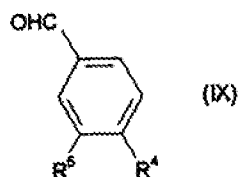
Spojevi formule (VII) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (VIII)



sa ozonom u prisustvu kalijevog t-butoksida u prikladnom otapalu kao što je mješavina diklorometana i metanola.

10

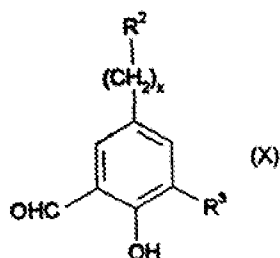
Spojevi formule (VIII) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (IX)



sa metil-4-nitrobutiratom i amonijum acetata u prikladnom otapalu kao što je alkohol, npr. etanol na povišenoj temperaturi.

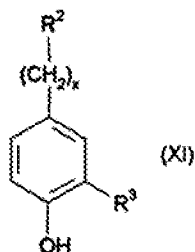
15

Spojevi formule (III) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (X)



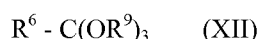
20 sa C<sub>1-4</sub>alkilirajućim sredstvom kao što je C<sub>1-4</sub>alkil jodid, u prisustvu baze kao što je kalijev karbonat.

Spojevi formule (X) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (XI)



sa heksametilentetraminom u prisustvu trifluorooctene kiseline na povišenoj temperaturi.

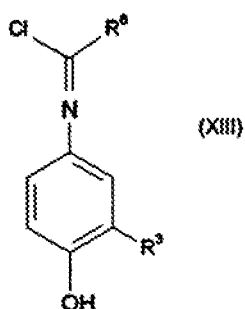
- 5 Spojevi formule (XI), gdje je  $R^2$  grupa (A) kao što je gore definirano, a  $x$  je nula, mogu se dobiti reakcijom prikladnog p-hidroksianilina ili njegovog zaštićenog derivata, sa spojevima formule (XII)



- 10 (gdje je  $R^9$  metil ili etil), na primjer trietilortoacetat u octenoj kiseline, nakon čega se vrši reakcija sa natrijum azidom na povišenoj temperaturi i deprotekcija, ukoliko je potrebna.

Spojevi formule (XI) gdje je  $R^2$  grupa (A) kao što je gore definirano, a  $x$  je nula, može se također dobiti reakcijom formule (XIII)

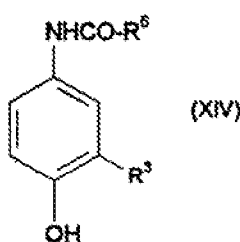
15



ili njenih zaštićenih derivata, sa natrijum azidom u octenoj kiseline na povišenoj temperaturi.

Spojevi formule (XIII) mogu se dobiti reakcijom spoja formule (XIV)

20



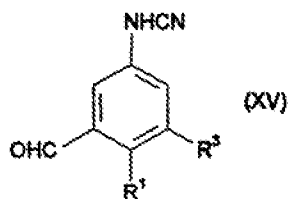
ili njegovih zaštićenih derivata, sa smolom podržanim trifenilfosfinom u karbon tetrakloridu na povišenoj temperaturi.

- 25 Spojevi formule (XIV) mogu se dobiti reakcijom odgovarajućeg --hidroksianilina ili njegovog zaštićenog derivata, sa pogodnim kloridom ili anhidridom kiseline, tj.  $R^6-COCl$  ili  $R^6-CO.O.CO-R^6$ , m tj. anhidridom trifluorooctene kiseline ili ciklopropan karbonil kloridom.

- 30 Spojevi formule (XI) gdje je  $R^2$  grupa (A) kao što je gore definirano, a  $x$  je nula ili njihovi zaštićeni derivati mogu se alternativno dobiti reakcijom spojeva formule (XIV) ili njihovih zaštićenih derivata, sa anhidridom kiseline kao što je anhidrid trifluorooctene kiseline ili anhidrid trifluorometan sulfonske kiseline i natrijum azid u acetonitrilu.

Spojevi formule (III) gdje je  $R^2$  grupa (A) kao što je gore definirano,  $x$  je nula, a  $R^6$  je  $-NH_2$ , mogu se alternativno dobiti reakcijom spojeva formule (XV)

35

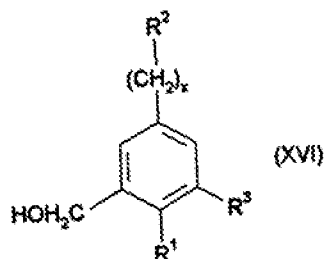


ili njihovih zaštićenih derivata, sa amonijum kloridom ili natrijum azidom na povišenoj temperaturi, obično u otapalu kao što je dimetilformamid, nakon čega se vrši deprotekcija tamo gdje je potrebno.

5 Spojevi formule (XV) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (III) gdje je  $R^2$  grupa (A) kao što je gore definirano, x je nula, a  $R^6$  je vodik ili njihovim zaštićenim derivatima, sa n-butil litijem u prikladnom otapalu kao što je tetrahidrofuran.

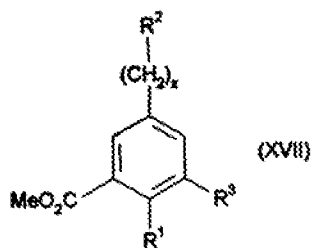
10 Spojevi formule (III) ili njihovi zaštićeni derivati, gdje  $R^6$  predstavlja jednu grupu, mogu se pretvoriti u druge spojeve formule (III) ili njihove zaštićene derivate, gdje  $R^6$  predstavlja različitu grupu, uz korištenje uobičajenih postupaka, kao što su alkilacija, acilacija ili oksidacija.

Spojevi formule (III) mogu se alternativno dobiti oksidacijom spojeva formule (XVI)



15 sa prikladnim oksidansom kao što je manganov dioksid u prikladnom otapalu kao što je eter, npr. tetrahidrofuran, na povišenoj temperaturi.

20 Spojevi formule (XVI) mogu se dobiti redukcijom spojeva formule (XVII)

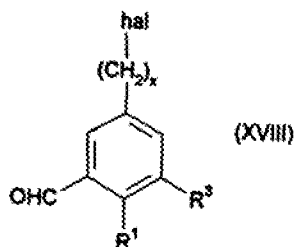


25 sa prikladnim redukcionim sredstvom kao što je metalni hidrid kompleks, npr. litijum borhidrid u prikladnom otapalu kao što je eter, npr. tetrahidrofuran ili alkohol, npr. etanol ili njihove mješavine.

Spojevi formule (XVII) gdje je  $R^2$  grupa (A) kao što je gore definirano, a x je nula, mogu se dobiti iz odgovarajućeg estera 2-alkoksi-5-amino benzoeve kiseline, reakcijom sa spojevima formule (XII) kao što je gore definirano, npr. trietil ortoformijat i natrijum azid u glacialnoj octenoj kiselini i dimetilformamidu na povišenoj temperaturi.

30 Prikladni esteri 2-alkoksi-5-amino-benzoeve kiseline su ili poznati ili se mogu dobiti prema poznatim metodama za dobivanje poznatih spojeva, npr. metodom koju je opisao Bergamn et al u Can.J.Chem. (1973), 51, 162-70.

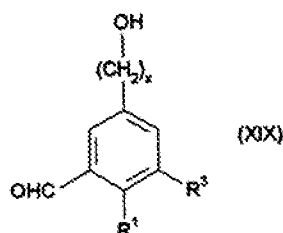
Spojevi formule (III), gdje je  $R^2$  grupa (A) ili (B) kao što je gore definirano, a x je nula, mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (XVIII)



(gdje je hal halogen, npr. atom broma ili klora) sa tetrazolom u prisustvu baze kao što je trietilamin ili kalijev karbonat u prikladnom otapalu kao što je diklorometan ili dimetilformamid.

5

Spojevi formule (XVIII) gdje je  $x = 1$ , mogu se dobiti reakcijom spojeva formule

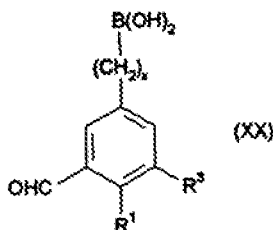


10 ili njihovih zaštićenih derivata, sa karbon tetrahalidom, npr. karbon tetrabromidom, u prisustvu trifenilfosfina i prikladnog otapala kao što je eter, nakon čega se vrši deprotekcija, tamo gdje je potrebno.

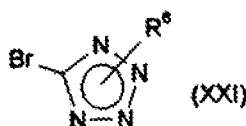
Spojevi formule (XIX) mogu se dobiti redukcijom odgovarajućih aldehida nakon zaštite aldehidne grupe orto u  $R^1$ .

15 Spojevi formule (XI) gdje je  $R^2$  grupa (B) a  $x$  je nula, mogu se dobiti reakcijom odgovarajućeg 1-fluoro-4-nitrobenzena sa IH-tetrazolom u prikladnom otapalu na povišenoj temperaturi, nakon čega se vrši redukcija nitro grupe katalitičkom hidrogenacijom, a nakon toga pretvaranje dobivene amino funkcije u alkoholnu funkciju, uz korištenje dušičaste kiseline.

20 Spojevi formule (III) gdje je  $R^2$  grupa (C) kao što je gore određeno, mogu se dobiti reakcijom spoja formule (XX)



sa spojem formule (XXI)

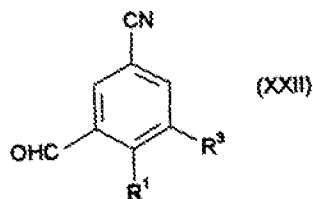


25

u prisustvu paladijevog (0) katalizatora kao što je tetrakis (trifenilfosfin) paladij (0) u prikladnom otapalu kao što je eter (npr. dimetoksietan) na povišenoj temperaturi.

30 Spojevi formule (XX) mogu se dobiti prema sličnim metodama za dobivanje spojeva formule (V) gore.

Alternativno se spojevi formule (III) gdje je  $R^2$  grupa (C) kao što je gore definirano,  $x$  je nula a  $R^6$  je vodik, mogu dobiti reakcijom spojeva formule (XXII)



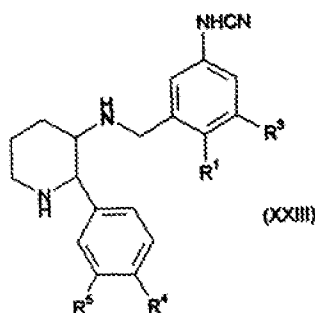
ili njihovih zaštićenih derivata, sa tributiltinazidom na povišenoj temperaturi, nakon čega se vrši deprotekcija tamo gdje je potrebno.

5

Spojevi formule (XXII) mogu se dobiti iz odgovarajućeg p-hidroksibenzonitrila i heksametilentetramina kao što je gore opisano za dobivanje spojeva formule (X) iz spojeva (XI).

Prema daljnjem općem postupku (B), spojevi formule (I) gdje je  $R^2$  grupa (A) kao što je gore opisano, x je nula, a  $R^6$  je  $-NH_2$ , mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (XXIII)

10



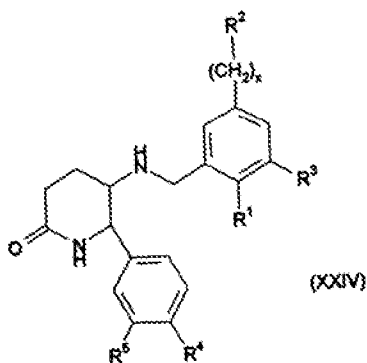
sa amonijum kloridom i natrijum azidom pod gore opisanim uvjetima za dobivanje spojeva formule (III) iz spojeva formule (XV).

15

Spojevi formule (XXIII) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (XV) s spojevima formule (II) pod gore opisanim uvjetima za postupak (A).

Prema daljnjem općem postupku (C), spojevi formule (I) mogu se dobiti redukcijom spojeva formule (XXIV)

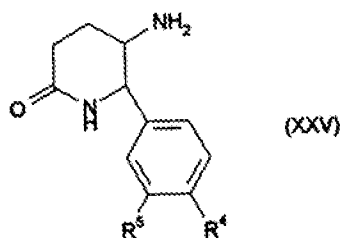
20



sa prikladnim redukcionim sredstvom kao što je metal hidrid, na primjer hidrid bora, u prikladnom otapalu kao što je eter, npr. tetrahidrofuran, na temperaturi okoline.

25

Spojevi formule (XXIV) mogu se dobiti reakcijom spojeva formule (III) sa spojevima formule (XXV)



pod uvjetima kao što je gore opisano za postupak (A).

5 Spojevi formule (XXV) su ili poznati ili se mogu dobiti prema metodama koje su poznate za dobivanje poznatih spojeva, na primjer prema metodi opisanoj u Evropskoj prijavi patenta br. EP-A-0436334, na koju se ovdje pozivamo.

Prikladne zaštitne grupe za hidroksilnu funkciju obuhvaćaju benzilne grupe koje se mogu uvesti i odstraniti prema uobičajenim postupcima. Deprotekcija se primjerice može provesti katalitičkom hidrogenacijom.

10 Aldehidne funkcije mogu se zaštititi kao acetali koji se mogu uvesti i odstraniti prema uobičajenim postupcima. Na primjer, deprotekcija se može provesti kiselim hidrolizom.

Spojevi formula (III), (IV), (X), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XXIII) i (XXIV) su novi i stoga čine daljnji aspekt izuma.

15 Spojevi formula (XXIII) i (XXIV) mogu se koristiti kao Intermedijeri za dobivanje spojeva formule (I), a imaju i aktivnost antagonista tahikinina kad se koriste u liječenju i stoga čine daljnji aspekt izuma.

20 Tamo gdje je poželjno da se spoj formule (I) izolira kao sol, na primjer farmaceutski prihvatljiva sol, to se može postići reakcijom spoja formule (I) u obliku slobodne baze sa odgovarajućom količinom prikladne kiseline u prikladnom otapalu kao što je alkohol (npr. etanol ili metanol), ester (npr. etil acetat) ili eter (npr. dietil eter ili tetrahidrofuran).

Farmaceutski prihvatljive soli mogu se dobiti i iz drugih soli, uključivši druge farmaceutski prihvatljive soli, spoja formule (I), uz korištenje uobičajenih metoda.

25 Spojevi formule (I) mogu se lako izolirati u asocijaciji sa molekulama otapala kristalizacijom ili iz isparavanja prikladnog otapala, da bi se dobili odgovarajuće otopine.

30 Kad je potreban određeni enantiomer spoja opće formule (I), isti se može dobiti na primjer rezolucijom odgovarajuće mješavine optičkih izomera spoja formule (I) uz korištenje uobičajenih metoda.

35 Stoga se u jednom primjeru može koristiti odgovarajuća optički aktivna kiselina, da bi se dobile soli sa mješavinom optičkih izomera spoja opće formule (I). Dobivena mješavina izomernih soli može se rastaviti na primjer frakcijskom kristalizacijom u diastereoizomerne soli, iz kojih se može izolirati traženi optički izomer spoja opće formule (I) konverzijom u traženu slobodnu bazu.

Alternativno se optički izomeri spoja opće formule (I) mogu sintetizirati iz prikladnih optički aktivnih Intermedijera, uz korištenje bilo kojeg od ovdje opisanih postupaka.

40 Posebno prikladan način za dobivanje optički aktivnih intermedijera formule (II) iz njihove enantiomerne mješavine (mješavine optičkih izomera), je frakcijska kristalizacija uz korištenje (2R, 3R)-bis-(4-metil-benzililoksi)-jantarne kiseline. Stoga se cis (S, S) oblik Intermedijera (II) može dobiti iz njihove enantiomerne mješavine (npr. racemske mješavine) frakcijskom kristalizacijom sa (2R, 3R)-bis (4-metil-benziloksi)-jantarnom kiselinom u odgovarajućem otapalu kao što je vodeni alkohol, npr. vodeni etanol, izolirajući dobivenu sol i pretvarajući je u odgovarajuću optički aktivnu slobodnu bazu, uobičajenim postupcima, na primjer iuz korištenje vodenog amonijaka. Takav postupak je nov i čini daljnji aspekt izuma.

