



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 02 679 T2 2006.03.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 395 574 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 02 679.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/00946**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 733 703.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/094810**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **28.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.03.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 401/06 (2006.01)**

**C07D 405/06 (2006.01)**

**C07D 409/06 (2006.01)**

**C07D 211/70 (2006.01)**

**A61K 31/445 (2006.01)**

**A61K 31/4523 (2006.01)**

**A61P 25/04 (2006.01)**

**A61P 25/22 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**0101767 18.05.2001 SE**

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BROWN, William, St. Laurent, Montreal, Quebec  
H4S 1Z9, CA; WALPOLE, Christopher, St. Laurent,  
Montreal, Quebec H4S 1Z9, CA; WEI, Zhongyong,  
St. Laurent, CA**

(54) Bezeichnung: **4-(PHENYLPIPERIDIN-4-YLIDENMETHYL) BENZAMIDDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG  
ZUR BEHANDLUNG VON SCHMERZEN, ANGST ODER GASTROINTESTINALEN STÖRUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die die neuen Verbindungen enthalten. Die neuen Verbindungen eignen sich für die Therapie und insbesondere zur Behandlung von Schmerzen, Angstzuständen und funktionellen Erkrankungen des Magen-Darm-Systems.

## Hintergrund und Stand der Technik

**[0002]** Man hat festgestellt, daß der  $\delta$ -Rezeptor bei vielen körperlichen Funktionen wie z.B. in Kreislauf- und Schmerzsystemen eine Rolle spielt. Liganden für den  $\delta$ -Rezeptor könnten daher eine potentielle Verwendung als Analgetika und/oder als Mittel gegen Bluthochdruck finden. Weiterhin wurde gezeigt, daß Liganden für den  $\delta$ -Rezeptor immunmodulatorische Wirkungen haben.

**[0003]** Wenigstens drei verschiedene Populationen von Opioidrezeptoren ( $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$ ) sind inzwischen gut charakterisiert, und alle drei treten sowohl bei zentralen als auch bei peripheren Nervensystemen vieler Spezies einschließlich des Menschen in Erscheinung. In verschiedenen Tiermodellen wurde bei Aktivierung eines oder mehrerer dieser Rezeptoren eine analgetische Wirkung beobachtet.

**[0004]** Mit nur wenigen Ausnahmen sind die gegenwärtig verfügbaren selektiven opioiden  $\delta$ -Liganden peptidisch und für eine Verabreichung auf systemischem Wege ungeeignet. Ein Beispiel für einen nichtpeptidischen  $\delta$ -Agonisten ist SNC80 (Bilsky E. J. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), S. 359–366 (1995)). Es besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an selektiven  $\delta$ -Agonisten, die nicht nur eine verbesserte Selektivität, sondern auch ein verbessertes Nebenwirkungsprofil haben.

**[0005]** Das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Problem war daher, neue Analgetika mit im Vergleich zu den gegenwärtig Verwendung findenden  $\mu$ -Agonisten verbesserter analgetischer Wirkung, jedoch auch mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil sowie auch mit besserer systemischer Wirksamkeit zu finden.

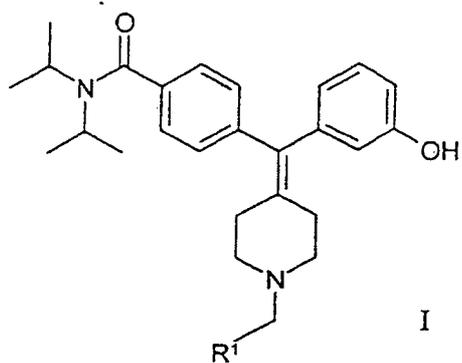
**[0006]** Die bislang identifizierten Analgetika aus dem Stand der Technik haben viele Nachteile, da sie eine unvorteilhafte Pharmakokinetik zeigen und bei einer Verabreichung auf systemischem Wege keine analgetische Wirkung haben. Weiterhin wurde dokumentiert, daß bevorzugte  $\delta$ -Agonisten, die im Stand der Technik beschrieben sind, bei einer systemischen Verabreichung eine signifikante konvulsive Wirkung haben.

**[0007]** In WO98/28275 und WO01/74804 (die nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht wurden) sind ebenfalls einige zur Behandlung von Schmerzen geeignete  $\delta$ -Opioidliganden beschrieben. Es besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an verbesserten Analgetika.

**[0008]** Es wurde nun festgestellt, daß bestimmte Verbindungen überraschenderweise verbesserte Eigenschaften, d.h. verbesserte  $\delta$ -agonistische Wirksamkeit, in-vivo-Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, in-vitro-Stabilität und/oder geringere Toxizität, aufweisen.

## Kurze Darstellung der Erfindung

**[0009]** Die neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind durch die Formel I definiert.



wobei

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

(i) Phenyl



(ii) Pyridinyl



(iii) Thienyl



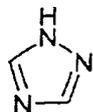
(iv) Furanyl



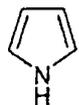
(v) Imidazolyl



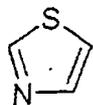
(vi) Triazolyl



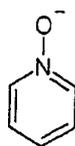
(vii) Pyrrolyl



(viii) Thiazolyl



(ix) Pyridyl-N-oxid



wobei die R<sup>1</sup>-Phenylringe und die heteroaromatischen R<sup>1</sup>-Ringe jeweils gegebenenfalls und unabhängig voneinander durch 1, 2 oder 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus geradkettigem und verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Chlor, Fluor, Brom und Iod, weiter substituiert sein können. Die Substitutionen am Phenylring und am heteroaromatischen Ring können in einer beliebigen Stellung dieser Ringsysteme erfolgen.