Soli dobivene između Intermedijera (II), uključivši 2-fenil-piperidin-3-ilamin i (2R, 3R)-bis-(4-metil-benziloksi)-jantarnu kiselinu su nove i čine daljnji aspekt izuma.

50 Specifični enantiomeri spoja formule (I) mogu se dobiti i kromatografijom na odgovarajućoj enantiomernoj mješavini na kiralnom stupcu, na primjer kiralnim preparativnim h.p.l.c.-om.



Specifični diastereoizomeri spoja opće formule (I) mogu se dobiti uobičajenim metodama, na primjer sintezom iz prikladnog asimetričnog polaznog materijala uz korištenje bilo kojih od ovdje opisanih postupaka ili konverzijom mješavine izomera spoja opće formule (I) u odgovarajuće diastereoizomerne derivate, npr. soli, koje se potom mogu odvojiti na uobičajen način, npr. kromatografijom ili frakcijskom kristalizacijom.

5

Alternativno se diastereoizomeri mogu odvojiti bez potrebe za daljnju derivatizaciju.

Standardne metode razlučivanja opisane su primjerice u "Stereochemistry of Carbon Compounds", autora E.L. Eliel (McGraw Hill, 1962) i "Tables of Resolving Agents" autora S.H. Wilen.

10

Različite gore opisane metode mogu se koristiti za uvođenje željenih grupa na bilo kojem stupnju kod formiranja željenog spoja korak po korak, a te opće metode mogu se kod takovih višestepenih postupaka, kombinirati na različite načine. Redosljed reakcija kod takovih višestepenih postupaka mora se odabrati tako, da reakcijski uvjeti koji se koriste ne utječu na grupe u molekuli, koje se žele u finalnom proizvodu.

15

Izum je u daljnjem tekstu ilustriran sljedećim Intermedijerima i primjerima koji ne ograničavaju izum. Sve temperature su u 0°C. Fleš stupna kromatografija (FCC) provodi se na siliki (Merck 9385). Koriste se sljedeće skraćenice: eterdietil eter.

20

Intermedijat 1

#### 4-tetrazol-1-il-fenol

25

U miješanu otopinu p-amino-fenola (0.1mol) u glacijalnoj octenoj kiselini (140ml) na 70-75° pod dušikovom atmosferom, doda se trietilortoformijat (0.1mol). Mješavina se 4 sata miješa na toj temperaturi, a potom se malo pomalo dodaje natrijev azid (0.32mol) i reakcija se nastavlja daljnjih 18 sati, hladi na sobnu temperaturu i izlije na ledenu vodu (400ml), te ekstrahira sa dietil eterom (3x400ml) i etil acetatom (1x400ml), suši (MgSO<sub>4</sub>), filtrira i koncentrira, da bi se dobio tamno smeđi talog koji se melje u fini prag sa 200 ml mješavine etanola:dietil etera (1:1 v/v), te filtrira i dobiva se 30% naslovnog spoja.

30

T.l.c. (eter) Rf 0.65

Slično se dobiva:

iz p-amino fenola (0.05mol), trietilortoacetata (0.05mol) i natrijum azida (0.16mola) naslovni spoj kao tamno smeđa kruta supstanca. Dobivena količina: 8%.

35

T.l.c. (eter) Rf, 0.8

Intermedijat 3

#### 4-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenol

40

Iz p-aminofenola (0.05mola), trietilortopropionata (0.05mola) i natrijum azida (0.16 mol), dobije se naslovni spoj kao tamno smeđa kruta supstanca. Dobivena količina: 9%.

T.l.c. (eter) Rf 0.72.

45

Intermedijat 4

#### 4-(5-propil-tetrazol-1-il)-fenol

50

Iz p-aminofenola (6g), trimetilortobutirata (8.1g) i natrijum azida (10g), dobiva se naslovni spoj kao tamno smeđa tekućina (0.55g).

T.l.c. (eter/diklorometan (1:9)), Rf 0.27

Intermedijat 5

55

#### 2-hidroksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehid

Otopina 4-tetrazol-1-il-fenola (0.01mol) u trifluorooctenoj kiselini (20ml) i heksametilentetramina (0.04mola) zagrijava se 18 sati na 70°, hladi na sobnu temperaturi i polije sa 2N otopinom sumporne kiseline (50ml). Mješavina se ekstrahira sa etil acetatom (3x100ml), suši (MgSO<sub>4</sub>), filtrira i koncentrira, da bi se dobio talog koji se pročišćava sa FCC (diklorometan/metanol (9:1)), te se dobiva naslovni spoj u količini od 30%.

60

T.l.c. (diklorometan/metanol 9:1) Rf 0.6.

Slično se dobiva:

5 Intermedijat 6

2-hidroksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)i-benzaldehid

iz 4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenola (3.97mmol) naslovni spoj (dobivena količina 70%) kao svjetlo žuta čvrsta supstanca.

T.l.c. (diklorometan/metanol (9:1) Rf 0.9.

10

Intermedijat 7

5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2-hidroksi-benzaldehid

iz 4-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenol (4.73mmol) naslovni spoj u količini od 50% kao bijela čvrsta supstanca. T.l.c.

15 (diklorometan/metanol (9:1) Rf 0.9.

Intermedijat 8

2-hidroksi-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

20 iz 4-(5-propil-tetrazol-1-il)-fenol (0.55g) 0.3g naslovnog spoja kao svjetložuta tekućina.

T.l.c. (eter/diklorometan (1:9)), Rf 0.41

Intermedijat 9

25 5-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-2-hidroksi-benzaldehid

iz 4-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-fenol (1.5g) naslovni spoj (810mg) kao bijela kruta supstanca, talište 96°.

Intermedijat 10

30 2-hidroksi-5-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)i-benzaldehid

iz 4-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-fenola (10.64g) naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (5.0g).

T.l.c. (diklorometan), Rf=0.35

Intermedijat 11

35

2-hidroksi-5-(5-fenil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 4-(5-fenil-tetrazol-1-il)-fenola (2.32g) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (1.75g).

T.l.c. (5% etil acetat/diklorometan), Rf 0.6.

40 Intermedijat 12

3-fluoro-2-hidroksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)i-benzaldehid

iz 2-fluoro-4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenola (2.8g) dobiva se naslovni spoj kao bijela čvrsta supstanca (2.2g).

T.l.c. (cikloheksan/etil acetat (1:1)), Rf 0.7.

45

Intermedijat 13

2-hidroksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

50 iz 4-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenol (45mmola) dobiva se naslovni spoj (8.8g) kao svjetložuta čvrsta supstanca.

T.l.c. (heksan/eter (2:1)) Rf 0.36

Intermedijat 14

2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehid

55

Otopini od 2-hidroksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehida (2.63mmola) u dimetilformamidu (5ml), doda se kalijum karbonat (3.95mmola) i jodometan (3.95mmol) i mješavina se 2 sata miješa pod dušikovom atmosferom. Potom se izlije u vodu (100ml) i dobivena čvrsta supstanca se filtrira, da bi se dobio naslovni spoj (67%).

T.l.c. (eter) Rf 0.45

60

Slično se dobiva:

Intermedijjat 15

2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 2-hidroksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (2.79mmol) dobiva se naslovni spoj (42%) kao bijele iglice.  
T.l.c. (diklorometan/metanol (9:1)) Rf 0.5).

Intermedijjat 16

5-(5-etyl-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehyd

iz 5-(5-etyl-tetrazol-1-il)-2-hidroksi-benzaldehyda (2.84mmol) dobiva se naslovni spoj (67% dobivene količine) kao bijela čvrsta supstanca T.l.c. (eter) Rf 0.4.

Intermedijjat 17

2-metoksi-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 2-hidroksi-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (300mg), dobiva se naslovni spoj (265 mg) kao bijela čvrsta supstanca.  
T.l.c. (eter) Rf 0.27.

Intermedijjat 18

5-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehyd

iz 5-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-2-hidroksi-benzaldehyda (800mg) dobiva se naslovni spoj (800 mg) kao bijela čvrsta supstanca, talište 142°.

Intermedijjat 19

2-metoksi-5-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 2-hidroksi-5-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd (5.0g), da bi se dobio naslovni spoj kao žuta čvrsta supstanca (2.1 g).

T.l.c. (etyl acetat), Rf=0.8

Intermedijjat 20

2-metoksi-5-(5-fenil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 2-hidroksi-5-(5-fenil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (0.636 g) dobiva se naslovni spoj kao žuta čvrsta supstanca (0.575 g).

T.l.c. (5% etyl acetat/diklorometan), Rf 0.55.

Intermedijjat 21

2-metoksi-5-(5-metilamino-4,5-dihidro-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol-5-ilamina (0.5g) dobiva se naslovni spoj kao čvrsta supstanca (0.15 g).

T.l.c. (5% metanol/diklorometan), Rf 0.6.

Intermedijjat 22

3-fluoro-2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 3-fluoro-2-hidroksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (2.2 g), dobiva se naslovni spoj kao kremasta čvrsta supstanca (1.5 g).

T.l.c. (etyl acetat/cikloheksan (1:1)), Rf=0.4.

Intermedijjat 23

2-metoksi-5-(5-triflurometil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

iz 2-hidroksi-5-(5-triflurometil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (1.56mmol) dobiva se naslovni spoj kao žuto čvrsto tijelo (0.48 g).

T.l.c. (eter/heksan (2:1)) Rf 0.38.

Intermedijjat 24

2-etoksi-5-tetrazol-1-ilbenzaldehyd

iz etil jodida i 2-hidroksi-5-tetrazol-1-ilbenzaldehyda (2.6mmol) dobiva se naslovni spoj (0.52 g) kao žuta čvrsta supstanca.

$v_{\max}$  (KBr)  $1677\text{ cm}^{-1}$ .

5

Intermedijjat 25

2-izopropoksi-5-tetrazol-1-ilbenzaldehyd

iz izopropil jodida i 2-hidroksi-5-tetrazol-1-ilbenzaldehyda (2.6 mmol) dobiva se naslovni spoj (0.40 g) kao žuta čvrsta supstanca.

10

$v_{\max}$  (KBr)  $1681\text{ cm}^{-1}$ .

Intermedijjat 26

(2S)-fenil-piperidin-(3S)-il-amin(2R,3R)-bis(4-metil-benzoiloksi)-sukcinat 1:1

(2R,3R)-bis-(4-metil-benzoiloksi)-jantarna kiselina dodaje se malo pomalo u trajanju od 5 minuta u miješanu otopinu racemskog 2-fenil-piperidin-3-ilamina (66g) u etanolu (5.2l) i vodi (783ml) na  $60^{\circ}$ . Otopina se potom 0.5 h miješa na temperaturi između  $60-70^{\circ}$ . Otopina se preko noći hladi na sobnoj temperaturi. Kruti materijal se sakupi i suši u vakuumu na  $70^{\circ}$  (80g). Uzorak (10g) se rekristalizira iz etanola (510ml) i vode (90ml) i dobiva se gotovo bezbojna kristalasta čvrsta supstanca (7.6g), talište  $169-171^{\circ}$ .

20

Nalaz: C,62.6; H,6.2; N,4.5  
 $C_{11}H_{16}N_2 \cdot C_{20}H_{18}O_8 \cdot 2H_2O$  traži: C,62.2; H,6.4; N, 4.7%.  
 $(a)_{\text{D}}^{20} a = +34.3^{\circ}$

25

Slično se dobiva:

Intermedijjat 27

2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamin-2R,3R-bis-(4-metil-benzoiloksi)-sukcinat

Iz racemskog 2-(4-fluorofenil)-piperidin-3-ilamina (1.0g) i (2R,3R)-bis-(4-metilbenzoiloksi)-jantarne kiseline (2.0 g), dobiva se naslovni spoj kao bijela kristalasta čvrsta supstanca (803.5 mg). ( $CD_3OD$ ) obuhvaća 1.5-2.2 (m, 5H), 2.4 (s, 6H), 2.85-3.05 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.27 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ ), 5.86 (s, 2H), 7.0 (t, 2H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.3 (d, 4H,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.45 (dd, 2H,  $J = 8.7$  i  $5\text{Hz}$ ). Kiralni HPLC na CHIRALCEL-OD-h stupcu eluirajući sa heksanom koji sadrži 2% izopropilnog alkohola koji ima samo jedan enantiomer ( $t_{\text{R}} = 35.83$  mins).

35

T.l.c. (cikloheksan/etilacetat (9:1)) Rf 0.36.

Intermedijjat 28

(2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamin

(2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamin (2S,3S)-bis-(4-metil-benzoiloksi)-sol jantarne kiseline (1:1) (6.9g) stavi se u koncentriranu 0.880 vodenu otopinu amonijaka (100 ml) i nekoliko minuta se mućka. Bazična otopina se ekstrahira sa kloroformom (3x150 ml), suši ( $Na_2DO_4$ ) i koncentrira u vakuumu, te se dobiva (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamin (1.85 g) kao bezbojno ulje.

40

$(a)_{\text{D}}^{20}(HCl\text{ sol}) = +65.48^{\circ}$  ( $C=0.006\text{ g/ml}$ ).

45

$^1H$  NMR ( $HCl$  sol,  $D_2O$ ) 2.05 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.16 (q, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.99 (d, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.45 (m, 2H), 7.59 (m, 3H).

Mali uzorak slobodne baze (50 mg) derivatizira se kao njen trifluoroacetilni analog za kiralnu HPLC analizu. Uzorak se otopinai u acetonitrilu (4 ml) i obradi sa 1-(trifluoroacetil)imidazolom (0.4 ml). Otopina se 1 sat miješa na  $65^{\circ}$ , koncentrira u vakuumu, a talog se otopinai u diklorometanu (5 ml). Organski sloj se ispere sa razrijeđenom sumpornom kiselinom (2 ml), potom se koncentrira i otopinai u heksanu-izopropilalkoholu (98:2) za uštrcavanje na HPLC stupac. Kiralni HPLC (Chiracel-OD-H stupac, serija br. 09-02-20709, eluent heksan-izopropilalkohol 98:2, brzina protoka 1ml/min, detekcija uv 230 nm, temperatura  $40^{\circ}$ ) vrijeme zadržavanja 12.93 min.

55

Intermedijjat 29

N-(4-benziloksi-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamid

U mješavinu 4-benziloksianilin hidroklorida (0.19 mola) u diklorometanu (750 ml) na  $0^{\circ}$  pod dušikom, ukapa se anhidrid trifluoroctene kiseline (27.6 ml), a potom trietilamin (60 ml). Nakon 24 sata mješavina se izlije u t-butil metil

eter (1.51) i ispere sa 2N klorovodične kiseline (11). Organska faza se suši (MgSO<sub>4</sub>) i ispari u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao bijela čvrsta supstanca (52.3 g).  
T.l.c. (cikloheksan(etilacetat (9:1)) Rf 0.36.

## 5 Intermedijjat 30

trans-6-(3-bromo-fenil)-5-nitro-piperidin-2-one

Mješavina 3-bromobenzaldehida (82.20 g), metil-4-nitrobutirata (65.3 g) i amonijum acetata (68.5 g) u etanolu (400ml), zagrijava se 18 sati do refluksa. Otapalo se odstrani u vakuumu, a dobivena mješavina samelje se u fini prah sa etanolom (400 ml), te se dobiva naslovni spoj kao bijela čvrsta supstanca (97.46 g).

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.30 (1H, m), 2.55 (3H, m), 4.70 (1H, m), 5.25 (1H, m), 6.7 (1H, s), 7.2-7.6. (4H, m).

Slično se dobiva:

## 15 Intermedijjat 31

trans-6-(4-metoksi-fenil)-5-nitro-piperidin-2-one

Iz p-anisaldehyda (5 g) i metil 4-nitrobutirata (5.4 g) dobiva se naslovni spoj (7.37) kao bijeli prah.

T.l.c. (etil acetat), Rf 0.35.

## 20 Intermedijjat 32

trans-6-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-nitro-piperidin-2-one

Iz 3-bromo-4-metilbenzaldehyda (30 g) i metil-4-nitrobutirata (22.17 g) dobiva se naslovni spoj (24.5 g) kao smeđi prah.

T.l.c. (etil acetat) Rf 0.4.

25

## Intermedijjat 33

6-(3-kloro-fenil)-5-nitro-piperidin-2-one

Iz 3-klorobenzaldehida (5 g) i metil-4-nitrobutirata (5.23 g), dobiva se naslovni spoj (6.84 g) kao bijeli prah.

30 T.l.c. (etil acetat), Rf 0.55.

## Intermedijjat 34

6-(3-bromo-fenil)-piperidin-2,5-dion

35 Kalijev t-butksid (38.7 g) doda se u miješanu otopinu trans-6-(3-bromo-fenil)-5-nitro-piperidin-2-one (96.3 g) u diklorometanu (500 ml) i metanolu (500 ml). Mješavina se ohladi na -70° i kroz miješanu otopinu se 7 sati snažno propusti ozon u mjehurićima. Mješavina se pročisti sa dušikom i doda se pH6.5 fosfatni pufer (500 ml). Dodaju se natrijum tiosulfat (120 g) i voda (500 ml) i mješavina se ostavi preko noći, da se zagrije na sobnu temperaturu. Mješavina se testira na peroksid, potom ekstrahira sa diklorometanom (600 ml x 3). Spojeni organski ekstrakti se isperu sa vodom (500 ml), potom zasite slanom vodom (500 ml), suše (MgSO<sub>4</sub>) i ispare u vakuumu. Mljevenje u fini prah sa eterom i heksanom daje naslovni spoj kao bijelu čvrstu supstancu (70.0 g).

40 T.l.c. (etil acetat) Rf 0.43.

Slično se dobiva:

45

## Intermedijjat 35

6-(4-metoksi-fenil)-piperidin-2,5-dion

Iz trans-6-(4-metoksi-fenil)-5-nitro-piperidin-2-one (7.37 g), dobiva se naslovni spoj (5.53 g) kao žuti prah.

50 T.l.c. (etil acetat), Rf 0.3.

## Intermedijjat 36

6-(3-bromo-4-metil-fenil)-piperidin-2,5-dion

55 Iz trans-6-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-nitro-piperidin-2-one (24.5 g), dobiva se naslovni spoj (19.9 g) kao smeđe ulje.

T.l.c. (etil acetat) Rf 0.45.

## Intermedijjat 37

60 6-(3-kloro-fenil)-piperidin-2,5-dion 5-oksim

Mješavina od 6-(3-bromo-fenil)-piperidin-2,5-diona (38,2 g) i hidroksilamin hidroklorida (19.8 g) u piridinu (300ml) miješa se na sobnoj temperaturi pod dušikom. Nakon 4 sata, mješavina se ispari u vakuumu. Sirova mješavina podijeli se između kloroforma (200 ml) i vode (200 ml), a potom učini bazičnom sa dodatkom 8% otopine sode bikarbone (300 ml). Mješavina se ekstrahira sa kloroformom (300 ml x 2). Spojeni organski ekstrakti se isperu sa zasićenom slanom vodom i ispare u vakuumu. Mljevenje u fini prah sa eterom, daje naslovni spoj kao svjetložutu čvrstu supstancu (34.9g). T.l.c. (etil acetat) Rf 0.44, 0.28 E/Z mješavina.

Slično se dobiva:

10 Intermedijat 39

6-(4-metoksi-fenil)-piperidin-2,5-dion 5-oksim

Iz 6-(4-metoksi-fenil)-piperidin-2,5-diona (5.27 g) i hidroksilamina (3.34 g) dobiva se naslovni spoj (4.38 g) kao svjetlosmeđi prah.

15 T.l.c. (etil acetat), Rf 0.34, 0.21.

Intermedijat 40

6-(3-bromo-4-metil-fenil)-piperidin-2,5-dion-5-oksim

20 Iz 6-(3-bromo-4-metil-fenil)-piperidin-2,5-diona (19,7 g) i hidroksilamin hidroklorida (9.77 g) dobiva se naslovni spoj (6.37g) kao žuta čvrsta supstanca.

T.l.c. (etil acetat) Rf 0.56.

Intermedijat 41

25

6-(3-kloro-fenil)-piperidin-2,5-dion 5-oksim

Iz 6-(3-kloro-fenil)-piperidin-2,5-diona (5.27 g) i hidroksilamin hidroklorida (3.27 g) dobiva se naslovni spoj (4.57 g) kao žuti prah.

T.l.c. (etil acetat), Rf 0.55, 0.33 (E/Z mješavina).

30

Intermedijat 42

cis-2-(3-bromo-fenil)-piperidin-3-ilamin

35 Suhi tetrahidrofuran (100 ml) doda se u laboratorijsku tikvicu koja sadrži cirkonijum (IV) klorid (6.17 g) i hladi se na 0° pod dušikom. Doda se natrijum borhidrid (4.0g) i mješavina se miješa 15 minuta, dok se zagrijava na sobnu temperaturu. Ukapa se suspenzija od 6-(3-bromo-fenil)-piperidin-2,5-dion 5-oksima (xg) u suhom tetrahidrofuranu (50 ml) i mješavina se 18 sati miješa na sobnoj temperaturi. Oprezno se doda klorovodična solna kiselina i mješavina se 3 sata zagrijava na refluxu. Mješavina se ispari u vakuumu, a talog se podijeli između 0:88 amonijaka (40 ml) u vodi (200 ml) i kloroform (100 ml). Vodena faza se ekstrahira sa kloroformom (100 ml x 3). Spojeni organski ekstrakti se suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i isparavaju do ulja. Ulje se otopinai u etanolu (50 ml) i zakiseli dodatkom eteričnog vodikovog klorida. Otopina se ispari, a talog rekristalizira iz i-propanol-heksana, te se dobiva bijela čvrsta supstanca. Čvrsta supstanca se obradi sa otopinom 2N natrijum hidroksida (200 ml) i ekstrahira sa diklorometanom (200 ml x 3). Spojeni organski ekstrakti se suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i isparavaju u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao žuto-smeđe ulje (1.10 g).

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (91:8:1)) Rf 0.51.

45

Slično se dobiva:

Intermedijat 43

50 cis-2-(4-metoksi-fenil)-piperidin-3-ilamin dihidroklorid

Iz 6-(4-metoksi-fenil)-piperidin-2,5-dion 5-oksima (4.18 g) dobiva se naslovni spoj (2.07 g) kao bijeli prah.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (150:8:1)) Rf 0.1.

Intermedijat 44

55

cis-2-(3-bromo-4-metil-fenil)-piperidin-3-ilamin

Iz 6-(3-bromo-4-metil-fenil)-piperidin-2,5-diona (6.2 g) dobiva se naslovni spoj (2 g) kao žuto ulje.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (150:8:1)) Rf 0.3.

60 Intermedijat 45

cis 2-(3-kloro-fenil)-piperidin-3-ilamin dihidroklorid

Iz 6-(3-kloro-fenil)-piperidin-2,5-dion 5-oksima (4.55 g) dobiva se naslovni spoj (361 mg) kao bijela čvrsta supstanca. T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.49.

5 Intermedijat 46

2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-nitropiridin

Otopina 2-kloro-3-nitropiridina (4.24 g) u dimetoksietanu (47 ml, degaziran), obradi se sa tetrakis(trifenil fosfin)paladijem (0) (1,547 g) pod dušikom i dobivena otopina se 0.75 h miješa na sobnoj temperaturi. Otopina se obradi sa 3-fluoro-4-metilfenilbornom kiselinom (6.179 g) u etanolu (24 ml, degaziran), a nakon toga sa vodenom otopinom natrijum karbonata (2M, 47 ml), da bi se dobila svjetložuta suspenzija, koja se 5 sati zagrijava na refluks. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, reakcijska mješavina se razrijedi sa etil acetatom (100 ml). Dobivena mješavina se filtrira, a filtrat ispere sa vodom (2x100 ml) i zasiti sa vodenom otopinom sode bikarbone (150 ml). Organski sloj se odvoji, a vodena otopina dalje ekstrahira sa etil acetatom. Spojeni organski dijelovi se isperu sa slanom vodom (100 ml), suše (MgSO<sub>4</sub>) i ispare, te se dobiva crveno-smeđe ulje (12.106 g). FCC (cikloheksan-etil acetat; 4:1) daje naslovni spoj kao žutu krutu supstancu (5.55 g).

Mikroanaliza za C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, izračunato C, 62.07; H, 3.91; N, 12.07; F, 8.18%.  
Nalaz: C, 61.58; H, 3.92; N, 11.80; F, 8.2%.

20

Slično se dobiva:

Intermedijat 47

2-(3-fluorofenil)-3-nitropiridin

Iz 2-kloro-3-nitropiridina (6.371 g) i 3-fluorofenilborne kiseline (8.30 g) dobiva se naslovni spoj kao kristalasta kruta supstanca (3.39 g) (d<sup>6</sup>-DMSO), 7.40 - 7.56 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H, J=8 i 5 Hz), 8.60 (dd, 1H, J=7.5 i 1.0 Hz), 9.04 (dd, 1H, J=4.5 i 1.5 Hz).

30 Intermedijat 48

2-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin

Iz 2-kloro-3-nitropiridina (4.60 g) i 4-fluorofenilborne kiseline, dobiva se naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (5.07 g) (d<sup>6</sup>-DMSO) 7.35 (t, 2H, J=8.5 Hz), 7.62 (dd, 2H, J=8.5 i 5.5 Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8.0 i 5.0 Hz), 8.48 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.94 (d, 1H, J=5.0 Hz).

35

Intermedijat 49

2-(3,4-difluorofenil)-3-nitropiridin

Iz 2-kloro-3-nitropiridina (2.24 g) i 3,4-difluorofenil-borne kiseline (2.90 g), dobiva se naslovni spoj (2.84 g) (d<sup>6</sup>-DMSO) 7.46-7.55 (m, 1H), 7.62-7.89 (m, 3H), 8.64 (dd, 1H, J = 7.5 i 1Hz), 9.06 (d, 1H, J=4.5 Hz).

Intermedijat 50

cis-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-piperidinamin

Otopini 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-nitropiridina (5.514 g) u etanolu (200 ml) oprezno se pod dušikom doda platinijev oksid (1.592 g) u etanolu (10 ml). Mješavina se potom obradi sa koncentriranom klorovodičnom solnom kiselinom (16 ml) i 16 sati se miješa na sobnoj temperaturi pod atmosferskim pritiskom vodika. Reakcija se razrijedi sa vodom (150 ml) i filtrira, a filtrat se ispari, te se dobiva svjetložuta kruta supstanca koja se potom uz dobro miješanje suspendira između kloroforma (200 ml) i vode (200 ml). Doda se koncentrirana otopina amonijaka, dok vodena faza ne dostigne pH oko 9. Organska faza se odvoji, a vodena faza ekstrahira sa kloroformom (2 x 150). Spojeni organski dijelovi se isperu sa slanom vodom (MgSO<sub>4</sub>), otapalo se ispari i dobiva se prozirno žućkasto smeđe ulje (4.316 g). FCC (diklorometan :metanol:koncentrirani amonijak, 95:4:1) daje naslovni spoj kao voskasta kruta supstanca (2.584 g). (d<sup>6</sup>-DMSO) 1.3-1.8 (m, 4H), 2.2 (s, 3H).  
2.55-2.68 (m, 1H), 2.85 (d, 1H, J=2 Hz), 3.01 (dm, 1H, J=12 Hz), 2.7-3.8 (široki s, 2H), 3.68 (s, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, J=8 Hz).

55

Slično se dobiva:

60 Intermedijat 51

cis-2-(3-fluorofenil)-3-piperidinamin

Iz 2-(3-fluorofenil)-3-nitropiridina (3.292 g) dobiva se naslovni spoj (0.584 g).

Spektrometrija mase za  $C_{11}H_{15}FN_2$ , 389 (2M + H<sup>+</sup>), 195 (MH<sup>+</sup>).

5 Intermedijjat 52

cis-2-(4-fluorofenil)-3-piperidinamin

Iz 2-(4-fluorofenil)-3-nitropiridina (4.88 g) dobiva se naslovni spoj kao bezbojno ulje (3.08 g). Spektrometrija mase. Za  $C_{11}H_{15}FN_2$ , m/z 195 (MH<sup>+</sup>).

10

Intermedijjat 53

cis-2-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinamin

Iz 2-(3,4-difluorofenil)-3-nitropiridina (2.83 g), dobiva se naslovni spoj kao svjetložuto ulje (1.69 g). Spektrometrija mase. Za  $C_{11}H_{14}F_2N_2$ , m/z 213 (MH<sup>+</sup>).

15

Intermedijjat 54

3,4-difluorofenilborna kiselina

20 Magnezijeve strugotine (1.32 g) 10 minuta se miješaju pod dušikom, a potom se 10 minuta dodaje anhidrirani tetrahidrofuran (30 ml), te 5 minuta 1-bromo-3,4-difluorobenzen (7.0 g). Mješavina se 30 minuta ostavi na refluksu, a potom se hladi na sobnu temperaturu. Otopina tri-izopropilborata (13.65 g) u suhom tetrahidrofuranu (80 ml) pod dušikom ohladi se na -78° (suhi ledeni aceton) i 10 minuta se dodaje prethodno pripremljena Grignard otopina. Mješavina se 2 sata miješa, a potom 45 minuta zagrijava na sobnu temperaturu. Ova reakcija se polije sa klorovodičnom solnom kiselinom (4 M, 80 ml) i preko noći miješa na sobnom temperaturi. Otopina se ekstrahira sa etil acetatom (3 x 100 ml) i spojene organske otopine se ekstrahiraju sa vodenim natrijum hidroksidom (1 M, 4 x 100 ml). Spojene vodene bazične otopine se zakisele na pH3 (4 M klorovodična solna kiselina), ekstrahiraju sa etil acetatom (3 x 150 ml) i spojene organske frakcije isperu se sa zakiseljenom slanom vodom (200 ml), te suše (MgSO<sub>4</sub>). Odstranjenjem otapala dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (2.7 g).

30

(d<sup>6</sup>-DMSO + D<sub>2</sub>O) 7.42 (dt, 1H, J = 10.5 i 7.5 Hz), 7.60-7.78 (m, 2H).

Intermedijjat 55

trans-5-nitro-6-(4-trifluorometil-fenil)i-piperidin-2-one

35 Amonijum acetat (21.21 g), 4-trifluorometilbenzaldehyd (19.61 ml) i metil 4-nitrobutirat (17.5 ml) u etanolu (150 ml) 3.5 sati se miješa i zagrijava pod refluksom. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu oblikuje se narandžasta kruta supstanca koja se filtrira, ispere sa etanolom (2 x 100 ml) i suši u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj (30.56g). Spektrometrija mase. Za  $C_{12}H_{11}F_3N_2O_3$ , m/z 5.77 (2M+H<sup>+</sup>), 306 (M + NH<sub>4</sub>), 289 (MH<sup>+</sup>).

40

Intermedijjat 56

6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2,5-dion

45 Kalijev tert-butoksid (8.665 g) postepeno se doda u miješanu suspenziju trans-5-nitro-6-(trifluorometil)-fenil-piperidin-2-one (20.18 g) u mješavini diklorometana (100 ml) i metanola (100ml) na sobnoj temperaturi pod dušikom. Oblikuje se narandžasta otopina koja se hladi na -70° i kroz otopinu se 4 sata pušta ozon i 20 minuta dušik. Dodaju se fosfatni pufer (pH 6, 200 ml) i natrijum tiosulfat (pentahidrat, 25.1 g) i mješavina se zagrijava na sobnu temperaturu. Ekstrakcijom sa etil acetatom (4 x 200 ml) dobiva se žuta kruta supstanca (15.82 g), koja se pročišćava sa FCC (etil acetat, a potom metanol: diklorometan, 1:15), te se dobiva naslovni spoj (8.62 g). (d<sup>6</sup>-DMSO) 2.56-2.67 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 5.14 (široki d, 1H, J=2 Hz), 7.55 i 7.77 (2d, 4H, J=8 Hz za oboje), 8.29-8.36 (široki s, 1H).

50

Intermedijjat 57

6-(4-trifluorometil-fenil)piperidin-2,5-dion, 5-oksim

55 Piridin (47 ml) i hidroksilamin hidroklorid (8.18 g) dodaju se u miješanu otopinu 6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2,5-dion (5.04 g) pod dušikom. Mješavina se 21 sat miješa na refluks, hladi na sobnu temperaturu, izlije na vodenu klorovodičnu solnu kiselinu (2 M, 100 ml) i ekstrahira sa etil acetatom (100 ml). Organski ekstrakt se ispere sa vodenom klorovodičnom kiselinom (3 x 100 ml) i spojena vodena otopina se ekstrahira sa etil acetatom (2 x 50 ml). Spojena organska otopina se suši (MgSO<sub>4</sub>) i ispari u vakuumu, te se dobiva sirovi proizvod (5.84 g) koji se azeotropira sa toluenom (3 x 50 ml). FCC (diklorometan: metanol, 12 : 1) daje naslovni spoj (3.26 g) kao nerazdvojiva mješavina

60



geometrijskih izomera (2:1). ( $d^6$ -DMSO) za glavni izomer: 2.0 - 2.4 (m, 4H), 5.15 (d, 1H,  $J=3.5$  Hz), 7.49 i 7.75 (2d, 4H,  $J=8$  Hz za oboje). 8.39 (d, 1H,  $J=3.5$  Hz), 11.08 (s, 1H).  $^1\text{H-NMR}$  znakovi za slabiji izomer obuhvaćaju 5.77 (d, 1H,  $J=2.5$  JHz), 7.59 i 7.72 (2d, 4H,  $J=8$  Hz za oboje), 8.10 (d, 1H,  $J=2.5$ Hz), 11.14 (s, 1H).

## 5 Intermedijat 58

cis-5-amino-6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-one

6-(4-trifluorometilfenil)piperidin-2,5-one, 5-oksin (2.6 g) otopinai se u mješavini metanola (15 ml) i etanola (60ml) i stavi u Raney nikal (50% suspenzija u vodi, 5.05 g, ispere sa vodom (2x25 ml) i etanolu (25 ml)) pod dušikom. Mješavina se 40 sati hidrogenira pod 50 psi pritiska vodika na sobnoj temperaturi, a potom filtrira. Filtrat se ispari u vakuumu i dobiva se sirov proizvod (2.43 g). FCC (10% metanol-diklorometan, nakon čega slijedi isti sistem otapala koji sadrži 0,5% koncentriranog amonijaka) daje naslovni spoj (1.262 g). Spektrometrija mase. Za  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  m/z 259 ( $\text{MH}^+$ ).

## 15 Intermedijat 59

(4-metoksi-3-(2S-fenil-piperidin-3S-ilamino-metil)-fenil)-cijanamid dihidroklorid

U suspenziju od (3-formil-4-metoksi-fenil)-cijanamida (0.238 g) u diklorometanu (10 ml), doda se 2S-fenil-piperidin-3S-ilamin (0.225 g), natrijum triacetoksiborhidrid (0.5 g) i octena kiselina (0.14 ml) i mješavina se 18 sati miješa na sobnoj temperaturi pod atmosferom dušika. Dobivena otopina se obradi sa 8% otopinom sode bikarbone (20 ml) i ekstrahira sa diklorometanom (3x30 ml). Spojeni organski slojevi se suše ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) i isparavaju u vakuumu. Dobiveni talog se pročisti stupnom kromatografijom eluirajući sa diklorometanom:etanolom:amonijakom (100:10:5). Uljani proizvod se otopinai u diklorometanu (10 ml) i obradi sa otopinom vodikovog klorida (3 ml od 1M u eteru) i dobiva se nataložena kruta supstanca. Otapala se odstrane i materijal suši u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (0.175 g), talište 255-8° (dek.)

Slično se dobiva:

## Intermedijat 60

cis-5-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il)-benzilamino-6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-one

Iz cis-5-amino-6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-one (404 mg) i 2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehida (411 mg) dobiva se naslovni spoj (273 mg). ( $d^6$ -DMSO) 1.591.86 (m, 3H), 2.16-2.31 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 1H), 3.53-3.82 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 7.12 (d, 1H,  $J=9.5$  Hz), 7.47 (d, 2H,  $J=8$  Hz), 7.64-7.76 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

## Intermedijat 61

cis-5-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzilamino)-6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-one

Iz cis-5-amino-6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-one (207 mg) i 2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (155 mg) dobiva se naslovni spoj (217 mg). Spektrometrija mase. Za  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ , m/z 461 ( $\text{MH}^+$ ).

## Intermedijat 62

4-(5-fenil-tetrazol-1-il)-fenol

U suspenziju 4-benzililamino-fenil estera octene kiseline (10.28 g) u acetonitrilu (200 ml) na 0°, doda se natrijum azid (2.62 g). Potom se pod atmosferom dušika ukapa anhidrid trifluorooctene kiseline (6.8 ml). Nakon 18 sati miješanja na sobnoj temperaturi, doda se vodeni amonijak (35% otopinom 200 ml) i mješavina se miješa 16 sati. Potom se mješavina ekstrahira sa diklorometanom (3x150 ml), organski slojevi se spoje, suše ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), i ispare u vakuumu. Talozi se pročiste stupnom kromatografijom, eluirajući sa 10% etil acetatom u diklorometanu, te se dobiva naslovni spoj kao kruta supstanca (2.5 g).

T.l.c. (5% etil acetat/diklorometan), Rf 0.28.

## Intermedijat 63

N-(1-(3-formil-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-acetamid

U suspenziju od 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol-5-ilamina (0.5 g) u diklorometanu (5 ml), jedan za drugim dodaju se trietilamin (0.53 ml); anhidrid octene kiseline (0.18 ml) i dimetilaminopiridin (10 mg). Mješavina se 2 sata miješa pod atmosferom dušika. Potom se doda piridin (1 ml) i mješavina se miješa 18 sati. Otapala se tad do kraja ispare i ostatak odn. talog otopinai u tetrahidrofuranu (10 ml). Doda se vodena otopina vodikovog

klorida (10 ml, 2N) i mješavina se miješa 30 minuta. Potom se mješavina razrijedi sa diklorometanom (50 ml) i doda se slana voda (20 ml). Faze se odvoje, a vodeni sloj ekstrahira sa diklorometanom (2x50 ml). Organski slojevi se spoje, suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispare u vakuumu, a talog se pročisti stupnom kromatografijom eluirajući sa mješavinom etil acetata/diklorometana, te se sakupi glavni proizvod. Materijal se kristalizira mljevenjem u fini prah u eteru i dobiva se naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (155 mg).  
T.l.c. (5% metanol/diklorometan) Rf 0.3.

Intermedijat 64

1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol

U suspenziju 2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehida (8 g) u toluenu (400 ml), doda se etilen glikol (8 ml) i para-toluen sulfonska kiselina (50 mg). Mješavina se 12 sati zagrijava na refluks pod Dean-Stark uvjetima i pod atmosferom dušika, nakon čega prestaje evolucija vode. Mješavina se ohladi, a tekućina dekantira i ekstrahira sa 8% vodenom otopinom sode bikarbone (100 ml). Nataložena kruta supstanca se otopinai u diklorometanu (200 ml) i ekstrahira sa vodenim slojem. Potom se vodeni sloj ekstrahira sa diklorometanom (100 ml). Organski slojevi se potom spoje, suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispare u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (9.12 g).  
T.l.c. (5% metanol/metil tert-butil eter), Rf 0.5.

Slično se dobiva:

Intermedijat 65

1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-5-metil-1H-tetrazol

Iz 2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (400 mg) i etilen glikola (0.32 ml) dobiva se naslovni spoj (500 mg) kao svjetlonarandžasta kruta supstanca, talište 103°.

Intermedijat 66

1-(3-(1-,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-5-metilsulfanil-1H-tetrazol

Iz 2-metoksi-5-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (2.1 g) i etilen glikola (9.3 ml) dobiva se naslovni spoj kao prljavo bijela kruta supstanca (2.3 g).  
T.l.c. (etil acetat/cikloheksan (1:1)), Rf=0.8

Intermedijat 67

(2-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-cijanamid

U otopinu 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazola (9.09 g) u suhom tetrahydrofuranu (200 ml) na -78° pod dušikom, doda se otopina n-butil litija u heksanu (30 ml od 1.6 mol dm<sup>-3</sup>), pri čemu se razvija dušikov plin. Nakon 5 minuta miješanja pod dušikom, mješavina se 10 minuta zagrijava do 0° i potom se doda 8% vodene sode bikarbone (200 ml). Nakon miješanja od 10 minuta doda se etil acetat (150 ml) i slojevi se odvoje. Potom se vodeni sloj ekstrahira sa diklorometanom (2x200 ml), a organski slojevi spoje, suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i isparavaju u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao ulje (8.0 g). T.l.c. (5% metanol/metil tert-butil eter), Rf 0.7.

Intermedijat 68

1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol-5-ilamin

U otopinu od (2-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-cijanamida (7.82 g) u dimetilformamidu (150 ml), doda se amonijev klorid (22.8 g) i natrijev azid (18.5 g) i mješavina se zagrijava do 80° pod dušikovom atmosferom. Nakon 2,5 sati mješavina se ohladi i doda se slana voda (250 ml) i voda (100 ml). Mješavina se ekstrahira sa diklorometanom (3x250 ml i 1x100 ml). Organski slojevi se spoje, suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispare u vakuumu. Dobiveni kruti talog se ispere sa eterom (100 ml) i suše u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao svjetložuta kruta supstanca (7.2 g).  
T.l.c. (5% metanol/metil tert-butil eter), Rf 0.13.

Intermedijat 69

5-(5-dimetilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehid

U suspenziju 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol-5-ilamina (500 mg) u suhom tetrahydrofuranu (5 ml) doda se na sobnoj temperaturi pod dušikom otopina natrijum heksametil disilazida (2 ml od 1.0 M u tetrahydrofuranu). Mješavina se miješa 5 minuta prije dodavanja metil jodida (0.15 ml). Mješavina se miješa 10 minuta prije dodavanja još otopine natrijum heksametil disilazida (2 ml; 1.0 M u tetrahydrofuranu). Mješavina se miješa 5 minuta prije dodavanja

još metil jodida (0.15 ml). Mješavina se miješa 18 sati, a potom se doda vodena otopina vodikovog klorida (10 ml; 2M), te se miješa još 30 minuta. Dodaju se slana voda (20 ml) i diklorometan (50 ml) i slojevi se odvoje. Vodeni sloj se ekstrahira sa diklorometanom (2x50 ml) i organski slojevi se spoje, suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), te ispare u vakuumu. Dobiveni talog se pročisti stupnom kromatografijom eluirajući sa 10% etil acetatom u diklorometanu, te se dobiva naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (230 mg).

T.l.c. (5% metanol/diklorometan), Rf 0.45.

Slično se dobiva:

#### 10 Intermedijat 70

##### 5-(5-dietilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehid

Iz 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol-5-ilamina (0.5 g) i etil jodida (0.32 ml u dva dijela), dobiva se naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (0.224 g).

15 T.l.c. (5% metanol/diklorometan), Rf 0.5.

#### Intermedijat 71

##### (3-formil-4-metoksi-fenil)-cijanamid

20 U otopinu 1-(3-(1,3)-dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazola (0.46 g) u tetrahidrofuranu (10 ml) na 0° pod dušikom, doda se n-butil litij (1.7 ml; a 1.6 M otopina u heksanu). Nakon miješanja od 5 minuta doda se razrijeđena vodena otopina vodikovog klorida (5 ml) i acetona (2 ml). Mješavina se 1 sat miješa prije dodavanja diklorometana (30 ml) i 8% vodene otopine sode bikarbone (20 ml). Slojevi se odvoje, a vodeni sloj ekstrahira sa diklorometanom (3x30 ml). Organski slojevi se spoje, suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispare, te ostavljaju narandžastu krutu supstancu. Materijal se ispere sa malom količinom etera i cikloheksana i suši u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao narandžasta kruta supstanca (0.31g).

25 T.l.c. (5% metanol/metil tert-butil eter), Rf 0.6.

#### Intermedijat 72

30

##### 2-metoksi-5-(5-(3,3,3-trifluoro-2-okso-propil)-tetrazol-1-il)-benzaldehyd

n-butil litij u heksanu (0.25 ml; 1.6 M) doda se u otopinu od 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-5-metil-1H-tetrazol (100 mg) u tetrahidrofuranu (5 ml) na -78°. Nakon 10 minuta doda se anhidrid trifluorooctene kiseline (0.064 ml) i reakcija se 72 sata miješa pod dušikom na sobnoj temperaturi. Doda se 8% vodeni natrijum hidrogen karbonat (20 ml) i proizvod se ekstrahira u diklorometanu (3x20 ml). Spojeni organski dijelovi se koncentriraju u vakuumu, te se dobiva žuto ulje. Otopina tog ulja u acetonu (3 ml) i 2N klorovodičnoj solnoj kiselini (3 ml) 2 sata se miješa na sobnoj temperaturi. Aceton se odstrani u vakuumu, a proizvod ekstrahira sa diklorometanom (3x20 ml). Spojeni organski dijelovi se suše nad natrijum sulfatom i koncentriraju u vakuumu te se dobiva žuta guma. Pročišćavanjem kromatografijom sa metanol:metil t-butil eterom (2.5:97.5) kao eluantom dobiva se naslovni spoj (50mg) kao svjetložuta kruta supstanca, talište 128°.

35

40

#### Intermedijat 73

##### 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-5-metansulfonil-1H-tetrazol

45 m-klorperbenzoeva kiselina (MCPBA) (1.2 g) doda se u otopinu od 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-5-metilsulfanil-1H-tetrazola (800 mg) u kloroformu (15 ml) na sobnoj temperaturi pod dušikom. Nakon 3 sata doda se daljnja količina MCPBA (1.2 g) i ostavi miješati 24 sata. Mješavina se izlije u vodeni natrijum sulfit (200 ml) i miješa 30 minuta. To se tad ekstrahira sa kloroformom (3x60 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari, te se dobiva naslovni spoj kao žuto ulje (800 mg).

50 T.l.c. (etil acetat/cikloheksan (1:1)), Rf=0.5

#### Intermedijat 74

##### 5-(5-metansulfonil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehid

55 1-(3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-fenil)-5-metansulfonil-1H-tetrazol (800 mg) u tetrahidrofuranu (13 ml) i kloro vodičnoj solnoj kiselini miješa se 1.5 sata na sobnoj temperaturi. Otopina se učini bazičnom sa otopinom sode bikarbone (8%), zasiti sa slanom vodom (50 ml), ekstrahira sa eterom (3x50 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari, te se dobiva naslovni spoj kao narandžasta kruta supstanca (307 mg).

T.l.c. (etil acetat/cikloheksan (1:1)), Rf=0.5

60

## Intermedijjat 75

1-(4-benziloksi-3-fluoro-fenil)-5-metil-1H-tetrazol

4-benziloksi-3-fluoro-fenilamin kao otopina u octenoj kiselini (50 ml) zagrijava se pod dušikom do 75°. Doda se trietilortoacetat (10.3 ml). Nakon daljnjih 45 minuta na toj temperaturi, u nekoliko dijelova se doda natrijum azid (7.8 g). Zagrijavanje se nastavlja daljnja 3 sata, reakcija se preko noći hladi i izlije u otopinu sode bikarbone (8%, oko 500 ml), ekstrahira sa diklorometanom (3 x 100 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari. Talog se pročisti sa FCC (diklorometan/metanol (995:5)), te se dobiva naslovni spoj kao kruta supstanca (4.6 g).

T.l.c. (diklorometan/metanol 995:5), Rf 0.45.

## Intermedijjat 76

2-fluoro-4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenol

Suspenzija od 1-(4-benziloksi-3-fluoro-fenil)-5-metil-1H-tetrazola (4.6 g) u etanolu (300 ml) hidrogenira se na sobnoj temperaturi i pritisku nad prethodno reduciranom suspenzijom paladija na ugljenu (10% smjesa, 1.4 g) dok ne prestane prihvaćanje tekućine. Katalizator se filtrira, a filtrat ispari, te se dobiva naslovni spoj kao kremasta kruta supstanca (3.6 g).

T.l.c. (diklorometan/metanol (995:5)), Rf 0.45.

## Intermedijjat 77

(4-benziloksi-fenil)-amid ciklopropankarboksilne kiseline

Ciklopropan karbonil klorid (4.54 ml) 5 minuta se ukapava u miješanu otopinu 4-benziloksianilin klorovodika (11.8 g) i trietilamina (15.33 ml) u diklorometanu (60 ml). Reakcijska mješavina se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi pod dušikom. Otopina se razrijedi sa 2N klorovodičnom solnom kiselinom (100 ml) i diklorometanom (200 ml). Organski sloj se ispere sa 2N natrijum karbonatom (100 ml), vodom (100 ml), 10% slanom vodom (50 ml) i suši nad anhidriranim natrijum sulfatom. Koncentracija u vakuumu daje svjetlosmeđu krutu supstancu, koja se ispere sa dietil eterom (3x50 ml), te se dobiva naslovni spoj (12 g) kao bijela kruta supstanca, talište 162°.

## Intermedijjat 78

1-(4-benziloksi-fenil)-5-ciklopropil-1H-tetrazol

Anhidrid trifluorometan sulfonske kiseline (9.42) 10 minuta se ukapava u otopinu (4-benziloksi-fenil) amid ciklopropankarboksilne kiseline (15 g) i natrijum azida (3.64 g) u acetonitrilu (250 ml) na 0°. Reakcijska mješavina se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi pod dušikom. Doda se 10% vodeni natrijum hidrogen karbonat (80 ml) i organski sloj se odvoji. Vodeni sloj se dalje ekstrahira sa etil acetatom (2x100 ml). Spojeni organski dijelovi se suše nad anhidriranim natrijum sulfatom i koncentriraju u vakuumu, te se dobiva smeđe ulje. Pročišćavanje kromatografijom sa etil acetat:izoheksanom (1:1) kao eluentom, daje naslovni spoj (2.4 g) kao žutu krutu supstancu, talište 118°.

## Intermedijjat 79

4-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-fenol

Otopina od 1-(4-benziloksi-fenil)-5-ciklopropil-1H-tetrazola (2.3 g) u etanolu (75 mg) doda se u suspenziju katalizatora 10% paladija na ugljenu (400 mg) u etanolu (10 ml) i mješavina se 1 sat miješa pod dušikovom atmosferom.

Katalizator se odstrani filtriranjem, a otopina koncentrira u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj (1.57 g) kao svjetložuta kruta supstanca, talište 184°.

Slično se dobiva:

## Intermedijjat 80

4-tetrazol-2-il-fenilamin

Iz 2-(4-nitro-fenil)-2H-tetrazol (7.3 g) dobiva se naslovni spoj kao bež kruta supstanca (5.4 g).

T.l.c. (cikloheksan/etil acetat (3:1)), Rf 0.65.

## Intermedijjat 81

4-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-fenol

Otopina natrijum hidroksida (2.06 g) u vodi (120 ml), a nakon toga metil jodid (3.5 ml) stavi se u otopinu 1-(4-hidroksifenil)-1H-tetrazol-5-tiol (10 g) u tetrahidrofuranu (30 ml) i 5 sati se miješa na sobnoj temperaturi. Mješavina se izlije u slanu vodu (120 ml), ekstrahira sa etil acetatom (3x60 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari, te se dobiva naslovni spoj kao smeđa kruta supstanca (10.64 g).

5 T.l.c. (diklorometan/metanol (990:10)), Rf=0.42

Intermedijat 82

3-nitro-2-p-tolil-piridin

10 Izmiješana mješavina 2-kloro-3-nitropiridina (10.6 g), p-tolilborne kiseline (19.69 g) i tetrakis(trifenilfosfin) paladija (0) u otopini od 2N natrijum karbonata (100 ml) i dimetoksietana (100 ml) zagrijava se do refluksa pod dušikom. Nakon 64 sata mješavina se hladi, potom filtrira kroz hiflo eluirajući sa više dimetoksietana. Filtrat se ispari u vakuumu, te se dobiva ulje koje se ponovno otopinai sa eterom (300 ml) i ispere sa otopinom 5N natrijum hidroksida (300 ml). Vodeni dio se dalje ekstrahira sa eterom (300 mlx2). Spojeni organski ekstrakti se isperu sa vodom (200 ml), 1N klorovodičnom solnom kiselinom (2x100 ml), zasićenom slanom vodom, suše (MgSO<sub>4</sub>) i isparavaju u vakuumu.

15 Kristalasta kruta supstanca se melje u fini prah sa heksanom, te se dobiva naslovni spoj kao žuta kristalasta kruta supstanca.

T.l.c. (heksan/etilacetat (2:1)), Rf 0.52.

20 Slično se dobiva:

Intermedijat 83

5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-2-metoksi-benzaldehid

25 Iz 5-bromo-1-etil-1H-tetrazola (620 mg) i 3-formil-4-metoksi-fenil-borne kiseline (0.69 g) dobiva se naslovni spoj (483 mg) kao bijela kruta supstanca.

T.l.c. (eter) Rf 0.2.

Intermedijat 84

30

5-(1-ciklopropilmetil-1H-tetrazol-5-il)-2-metoksi-benzaldehid

Iz mješavine 5-bromo-1-ciklopropilmetil-1H-tetrazola sa 5-bromo-2-ciklopropil-2Htetrazola (1.92 g) i 3-formil-4-metoksi-fenil-borne kiseline (1.86 g) dobiva se naslovni spoj (657 mg) kao žuta kruta supstanca.

35 NMR (CdCl<sub>3</sub>) 0.45 (2H, m); 0.70 (2H, m); 1.3 (1H, m); 4.05 (3H, s); 4.3 (2H, d); 7.2 (1H, d); 8.0 (1H, m); 8.15 (1H, d); 10.55 (1H, s).

Intermedijat 85

cis-2-p-tolil-piperidin-3-ilamin

40 Izmiješana otopina 3-nitro-2-p-tolil-piridina (5.0 g) u etanolu (200 ml) i koncentrirana klorovodična solna kiselina (15 ml) hidrogenira se nad prethodno reduciranom platinovom oksidu (1.5 g) na 23° 1 atm, dok se ne završi apsorpcija vodika (-31 h). Mješavina se filtrira kroz hiflo ispirajući pločicu hiflo sa vodom, a potom se filtrat ispari u vakuumu. Rekristalizacija iz izopropanol vode daje krem krutu supstancu. Kruta supstanca se obradi sa otopinom 2N natrijum hidroksida i ekstrahira sa diklorometanom (5x200 ml). Spojeni organski ekstrakti se suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari u vakuumu.

45 te se dobiva naslovni spoj kao narandžasto-smeđe ulje koje pri stajanju djelomično kristalizira (2.20 g).

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.43.

Intermedijat 86

50 (4-benziloksi-fenil)-(1-kloro-2,2,2-trifluoro-etiliden)-amin

Mješavina trifenilfosfina (3 mmol trifenilfosfon/g smole; 58.6 g) sa smolom kao nosačem i N-(4-benziloksi-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida u ugljikovom tetrakloridu (800 ml) 18 sati se zagrijava do refluksa pod dušikom. Mješavina se ostavi da se ohladi, potom se filtrira, ispirajući smolu sa diklorometanom (11) i eterom (11). Organske faze se koncentriraju u vakuumu i dobiva se naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (20.7 g).

55 T.l.c. (cikloheksan/etil acetat (9:1)) Rf 0.81

Intermedijat 87

1-(4-benziloksi-fenil)-5-trifluorometil-1H-tetrazol

(4-benziloksi-fenil)-(1-kloro-2,2,2-trifluoro-etiliden)-amin (66 mmol) stavi se u laboratorijsku posudu sa izmiješanom glacijalnom octenom kiselinom (250 ml) na 70° pod dušikom.

Nakon 4 sata doda se natrijum azid (210 ml) i zagrijavanje se nastavlja daljnja 3 sata. Nakon hlađenja, mješavina se filtrira, filtrat izlije u vodu (750 ml), te ekstrahira sa diklorometanom (500 ml x 3). Spojeni ekstrakti se suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i isparavaju u vakuumu. Pročišćavanje pomoću FCC uz korištenje heksan-etil acetata (19:1) daje naslovni spoj kao bijelu krutu supstancu (14.5).

T.l.c. (cikloheksan/etil acetat (19:1) Rf 0.22.

Intermedijat 88

4-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenol

Otopina 1-(4-benziloksi-fenil)-5-trifluorometil-1H-tetrazola (45.3 mmol) u etanolu (100 ml) i tetrahidrofuranu (100 ml) hidrira se na sobnoj temperaturi i atmosferskom pritisku nad 10% katalizatorom paladijevog ugljika (6 g). Nakon 2 sata mješavina se filtrira, filtrat ispari i dobiva se naslovni spoj (10.4 g) kao krem kruta supstanca.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.3.

Intermedijat 89

2-metoksi-5-tetrazol-2-ilmetil-benzaldehid (A) i 2-metoksi-5-tetrazol-1-ilmetilbenzaldehyd (B).

Mješavina 5-bromometil-2-metoksi-benzaldehida sa 5-klorometil-2-metoksibenzaldehidom (0.5 g), tetrazolom (306 mg) i trietilaminom (608 ul) u diklorometanu (10 ml) miješa se 48 sati na sobnoj temperaturi. Mješavina se ispere sa klorovodičnom solnom kiselinom (20 ml;2N), potom otopinom natrijum karbonata (20 ml;2N), suši (MgSO<sub>4</sub>) i otapalo odstrani, da bi ostao sirovi proizvod (373 mg). To se pročisti stupnom kromatografijom, eluirajući sa eterom, te se dobiva naslovni spoj (A) (103 mg), T.l.c. (eter) Rf 37 i naslovni spoj (B) (170 mg), T.l.c. (eter) Rf 0.05.

Intermedijat 90

2-(4-nitro-fenil)-2H-tetrazol

Mješavina 1-fluoro-4-nitrobenzena (20 g), kalijum karbonata (23.5 g) i 1H-tetrazola (12 g) u dimetilformamidu 24 sata se zagrijava do 100° pod dušikom. Nakon hlađenja otapalo se ispari, a talog stavi u vodu, ekstrahira sa diklorometanom (4x100 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari, da bi se dobila narandžasta kruta supstanca. Ona se pročisti sa FCC (cikloheksan/etil acetat (3:1)), te se dobiva naslovni spoj kao kruta supstanca (6.5 g).

T.l.c. (cikloheksan/etil acetat (3:10), Rf 0.43.

Intermedijat 91

4-tetrazol-2-il-fenol

Suspenzija 4-tetrazol-2-il-fenilamina (5.4 g) u vodi (42 ml) i koncentrirana sumporna kiselina (10 ml) polagano se dodaje u otopinu natrijum nitrita (2.3 g) u vodi (8.5 ml) na 5°. Dobivena zelena otopina se miješa oko 30 minuta na toj temperaturi, obradi sa mješavionom vode (50 ml) i koncentrirane sumporne kiseline (67 ml), te 1 sat zagrijava na 120°. Doda se voda (170 ml), reakcijska mješavina se ohladi, zasiti sa slanom vodom (100 ml) i ekstrahira sa diklorometanom (3x100 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari, te se dobiva naslovni spoj kao narandžasta kruta supstanca (1.6 g).

T.l.c. (etil acetat/cikloheksan 1:1)), Rf 0.55.

Intermedijat 92

2-hidroksi-5-tetrazol-2-il-benzaldehid

Heksametilentetramin (5.6 g) stavi se u 4-tetrazol-2-il-fenol (1.6 g) u trifluorooctenoj kiselini (40 ml) i mješavina se 24 sata zagrijava na 60°. Nakon hlađenja otopina se izlije u sumpornu kiselinu (2N, 100 ml), ekstrahira sa eterom (3x100 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari. Talog se pročisti pomoću FCC (diklorometan), te se dobiva naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (930mg).

T.l.c. (diklorometan), Rf 0.56.

Intermedijat 93

2-metoksi-5-tetrazol-2-il-benzaldehid

Kalijev karbonat (1.06 g) i metil jodid (0.5 ml) stave se u otopinu 2-hidroksi-5-tetrazol-2-il-benzaldehida (930 mg) u dimetilformamidu (6 ml) na sobnoj temperaturi. Mješavina se 2 sata miješa, a potom ispari, da bi se dobila narandžasta kruta supstanca. To se otopinai u vodi (40 ml), ekstrahira sa diklorometanom (3x30 ml), suši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispari. Talog se

pročisti pomoću FCC (diklorometan), te se dobiva naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (423 mg). T.l.c. (etil acetat/cikloheksan (1:1)), Rf 0.44.

## Intermedijjat 94

5

2-metoksi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzaldehyd

Tributiltinazid (1.7 g) doda se u 3-(1,3)dioksalan-2-il-4-metoksi-benzonitril (500 mg), a nakon toga još dvije količine (2 x 1.7 g) tributiltinazida. Mješavina se dva sata miješa na 160°. Nakon hlađenja gusto ulje se podijeli na otopinu 2N natrijum hidroksida (30 ml) i eter (3x30 ml). Vodena faza se zakiseli sa koncentriranom klorovodičnom solnom kiselinom i mješavina se ekstrahira u etil acetat (3x70 ml). Frakcije etil acetata se suše (MgSO<sub>4</sub>) i koncentriraju, te se dobiva naslovni spoj kao svjetložuta kruta supstanca (530 mg).  
(CDCl<sub>3</sub>) 4.04 (3H,s), 7.18 (1H,d), 8.43 (1H,dd), 8.57 (1H,d), 10.53 (1H,s).

## Intermedijjat 95

15

2-metoksi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzaldehyd (A) i 2-metoksi-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzaldehyd (B).

Mješavina kalijum karbonata (400 mg) i 2-metoksi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzaldehyda (400 mg) u dimetilformamidu (10 ml) pola sata se miješa, doda se jodometan (0.18 ml) i miješanje se nastavlja 20 sati. Doda se voda (20 ml) i mješavina se ekstrahira sa etil acetatom (3x20 ml). Organske faze se suše (MgSO<sub>4</sub>) i koncentriraju u vakuumu, da bi se dobila žuta kruta supstanca (370 mg). Kruta supstanca se pročisti pomoću FCC eluirajući sa petrol/eterom (1:1, 0:1), te se dobiva naslovni spoj (B) (320 mg). T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.62 i naslovni spoj (A). T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.37.

## Intermedijjat 96

25

1-ciklopropilmetil-1H-tetrazol i 2-ciklopropilmetil-2H-tetrazol

Mješavina ciklopropilmetilbromida (15 g), tetrazola (12 g), trietilamina (23.8 ml) i 4-dimetilaminopiridina (25 mg) u diklorometanu (500 ml) ostavi se stajati preko noći na sobnoj temperaturi. Mješavina se ispere sa vodom (250 ml) i 2N vodenim natrijum karbonatom (2x250 ml), suši (MgSO<sub>4</sub>) i koncentrira u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao oko (1:1) mješavine (8.0g).

## Intermedijjat 97

35

5-bromo-1-ciklopropilmetil-1H-tetrazol i 5-bromo-2-ciklopropil-2H-tetrazol

Otopina broma (21.5 g) u kloroformu (20 ml) ukapa se u otopinu 1-ciklopropilmetil-1H-tetrazola i 2-ciklopropilmetil-2H-tetrazola (8.0 g) u octenoj kiselini (50 ml) i kloroformu (100 ml) na refluksu pod dušikom. Nakon zagrijavanja 18 sati, mješavina se ohladi i ispari u vakuumu, te se dobiva crveno ulje. To se otopinai u etil acetatu (200 ml) i ispere sa vodenom otopinom natrijum metabisulfita, vodom (100 ml), te zasićenom slanom vodom, suši (MgSO<sub>4</sub>) i ispari u vakuumu. Mljevenje u fini prah sa eterom daje naslovni spoj (1.91 g) kao sivu krutu supstancu.  
T.l.c. (heksan/etilacetat (9:1)) Rf 0.87.  
Isparavanje triturata daje drugi dio naslovnog spoja kao crno ulje (7.52g).

## Intermedijjat 98

45

metilni ester 2-metoksi-5-(tetrazol-1-il)benzoeve kiseline

Natrijum azid (0.54 g) stavi se u izmiješanu otopinu metilnog estera 2-metoksi-5-amino benzoeve kiseline (1 g) i trietil ortoformijata (1.38 ml) u glacijalnoj octenoj kiselini (8 ml) i dimetilformamidu (2 ml). Mješavina se zagrijava na 79-80°. Nakon 1 1/4 sata otopina se ohladi (ledena vodena kupelj) i polagano se doda otopina natrijum nitrira (0.57 g) u vodi (10 ml). Nakon miješanja od 30 minuta, doda se voda (40 ml). Nakon 2 sata mješavina se filtrira. Preostala bijela kruta supstanca se ispere sa vodom i suši u vakuumu na 25°, te se dobiva naslovni spoj (0.83 g); talište 185-187°.

## Intermedijjat 99

55

2-metoksi-5-(tetrazol-1-il)fenilmetanol

Litijum borhidrid (196 mg) stavi se u izmiješanu i ohlađenu (ledena vodena kupelj) suspenziju, pod dušikom, metilnog estera 2-metoksi-5-(tetrazol-1-il) benzoeve kiseline (1 g) u tetrahidrofuranu (15 ml). Nakon 2 minute 1 minutu se dodaje otopina metanola (288 mg) u tetrahidrofuranu. Rashladna kupelj se odstrani i mješavina se miješa 86 minuta. Otopina se rashladi (ledena vodena kupelj) i doda se vodena klorovidična solna kiselina (1/2-1 ml), čime se dobiva gusti gel. Doda se voda (5 ml), a nakon vode još 3M vodene klorovodične solne kiseline (5 ml). Potom se doda otopina natrijum nitrira (325 mg) u vodi (1 ml). Nakon 1 i 1/4 sata doda se voda (15 ml) i dobivena otopina se ekstrahira sa etil

60

acetatom. Organska faza se ispere sukcesivno sa razrijeđenom klorovodičnom solnom kiselinom i vodom, a potom se suši (MgSO<sub>4</sub>). Isparavanje daje žutu krutu supstancu, koja se miješa sa etil acetatom (oko 3 ml). Filtriranje daje sivo/bijelu krutu supstancu, koja se ispere sa mješavinom etil acetata i petrol etera (vrelište 60-80°), te se suši i dobiva se naslovni spoj (331 mg); nmr, (d<sup>6</sup>-DMSO); 3.88 (s, 3H), 4.58 (d, 2H, J=oko 8 Hz), 5.32 (t, 1H, J=oko 8 Hz), 7.20 (d, 1H, J=oko 10 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=oko 10Hz, J=oko 4Hz), 7.86 (d, 1H, J=oko 4Hz), 10.01 (s, 1H).

Intermedijat 100

2-metoksi-5-(tetrazol-1-il)benzaldehyd

Aktivni manganov dioksid (77 mg) stavi se u izmiješanu otopinu 2-metoksi-5-(tetrazol-1-il)fenilmetanol (40 mg) u tetrahidrofuranu (1 ml). Nakon 30 minuta mješavina se zagrije u uljnoj kupelji na 70°. Nakon daljnjih 30 minuta doda se aktivni manganov dioksid (67 mg). Nakon daljnjih 1 sat mješavina se ohladi i potom filtrira. Filtrat se ispari i dobiva se naslovni spoj kao žuta kruta supstanca (33 mg); nmr, (d<sup>6</sup>-DMSO), 4.4 (s, 3H), 7.53 (d, 1H, J=oko 10 Hz), 8.12-8.23 (m, 2H), 10.12 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

Primjer 1

dihidroklorid (2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

U otopinu cis-2-fenilpiperidin-3-il-amina (1.22 mmol) i 2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehyda (1.22 mmol) u diklorometanu (25 ml) stavi se natrijum triacetoksi borhidrid (1.70 mmol) i 2 kapi glacijalne octene kiseline. Mješavina se 18 sati miješa na sobnoj temperaturi pod dušikovom atmosferom. Otapalo se ispari u vakuumu, a talog prelije sa 2N otopinom natrijum karbonata (20 ml) i ekstrahira sa etil acetatom (3x50 ml). Organski sloj se obradi sa 2N otopinom klorovodične solne kiseline (20 ml), a kiseli udio se učini bazičnim sa 2N otopinom natrijum karbonata i ekstrahira sa diklorometanom (3x100 ml). Organski ekstrakti se suše (MgSO<sub>4</sub>), filtriraju i koncentriraju, da bi dali talog koji se pročišćava FCC-om (diklorometan/etanol/amonijak - 200:8:1), te se dobiva bijela pjena koja se otopinai u etanolu (15 ml) i obradi sa otopinom 1M klorovodične solne kiseline u eteru (2.5 ml). Otapalo se ispari u vakuumu i dobivena kruta supstanca se samelje u fini prah sa izopropanolom i filtrira, te se dobiva naslovni spoj (49%).

Talište 242-243°

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak ("00:8:1)) Rf 0.5.

Slično se dobiva:

Primjer 2

dihidroklorid (2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-((2S, 3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

Iz 2-metoksi-5-(tetrazol-1-il)-benzaldehyda (0.55g) i (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamina (0.47g) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca u količini od 81%.

Talište 243-244°

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.5

Primjer 3

dihidroklorid (2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

Iz 2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (1.14 mmol) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca u količini od 60%.

Talište 247-248°

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.55

Primjer 4

dihidroklorid (5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

Iz 5-(5-etil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehyda (1.07 mmol) dobiva se naslovni spoj u količini od 68%, kao bijela kruta supstanca.

Talište 245-246°.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.6

Primjer 5



dihidroklorid 2-metoksi-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

Iz 2-metoksi-5-(5-propil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (260 mg) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (343 mg).

Talište 247-249°

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak, 100:8:1), Rf 0.47.

Primjer 6

dihidroklorid (2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-((2s,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

U otopinu (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamina (4.6 mola) i 2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzaldehida (4.6 mola) u diklorometanu (50 ml), stavi se triacetoksi borhidrid (6.9 mola) i 5 kapi glacijalne octene kiseline. Mješavina se 18 sati miješa na sobnoj temperaturi pod dušikovom atmosferom. Otapalo se ispari u vakuumu, a ostatak prelije sa 2N otopinom natrijum karbonata (30 ml) i ekstrahira sa etil acetatom (50 ml). Organski slojevi se obrade sa 2N klorovidičnom solnom kiselinom (50 ml) i kiseli dio se učini bazičnim sa otopinom 2N natrijum karbonata, te ekstrahira sa diklorometanom (3x100 ml). Organski ekstrakti se suše (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), filtriraju i koncentriraju, te se dobiva talog koji se pročisti sa FCC (diklorometan/etanol/amonijak - 150:8:1), da bi se dobilo svjetložuto ulje koje se otopinai u etanolu (50 ml) i obradi sa otopinom 1N klorovodične kiseline u eteru (10ml). Otapalo se ispari u vakuumu i dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (92%).

Talište 244-246°

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (150:8:1)) Rf 0.30.

Primjer 7

dihidroklorid (2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

Mješavina (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamina (1.14 mmol), 2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (1.2 mmol), natrijum triacetoksiborhidrida (2.37 mmol) i octene kiseline (3 kapi) u diklorometanu (25 ml) 64 sata se miješa na 23° pod dušikom. Doda se otopina 2N natrijum karbonata (50ml) i mješavina se ekstrahira sa diklorometanom (3x25 ml). Spojeni ekstrakti se isperu sa zasićenom slanom vodom (50 ml), suše (MgSO<sub>4</sub>) i ispare. Pročišćavanje FCC-om sa diklorometanom/etanolom/amonijakom (400:10:1 ---- 100:10:1) daje bezbojno viskozno ulje. To se otopinai u metanolu (10 ml) i obradi sa 2N eternim hidrogen kloridom ( -- 10 ml). Isparavanje u vakuumu i mljevenje u fini prah sa i-propil acetatom, daje naslovni spoj kao bijelu krutu supstancu (210 mg).

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:10:1)) Rf 0.39

Optička rotacija (c 0.003 g/ml vode) +50.35°.

Slično se dobiva:

Primjer 8

dihidroklorid (5-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

Iz 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (176 mg) i 5-(5-ciklopropil-tetrazol-1-il)-2-metoksibenzaldehyda (244 mg) dobiva se naslovni spoj (300 mg) kao svjetložuta kruta supstanca, talište 272°.

T.l.l. (diklorometan/metanol/octena kiselina/voda (120:15:3:2)), Rf 0.22.

Primjer 9

dihidroklorid (2-metoksi-5-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

Iz (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamina (282 mg) i 2-metoksi-5-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (400 mg) dobiva se naslovni spoj kao prljavo bijela kruta supstanca (484 mg), talište 245°.

T.l.c. (diklorometan/metanol/amonijak (945:50:5)), Rf=0.3.

Primjer 10

dihidroklorid (2-metoksi-5-(5-fenil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

Iz 2-metoksi-5-(5-fenil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda ((0.35 g) i 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (0.218 g) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (0.525 g), talište 248-250°. T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)), Rf 0.25.

5 Primjer 11

trihidroklorid (2-metoksi-5-(5-metilimino-4,5-dihidro-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

10 Iz 2-metoksi-5-(5-metilimino-4,5-dihidro-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (117 mg) i 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (93 mg) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (200 mg), talište 260-263° (dec.). T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)), Rf 0.05.

Primjer 12

15 dihidroklorid N-(1-(4-metoksi-3-((2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil)-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-acetamida

Iz (1-(3-formil-4-metoksi-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-acetamida (141 mg) i 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (100 mg), dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (150 mg), talište 228-230°. T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)), Rf 0.1.

20

Primjer 13

trihidroklorid (5-(5-(dimetilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

25 Iz 5-(5-dimetilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehyda (200 mg) i 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (150 mg), dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (307 mg), talište 266-269° (dec.). T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)), Rf 0.21.

Primjer 14

30

trihidroklorid (5-(5-dietilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

Iz 5-(5-dietilamino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehyda (0.215 g) i 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (0.137 g), dobiva se naslovni spoj kao bijeli prah (0.34 g), talište 229-231°. T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)), Rf 0.24.

35

Primjer 15

40 dihidroklorid 1,1,1-trifluoro-3-(1-(4-metoksi-3-((2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil)fenil)-1H-tetrazol-5-il)-propan-2-one

2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (28 mg) i 2-metoksi-5-(5-(3,3,3-trifluoro-2-okso-propil)tetrazol-1-il)-benzaldehyda (50 mg), dobiva se naslovni spoj (30 mg) kao bijela kruta supstanca, talište 284°. T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.32.

45

Primjer 16

dihidroklorid (5-(5-metansulfonil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

50 Iz (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamina (125 mg) i 5-(5-metansulfonil-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzaldehyda (200 mg), dobiva se naslovni spoj, kao bijela kruta supstanca (173 mg), talište 235°. T.l.c. (diklorometan/metanol/amonijak (967:30:3)), Rf=0.12.

Primjer 17

55

dihidroklorid (3-fluoro-2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

Iz (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamina (313 mg) i 3-fluoro-2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (755 mg), dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (275 mg), talište 222°. T.l.c. (diklorometan/metanol/amonijak (967:30:3)), Rf 0.23.

60

## Primjer 18

dihidroklorid cis-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2-p-tolil-piperidin-3-il)-amina

5

Iz cis-2-p-tolil-piperidin-3-ilamina (0.167 g) i 2-metoksi-5-(5-tetrazol-1-il)benzaldehida (0.180 g), dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (237 mg), talište 152-153°.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.20.

## 10 Primjer 19

dihidroklorid cis-(2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2-p-tolil-piperidin-3-il)-amina

Iz cis-2-p-tolil-piperidin-3-ilamina (300 mg) i 2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (429 mg) dobiva se naslovni spoj (145 mg) kao svjetložuta kruta supstanca, talište 240°.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.35

## Primjer 20

20 dihidroklorid cis-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2-p-tolil-piperidin-3-il)-amina

Iz cis-2-p-tolil-piperidin-3-ilamina (500 mg) i 2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (573 mg) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (191 mg), talište 252-3°.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (95:4:1)), Rf 0.22.

25

## Primjer 21

dihidroklorid cis-(2-(3-bromo-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-amina

30 Iz cis-2-(3-bromo-fenil)-piperidin-3-ilamina (500 mg) i 2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehyda (403 mg) dobiva se naslovni spoj kao krem kruta supstanca (145 mg), talište 245° dec.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.40.

## Primjer 22

35

dihidroklorid cis-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)(2-(4-metoksi-fenil)-piperidin-3-il)-amina

40 Iz cis-(4-metoksi-fenil)-piperidin-3-ilamina (443 mg) cis-2-(4-metoksi-fenil)-piperidin-3-ilamin dihidroklorid (677 mg) podijeljen je na diklorometan (50 ml) i 0.88 amonijak (10 ml). Faze su odvojene i vodena faza se ekstrahira sa diklorometanom (2x30 ml). Spojene organske faze se isperu sa vodom (20 ml) i slanom vodom (20ml), suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispare u vakuumu, da bi ostavile slobodnu bazu (443 mg), a 2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyd (469 mg) daje naslovni spoj (115 mg) kao bijeli prah sa talištem nižim od 145° (potamnjeni), a kod tališta nižeg od 190° se rastvara.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak, 150:8:1), Rf 0.23.

45

## Primjer 23

dihidroklorid cis-(2-(3-bromo-4-metil-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-amina

50 Iz 2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzaldehyda (812 mg) i cis-2-(3-bromo-4-metilfenil)-piperidin-3-ilamina (1.03 g) dobiva se naslovni spoj (752 mg) kao bijeli prah sa talištem nižim od 220° (otopinaen).

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak, 150:8:1) Rf 0.27.

## Primjer 24

55

dihidroklorid cis-(2-(3-kloro-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-amina

60 Iz 2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehyda (300 mg) i cis-2-(3-kloro-fenil)-piperidin-3-ilamina (423 mg) (cis-2-(3-kloro-fenil)-piperidin-3-ilamin dihidroklorid (360 mg) podijeljen je na diklorometan (30 ml) i 0.88 amonijak (10 ml). Faze se odvoje i vodena faza isperu sa diklorometanom (2x20 ml). Spojene organske faze se isperu sa vodom (30 ml) i slanom

vodom (30 ml), suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispare u vakuumu, da bi ostavile slobodnu bazu (260 mg), te se dobiva naslovni spoj (279 mg) kao bijeli prah sa talištem nižim od 218° kad potamni, nižim od 245° kad se rastvara.  
T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak, 150:8:1), Rf 0.24.

5 Primjer 25

dihidroklorid (2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-il)-(2-metoksi-5-(5-trifluorometiltetrazol-1-il)-benzil)-amina

10 Iz 2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamina (300 mg) i 2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (418 mg) dobiva se naslovni spoj kao svjetložuta kruta supstanca, talište 274°.  
T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)), Rf 0.57.

Primjer 26

15 dihidroklorid cis-(2-(3-fluoro-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-ill)-benzill)-amina

Iz cis-2-(3-fluoro-fenil)-piperidin-3-ilamina (361 mg) i 2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (506 mg) dobiva se naslovni spoj (140 mg) kao svjetložuta kruta supstanca, talište 239°.  
T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.51

20 Primjer 27

dihidrokloridna sol cis-(2-(3-fluoro-4-metilfenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzil)-amina

25 Iz cis-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-piperidinamina (0.407 g) i 2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzaldehida (0.452 g) dobiva se naslovni spoj kao kremasta kruta supstanca (0.603 g). (D<sub>2</sub>O) 2.00 - 2.40 (m,3H), 2.28 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.27-3.40 (m, 1H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.48 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.95 (d, 1H, J=3.5 Hz), 6.93-7.09 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H, J=8.5 i 2 Hz). Mikroanaliza za C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>0.2HCl.0.11 H<sub>2</sub>O,

Izračunato C, 54.44; H, 6.07; N, 17.31; Cl, 14.61; H<sub>2</sub>O, 0.4%.  
Nalaz: C, 53.98; H, 5.98; N, 17.05; Cl, 14.6; H<sub>2</sub>O, 0.4%.

35 Primjer 28

dihidrokloridna sol cis-(2-(3-fluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzil)-amina

40 Iz cis-2-(3-fluorofenil)-3-piperidinamina (0.390 g) i 2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzaldehida (0.46 g) dobiva se slobodna baza (0.6 g), čiji jedan dio (0.376 g) se obradi sa klorovodikom, te se dobiva naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (0.409 g). (D<sub>2</sub>O) 2.05-2.4 (m, 3H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.28-3.41 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, J=13 Hz), 4.45 (d, 1H, J=13 Hz), 5.01 (d, 1H, J=3.5 Hz), 7.07-7.26 (m, 3H), 7.30 (dt, 1H, J=8 i 2 Hz), 7.46 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, J=9 i 2.5 Hz). Mikroanaliza za C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O.2HCl.O.1H<sub>2</sub>O,

45 Izračunato C, 53.52; H, 5.82; N, 17.83; Cl, 15.05; H<sub>2</sub>O, 0.4%.  
Nalaz: C, 53.53; H, 5.72; N, 17.85; Cl, 14.9; H<sub>2</sub>O, 0.4%.

Primjer 29

50 dihidrokloridna sol (2S, 3S)-(2-(4-fluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il)-benzil)-amina

Iz 2S-(4-fluoro-fenil)-piperidin-3S-ilamina-2R, 3R-bis-(4-metil-benziloksi)-sukcinata (2.14) koji se otopinae u vodenom amonijaku (25 ml koncentriranog amonijaka u 25 ml H<sub>2</sub>O) i ekstrakcija sa kloroformom (3x40 ml) daje slobodnu bazu kao prozirnu tekućinu (0.642), a 2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzaldehid (710 mg) daje naslovni spoj kao bijelu praškastu krutu supstancu (603.6mg).

(D<sub>2</sub>O), 2.05-2.37 (m, 3H), 2.45-2.59 (m, 1H), 3.26-3.49 (m, 1H), 3.6-3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.17 i 4.41 (2d, 2H, J=12.5 Hz za oboje), 4.98 (d, 1H, J=2 Hz), 7.22 (q, 3H, J=8 Hz), 7.39 (dd, 2H, J=7.5 i 5 Hz), 7.66 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.85 (dd, 1H, J=8 i 2 Hz). Mikroanaliza za C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O.2HCl.0.03H<sub>2</sub>O,  
60 Izračunato C, 52.14; H, 5.60; N, 18.24; H<sub>2</sub>O, 1.2%.

Nalaz: C, 51.95; H, 5.46; N, 18.09; H<sub>2</sub>O, 1.2%.

Primjer 30

5 dihidrokloridna sol cis-2-(4-fluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(metiltetrazol-1-il)-benzil)-amina

Iz cis-2-(4-fluorofenil)-3-piperidinamina (96 mg) i 2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzaldehida (113 mg) dobiva se naslovni spoj (34 mg).

10 (D<sub>2</sub>O) 2.03-2.35 (m, 3H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.25-3.39 (m, 1H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.94-4.03 (m, 1H), 4.13 i 4.39 (2d, 2H, J=13 Hz za oboje), 4.98 (d, 1H, J=4 Hz), 7.18 (d, 1H, J=9 Hz), 7.27 (t, 2H, J=8.5 Hz), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H, J=8.5 i 2.5 Hz).

Mikroanaliza za C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O.2HCl. 0.7 H<sub>2</sub>O, izračunato C, 52.33; H, 5.94; N, 17.44; H<sub>2</sub>O, 2.6%.

15 Nalaz: C, 52.14; H, 5.94; N, 17.28; H<sub>2</sub>O, 2.6%.

Primjer 31

dihidrokloridna sol cis-(2-(3,4-difluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzil)-amina

20 Iz cis-(2-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinamina (1.4 g) i 2-metoksi-5-(5-metiltetrazol-1-il)-benzaldehida (218 mg) dobiva se proizvod reduktivne aminolize (187 mg) od kojeg se jedan dio (120 mg) obradi sa koncentriranom klorovodičnom solnom kiselinom (3 kapi), te se dobiva naslovni spoj (64 mg)

25 (D<sub>2</sub>O) 2.03-2.36 (m, 3H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.26-3.40 (m, 1H), 3.62-3.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.15 i 4.42 (2d, 2H, J=13.5 Hz za oboje), 4.98 (d, 1H, J=3.5 Hz), 7.18-7.52 (m, 5H), 7.68 (dd, 1H, J=9.0 i 2.5 Hz).

Mikroanaliza. Za C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O.2HCl, izr. C, 51.75; H, 5.38; N, 17.25%.

Nalaz: C, 51.74; H, 5.17; N, 17.31 %.

30 Primjer 32

Dihidrokloridna sol cis-(2-(3,4-difluorofenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-tetrazol-1-ilbenzil)-amina

35 Iz cis-(2-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinamina (356 mg) i 2-metoksi-5-tetrazol-1-ilbenzaldehida (360 mg) dobiva se naslovni spoj (529 mg).

(D<sub>2</sub>O) 2.05-2.38 (m, 3H), 2.42-2.59 (m, 1H), 3.25-3.39 (m, 1H), 3.62-3.95 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.16 i 4.41 (2d, 2H, J=13 Hz za oboje), 4.95 (d, 1H, J=3 Hz), 7.13-7.30 (m, 3H), 7.41 (q, 1H, J=8 Hz), 7.69 (d, 1H, J=2 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=8 i 2 Hz), 9.59 (s, 1H).

40 Mikroanaliza. Za C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O.2HCl.O.4H<sub>2</sub>O, izr. C, 49.99; H, 5.20; N, 17.49; H<sub>2</sub>O, 1.5%.

Nalaz: C, 49.89; H, 5.03; N, 17.38; H<sub>2</sub>O, 1.5%.

Primjer 33

45 dihidroklorid cis-(2-(3,4-difluoro-fenil)-piperidin-3-il)-(2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-amina

Iz cis-(2-(3,4-difluoro-fenil)-piperidin-3-ilamina (93 mg) i 2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehida (120 mg) dobiva se naslovni spoj (46 mg) kao bijela kruta supstanca, talište 266°.

50 T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)), Rf 0.42.

Primjer 34

55 dihidrokloridna sol cis-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzil)-(2-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-il)-amina

Bor (1M u THF, 2.53 ml) se stavi u izmiješanu otopinu cis-5-(2-metoksi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-benzilamino)-6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-one (193.8 mg) u suhom tetrahidrofuranu (10 ml). Mješavina se 70 sati miješa na sobnoj temperaturi pod dušikom, polije sa zasićenim vodenim natrijum karbonatom, ekstrahira sa etil acetatom i suši (MgSO<sub>4</sub>). Odstranjenjem otapala dobiva se talog koji se obradi sa trifluoroocetnom kiselinom (1ml) u metanolu (25 ml) i 30 minuta zagrijava na parnoj kupelji. Isparavanje daje sol trifluoroocetne kiseline koja se podijeli na vodeni natrijum

karbonat (2 M, 50 ml) i etil acetat (50 ml). Organska otopina se odvoji, ispere sa još vodenog natrijum karbonata (2M, 2x50 ml), suši (MgSO<sub>4</sub>) i koncentrira u vakuumu, te se dobiva sirovi proizvod (199 mg) koji se pročisti korištenjem FCC-a aluirajući sa 5% metanoldiklorometanom, da bi se dobio redukcionni proizvod (115.8 mg.). Taj redukcionni proizvod (107.3 mg) se otopi u mješavini dioksana (0.7 ml) i etil acetata (0.3 ml) i dodaje se koncentrirana klorovodična solna kiselina (0.26 ml). Stvori se bijeli talog koji se izolira filtriranjem, ispere sa eterom i suši (98.5 mg). Ta sol klorovodične kiseline se otopinai u mješavini metanola (5 ml) i vode (0.6 ml), te se dodaje aceton (20 ml). Postepeno se oblikuje kruta supstanca koja se filtrira, suši na 40-45° u vakuumu, te se dobiva naslovni spoj kao kremasta bijela supstanca (43.9 mg).

(D<sub>2</sub>O) 2.08-2.42 (m, 3H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.28-3.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.82 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.44 (d, 1H, J=13.5 Hz), 5.07 (d, 1H, J=3 Hz), 7.09 (d, 1H, J=9 Hz), 7.41 (d, 1H, J=2 Hz), 7.49 (d, 2H, J=8 Hz), 7.64 (dd, 1H, J=9 i 2 Hz), 7.81 (d, 2H, J=8 Hz).

Spektrometrija mase. Za C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, m/z 447 (MH<sup>+</sup>).

Slično se dobiva:

Primjer 35

dihidrokloridna sol cis-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-il)-amina

Iz cis-5-(2-metoksi-5-tetrazol-1-il)-benzilamino-6-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-one (273.1 mg) i bora (1M u THF, 3.7 ml) dobiva se naslovni spoj (98.8 mg).

(D<sub>2</sub>O) 2.05-2.60 (m, 4H), 3.27-3.44 (m, 1H), 3.67-3.83 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.44 (d, 1H, J=13 Hz), 5.05 (d, 1H, J=3 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8 Hz), 7.66 (d, 1H, J=2 Hz), 7.78 (d, 2H, J=8 Hz), 7.83 (dd, 1H, J=8.5 i 2 Hz), 9.59 (s, 1H).

Spektrometrija mase. Za C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, m/z 433 (MH<sup>+</sup>)

Primjer 36

trihidroklorid (5-(5-amino-tetrazol-1-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

U slobodnu bazu (4-metoksi-3-(2S-fenil-piperidin-3S-ilamino-metil)-fenil)-cijanamid dihidroklorida (0.08 g) u dimetilformamidu (1ml) stavi se natrijum azid (0.13 g) i amonijum klorid (0.16 g) i mješavina se 18 sati zagrijava na 100° pod atmosferom dušika. Mješavina se ohladi i dodaje se slana voda (10 ml). Otopina se ekstrahira sa diklorometanom (3x10 ml) i organski slojevi se spoje, suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i ispare u vakuumu. Talozi se pročiste stupnom kromatografijom eluirajući sa diklorometanom:etanolum:amonijakom (200:8:1). Izolirani proizvod se otopinai u diklorometanu (5 ml) i obradi sa klorovodikom (1 ml 1M otopine u eteru, te se dobiva bijeli talog. Otapa se ispare i dobiva se naslovni spoj (0.048 g), talište 228-230°.

T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)), Rf 0.1.

Primjer 37

dihidroklorid (2-etoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-((2S, 3S)-2-fenil piperidin-3-il) amina

U otopinu (2S)-fenilpiperidin-(3S)-ilamina (1.9 mmol) u diklorometanu (20 ml), dodaje se octena kiselina (2.7 mmol). Potom se dodaje natrijum triacetoksiborhidrid (2.7 mmol) i mješavina se 2 sata miješa, a otapa se odstrani. Talog se podijeli na etil acetat (50 ml) i otopinu 2N natrijum karbonata. Vodeni dio se ponovno ekstrahira sa etil acetatom (2x50 ml) i spojene organske faze se suše (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), te reduciraju u gumu koja se otopinai u vrućem etanolu (10 ml) i obradi sa koncentriranom klorovodičnom solnom kiselinom. Kristali se sakupe i suše, te se dobiva naslovni spoj (0.68 g) kao bijela kristalasta kruta supstanca.

(D<sub>2</sub>O) 1.32 (3H, t, J=9 Hz), 2.15 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.00 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=16 Hz), 4.47 (1H, d, J=16 Hz), 4.98 (1H, d, J=4 Hz), 7.12 (1H, d, J=9 Hz), 7.25 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=3 Hz), 7.82 (1H, dd, J=3,9 Hz) 9.58 (1H,s).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O.2HCl zahtijeva C, 55.88%; H, 6.25%; N, 18.26%; Cl, 15.7%

Nalaz: C, 55.51%; H, 6.14%; N, 18.41%; Cl, 15.6%.

Slično se dobiva:

Primjer 38

dihidroklorid (2-izopropoksi-5-tetrazol-1-ilbenzil)-((2S, 3S)-2-fenil piperidin-3-il)-amina

Iz 2-izopropil-5-tetrazol-1-ilbenzaldehida (1.29 mmol) dobiva se naslovni spoj (0.44 g) kao bijela kristalasta kruta supstanca,

5 (D<sub>2</sub>O) 1.30 (6H,m), 2.14 (2H,m), 2.38 (1H,m), 2.55 (1H,m), 3.33 (1H,m), 3.72 (1H,m), 4.02 (1H,m), 4.18 (1H, d J=16 Hz), 4.40 (1H, d, J=16 Hz), 4.63 (1H, m), 4.93 (1H, d J=3 Hz), 7.19 (3H, m), 7.39 (3H, m), 7.60 (1H, d J=3 Hz), 7.82 (1H, dd J=3,9 Hz), 9.58 (1H, s).

Nalaz: C, 55.13%; H, 6.64%; N, 17.47%, Cl, 14.8%. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O.2HCl.  
10 0.8H<sub>2</sub>O zahtijeva C, 55.07%; H, 6.64%; N, 17.51%; Cl, 14.8%.

Primjer 39

dihidroklorid (2-metoksi-5-tetrazol-2-il-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

15 Iz (2S)-fenil-piperidin-(3S)-ilamina (173 mg) i 2-metoksi-5-tetrazol-2-il-benzaldehida (200 mg) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (285 mg), talište 222°. T.l.c. (diklorometan/metanol/amonijak (945:50:5)), Rf 0.3.

20 Primjer 40

dihidroklorid (2-metoksi-5-tetrazol-1-ilmetil-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

25 Iz 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (134 mg) i 2-metoksi-5-tetrazol-1-ilmetilbenzaldehida (165 mg) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (235 mg), T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.29. (a)<sub>D</sub> = +53.13° (c=0.002g/ml, H<sub>2</sub>O).

30 Primjer 41

dihidroklorid (2-metoksi-5-tetrazol-2-ilmetil-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

35 Iz 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (81 mg) i 2-metoksi-5-tetrazol-2-ilmetil-benzaldehida (100 mg) dobiva se naslovni spoj kao bijela kruta supstanca (122 mg). T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rd 0.36 v max (KBr) 3412, 2927, 1561, 1510, 1455, 1259, 1029 cm<sup>-1</sup>.

Primjer 42

dihidroklorid (2-metoksi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

40 Iz 2-fenil-piperidin-3-ilamina (81 mg) i 2-metoksi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzaldehida (100 mg) dobiva se naslovni spoj (50 mg). T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.06 (, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (1H, dq), 1.59 (1H, t), 1.69 (2H, brs), 1.87 (1H, tt), 2.14 (1H, brd), 2.73-2.87 (2H, td i q), 3.26 (1H, ddd), 3.53, 3.73 (2H; AB), 3.62 (3H, s), 3.89 (1H, d), 4.0 (3H, s), 6.84 (1H, d), 7.12-7.31 (6H, m), 7.56 (1H, dd).

45 Primjer 43

dihidroklorid (2-metoksi-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzil)-(cis-2-fenil-piperidin-3-il)-amina

50 Iz 2-fenil-piperidin-3-ilamina (240 mg) i 2-metoksi-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzaldehida (300 mg) dobiva se naslovni spoj (370 mg). T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (200:8:1)) Rf 0.10. (, CDCl<sub>3</sub>) 1.41 (1H, dq), 1.61 (1H, tt), 1.91 (1H, tt), 1.69 (2H, brs), 2.16 (1H, brd), 2.8 (1H, td), 2.84 (1H, q), 3.28 (1H, ddd), 3.44, 3.75 (2H, AB), 3.47 (3H, s), 3.88 (1H, d), 4.39 (3H, s), 6.75 (1H, d), 7.16-7.33 (5H, m), 7.81 (1H, d), 7.49 (1H, dd).

55 Primjer 44

dihidroklorid (5-(2-etil-1H-tetrazol-5-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

Iz 5-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-2-metoksi-benzaldehida (430 mg) i 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (326 mg) dobiva se naslovni spoj (434 mg) kao bijela kruta supstanca, talište 273-4°. T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (100:8:1)) Rf 0.43

5 Primjer 45

dihidroklorid (5-(1-ciklopropilmetil-1H-tetrazol-5-il)-2-metoksi-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina

10 Iz 5-(1-ciklopropilmetil-1H-tetrazol-5-il)-2-metoksi-benzaldehida (300 mg) i 2S-fenil-piperidin-3S-ilamina (204 mg) dobiva se naslovni spoj (320 mg) kao žuta kruta supstanca, talište 250-252°. T.l.c. (diklorometan/etanol/amonijak (94:5:1)) Rf 0.34.

Farmacijski primjeri

15 Primjer A

Sterilna Formulacija

spoj Primjera 2	<u>mg/ml</u>
(dihidroklorid)	0.3 mg
natrijum klorid USP	6.0 mg
natrijum acetat USP	2.6 mg
octena kiselina	1.1 mg
25 voda za injekciju USP      qs do	1 ml

Sastavni dijelovi se rastvore u jednom dijelu vode za injekciju i otopina se pripremi do konačnog volumena, da bi se dobilo 0.25mg/ml spoja Primjera 2 kao slobodna baza.

30 Otopina se može zapakirati za injekciju, na primjer punjenjem i pečačenjem u ampule, fijale ili šprice za injekcije. Ampule, fijale ili šprice za injekcije moraju se aseptički puniti i/ili sterilizirati primjerice u autoklavu na 121°C.

Daljnje sterilne formulacije mogu se dobiti na sličan način, a sadrže 6mg spoja Primjera 2 (dihidroklorid), tako da se dobiva 5mg/ml spoja Primjera 2 kao slobodna baza.

35

Tablete za oralnu primjenu

Tablete se mogu dobiti normalnim metodama kao što je direktna kompresija ili mokra granulacija.

40 Tablete mogu biti prevučene materijalom koji čini prikladan film kao što je Opadry White, tip YS-1-7027, uz korištenje standardnih tehnika. Alternativno tablete mogu biti prevučene šećerom.

Primjer B

Direktna kompresija

45

<u>Tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
spoj Primjera 2	
(dihidroklorid)	0.6 mg
50 magnezijev stearat	0.75 mg
Avicel PH102                      qs	150.00 mg

55 Spoj Primjera 2 (dihidroklorid) prosije se kroz sito br. 30 i pomiješa sa Avicelom PH102 i magnezijevim stearatom. Dobivena mješavina se komprimira u tablete, koristeći stroj za tablete sa udubinama promjera 9/32", tako da se dobiju 0.5mg/tablete spoja Primjera 2 kao slobodna baza.

Tablete druge jačine koje sadrže primjerice 2.4, 6.0 ili 12.0mg/tableta spoja Primjera 2 (dihidroklorid), mogu se dobiti na sličan način, tako da se dobije 2,5 i 10mg/tableta spoja Primjera 2 kao slobodna baza.

60 Primjer C



Mokra Granulacija

Može se koristiti formulacija opisana u Primjeru B. Spoj Primjera 2 (dihidroklorid), otopinai se u prikladnoj količini otopine za granuliranje (pročišćena voda ili 10% PVP K29/32 u vodi). Nakon sušenja granule se prosiju kroz sito br. 20 i pomiješaju sa magnezijevim stearatom. Potom se granule komprimiraju u tablete, kao što je opisano u Primjeru B.

Tablete druge jačine, kao one opisane u Primjeru B, mogu se dobiti na sličan način.

## 10 Primjer D

Supozitoriji

15	spoj Primjera 2 (dihidroklorid)		10.0 mg
	Witepsol W32, tvrda mast	qs	2000.0 mg

Miješaj mikronizirani lijek u dijelu rastopljenog Witepsola W32 oko 15 minuta u brznoj miješalici na oko 36°C. Stavi homogeniziranu žitku masu u preostali dio rastopljenog Witepsola W32 i miješaj na oko 36°C, dok se ne postigne zadovoljavajuća disperzija. Napuni kalupe sa 2000mg formulacije, da bi se dobili 10mg/supozitoriji Primjera 2 (dihidroklorid).

## Primjer E

Kapsule

25			<u>mg/kapsula</u>
	spoj Primjera 2 (dihidroklorid)		12.0mg
	polietilen glikol		92.89mg
30	propilen glikol	qs	200mg

Izmiješaj polietilen glikol i propilen glikol uz korištenje topline ako je potrebno. Miješaj dok masa ne postane homogena. Dodaj mješavini mikronizirani spoj Primjera 2. Napuni u odgovarajuću želatinoznu masu, da bi se dobile želatinozne kapsule koje sadrže 200mg formulacije, odn. 10mg kapsule spoja Primjera 2 kao slobodna baza. Dodatne jačine, npr. 0,5, 2.0 i 5.0 mg/kapsule spoja Primjera 2 kao slobodna baza, mogu se dobiti na sličan način.

## 35 Primjer F

Sirup

40			<u>mg/ml</u>
	spoj Primjera 2(dihidroklorid)		6.0mg
	sukroza		200mg
	metilparaben		1.2mg
	propilparaben		0.15mg
45	aroma		1.5mg
	limunska kiselina	0.1mg	
	pročišćena voda	qs	1 ml

Otopinai parabene u maloj količini vode, zagrijanoj na oko 90°C. Dodaj parabensku otopinu u veću količinu preostale vode, uz stalno miješanje. Dodaj i otopini ostale sastavne dijelove. Napravi formulaciju do konačnog volumena i miješaj dok smjesa ne postane homogena. Puni u bočice sa jednom ili više doza, da bi se dobili 5mg/ml spoja Primjera 2 kao slobodne baze.

## 55 Primjer G

Transdermalni sistem

60	spoj Primjera 2 (dihidroklorid)	5% (spoja formule (I))
	silikonski fluid	90%
	koloidalni silikon dioksid	5%

Silikonski fluid i lijek se izmiješaju i doda se coloidalni silikonski dioksid za povećanje viskoziteta. Potom se materijal dozira u polimerne pločice koje se poslije vruće pečate, a koje sadrže: poliesterni liner koji oslobađa aktivnu tvar, sredstvo za prijanjanje uz kožu od silikonskog ili akrilnog polimera, kontrolnu membranu od poliolefina (npr. polietilen ili polivinil acetat) ili poliuretana i nepropusnu stražnju membranu od poliester multilaminata.

#### Primjer H

##### Liofilizirani proizvod

spoj Primjera 2 (dihidroklorid)	6.0mg
Mannitol	50.0mg
acetatni pufer	8.2mg
voda za injekciju	1 ml

Otopinai sastavne dijelove u jednom dijelu vode za injekciju. Napravi formulaciju do konačnog volumena i miješaj dok sastav ne postane homogen. Filtriraj formulaciju kroz filter za steriliziranje i puni u staklene fijeke. Liofiliziraj i zapečati fijeke. Razrijedi prije upotrebe sa prikladnim otapalom.

#### Primjer I

##### Kapsule od tvrde želatine

spoj Primjera 2 (dihidroklorid)	12.00mg
laktoza	80.00mg
magnezijev stearat	0.75mg
Avicel pH 102	qs
	150.00mg

Spoj Primjera s (dihidroklorid) prosije se kroz sito broj 30 i pomiješa sa laktosom, Avicelom pH 102 i magnezijevim stearatom. Dobivena mješavina puni se u kapsule od tvrde želatine, koristeći prikladne strojeve za punjenje kapsula, te se dobivaju 10mg/kapsule Primjera 2 kao slobodna baza.

Kapsule sličnih jačina mogu se dobiti na sličan način, npr. 0.5, 2 i 5mg/kapsule spoja Primjera 2 kao slobodne baze.

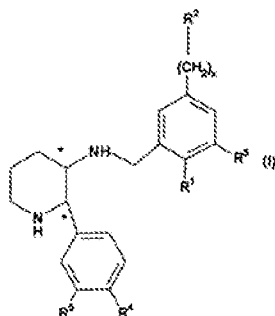
##### Biološki podaci

Kao što je već gore spomenuto, spojevi izuma pokazali su da inhibiraju zračenjem inducirano povraćanje kod afričkog tvora uz korištenje gore opisanih testova. Točnije rečeno, spoj Primjera 2, dihidroklorid (2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina, inhibirao je zračenjem inducirano povraćanje kod afričkog tvora, uz davanje spoja 1.5 sati prije zračenja u dozi od 0.1mg/kg s.c. Spoj Primjera 7, dihidroklorid (2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina inhibirao je zračenjem inducirano povraćanje kod afričkog tvora, davanjem spoja 1.5 sati prije zračenja, u dozi od 0.03 mg/kg s.c.

Nisu primijećene nikakve nuspojave ili toksični efekti za vrijeme gornjih testova in vivo, uslijed davanja spojeva izuma.

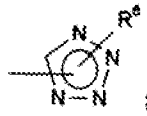
## PATENTNI ZAHTJEVI

### 1. Spoj formule (I)



**naznačen time**, da je R<sup>1</sup> C<sub>1-4</sub>alkoksi grupa,

R<sup>2</sup> je



R<sup>3</sup> je vodik ili atom halogena;

R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> mogu neovisno jedan od drugoga predstavljati vodik ili atom halogena ili C<sub>1-4</sub>alkilnu, C<sub>1-4</sub>alkoksi ili trifluorometilnu grupu;

R<sup>6</sup> je atom vodika, C<sub>1-4</sub>alkil, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>ciklopropilna, -S(0)<sub>n</sub>C<sub>1-4</sub>alkilna, fenilna, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>C(0)CF<sub>3</sub> ili trifluorometilna grupa;

R<sup>7</sup> i R<sup>8</sup> mogu svaki za sebe predstavljati atom vodika ili C<sub>1-4</sub>alkilnu ili acilnu grupu;

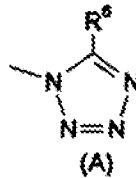
x predstavlja nulu ili 1;

n predstavlja nulu, 1 ili 2;

m predstavlja nulu ili 1;

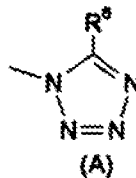
ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili otopine.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je R<sup>1</sup> C<sub>1-4</sub>alkoksilna grupa, R<sup>2</sup> je

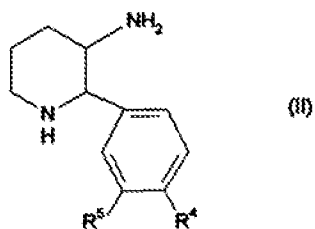


gdje je R<sup>6</sup> atom vodika, C<sub>1-4</sub> alkilna, ciklopropilna ili trifluorometilna grupa, x je nula, a R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> su svaki atom vodika.

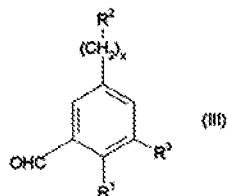
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, **naznačen time**, da je R<sup>1</sup> metoksilna grupa.  
4. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da je R<sup>2</sup>



5. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da je R<sup>3</sup> vodik.  
6. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da su R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> svaki po atom vodika.  
7. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da je R<sup>6</sup> vodik, C<sub>1-4</sub>alkilna ili trifluorometilna grupa.  
8. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 7, **naznačen time**, da je x nula.  
9. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da sadrži spoj koji je (2-metoksi-5-tetrazol-1-il-benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili otopina.  
10. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da sadrži spoj koji je (2-metoksi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)benzil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amin ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili otopina.  
11. Spoj prema zahtjevu 9 ili zahtjevu 10, **naznačen time**, da je u obliku njegove dihidrokloridne soli.  
12. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 11 **naznačen time**, da se koristi u liječenju.  
13. Farmaceutski sastav prema jednom od zahtjeva 1 do 11, **naznačen time**, da sadrži spoj ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili otopinu; zajedno sa farmaceutski prihvatljivim nosačem.  
14. Korištenje spoja prema jednom od zahtjeva 1 do 11 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili otopina, **naznačen time**, da se koristi kod pripreme lijeka u liječenju stanja uzrokovanih tahikinima, uključivši supstancu P i druge neurokinine.  
15. Postupak za dobivanje spoja formule (I) kao što je određeno u zahtjevu 1 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili otopine, **naznačen time**, da sadrži:  
(A) reakciju spoja formule (II)

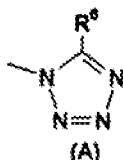


sa spojem formule (III)

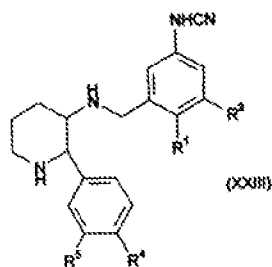


nakon čega slijedi redukcija ili

- 5 (B) postupak za dobivanje spoja formule (I) u kojoj je R<sup>2</sup> grupa (A)

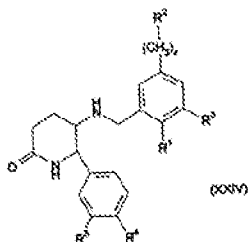


x je nula, a R<sup>6</sup> je -NH<sub>2</sub>, koji sadrži reakciju spoja formule (XXIII)



10

sa amonij kloridom i natrij azidom ili  
(C) redukcija spoja formule (XXIV)



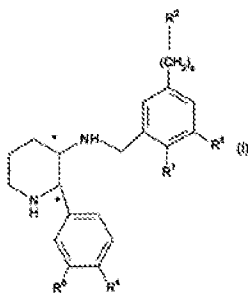
15

16. Farmaceutski sastav, koji sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva od 1 do 11, **naznačen time**, što je u kombinaciji sa antagonistom 5HT<sub>3</sub>.
17. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 16, **naznačen time**, što je antagonist 5HT<sub>3</sub> odabran između granisterona ili metoklopramida.

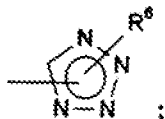
20

## SAŽETAK

Predmetni izum odnosi se na derivate piperidina formule (I)



u kojoj je  $R^1$   $C_{1-4}$ alkoksilna grupa;  $R^2$  je



- 5  $R^3$  je vodik ili atom halogena;  $R^4$  i  $R^5$  mogu svaki za sebe neovisno predstavljati vodik ili atom halogena ili  $C_{1-4}$ alkilnu,  $C_{1-4}$ alkoksilnu ili trifluorometilnu grupu;  $R^6$  je atom vodika,  $C_{1-4}$ alkilna,  $(CH_2)_m$ ciklopropilna,  $-S(O)_n C_{1-4}$ alkilna, fenilna,  $NR^7R^8$ ,  $CH_2C(O)CF_3$  ili trifluorometilna grupa;  $R^7$  i  $R^8$  mogu svaki za sebe neovisno predstavljati atom vodika ili  $C_{1-4}$ alkilnu ili acilnu grupu; x predstavlja nulu ili 1; n predstavlja nulu, 1 ili 2; m predstavlja nulu ili 1; i njihove farmaceutski prihvatljive soli i otopine, na postupke za njihovu proizvodnju i korištenje u liječenju stanja uzrokovanih tahikininima.