**[0010]** Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung gemäß **Fig. 1**, in welcher R<sup>1</sup> wie oben definiert ist und die R<sup>1</sup>-Phenylringe und die heteroaromatischen R<sup>1</sup>-Ringen jeweils gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine Methylgruppe weiter substituiert sein können.

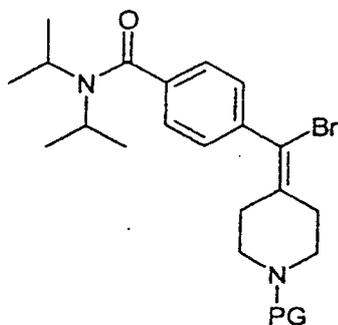
**[0011]** Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung gemäß **Fig. 1**, in welcher R<sup>1</sup> für Phenyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Thienyl oder Furanyl steht, wobei der R<sup>1</sup>-Phenylring bzw. der heteroaromatische R<sup>1</sup>-Ring gegebenenfalls 1 oder 2 der bevorzugten Substituenten trägt.

**[0012]** Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung gemäß **Fig. 1**, in welcher R<sup>1</sup> für Phenyl, Pyrrolyl oder Pyridinyl steht, wobei der R<sup>1</sup>-Phenylring bzw. der heteroaromatische R<sup>1</sup>-Ring gegebenenfalls 1 oder 2 der bevorzugten Substituenten trägt.

**[0013]** Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung gemäß **Fig. 1**, in welcher R<sup>1</sup> für Thienyl oder Furanyl steht, wobei der heteroaromatische R<sup>1</sup>-Ring gegebenenfalls 1 oder 2 der bevorzugten Substituenten trägt.

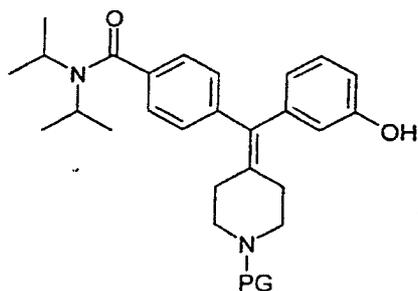
**[0014]** Wenn der R<sup>1</sup>-Phenylring und der (die) heteroaromatische(n) R<sup>1</sup>-Ring(e) substituiert sind, dann werden die bevorzugten Substituenten unabhängig voneinander aus CF<sub>3</sub>, Methyl, Iod, Brom, Fluor und Chlor ausgewählt.

**[0015]** Reaktionsschritt A in Schema 2 (siehe unten) wird durchgeführt, indem man ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel II



II

in welcher PG für eine Urethanschutzgruppe wie Boc oder CBZ oder eine Benzyl- oder substituierte Benzylschutzgruppe wie 2,4-Dimethoxybenzyl steht, unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, z.B. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in Gegenwart einer Base, z.B. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, mit 3-Hydroxyphenylboronsäure zu Verbindungen der allgemeinen Formel III



III

umsetzt, die anschließend unter Standardbedingungen entschützt und unter reduktiven Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $R^1$ -CHO alkyliert werden, wodurch man Verbindungen der allgemeinen Formel I erhält.

**[0016]** Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich für die Therapie, insbesondere für die Behandlung verschiedener Schmerzzustände wie chronische Schmerzen, neuropathische Schmerzen, akute Schmerzen, Krebsschmerzen, durch rheumatoide Arthritis verursachte Schmerzen, Migräne, viszerale Schmerzen usw. Diese Aufzählung sollte jedoch nicht als erschöpfend angesehen werden.

**[0017]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als Immunmodulatoren, insbesondere für Autoimmunerkrankungen wie Arthritis, für Hauttransplantationen, Organtransplantationen und ähnliche chirurgische Bedürfnisse, für Kollagenerkrankungen, verschiedene Allergien, für eine Verwendung als Antitumormittel und als antivirale Mittel.

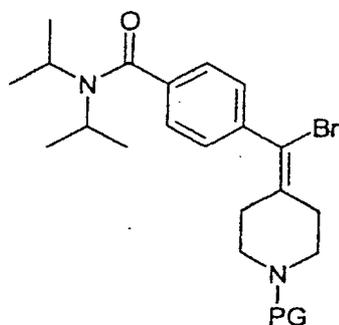
**[0018]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich für Leiden, bei denen eine Degeneration oder Dysfunktion von Opioidrezeptoren vorliegt oder in diesem Paradigma impliziert wird. Hierbei kann es zur Anwendung von isotonenmarkierten Versionen der erfindungsgemäßen Verbindungen in diagnostischen Verfahren und Anwendungen zur Bilddarstellung wie der Positronen Emissionstomographie (PET) kommen.

**[0019]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Diarrhöe, Depressionen, Angstzuständen und streßbedingten Erkrankungen wie durch posttraumatischen Streß verursachte Erkrankungen, Panikanfällen, allgemeinen Angstneurosen, sozialer Phobie und Zwangsneurosen; Harninkontinenz, verschiedenen Geisteskrankheiten, Husten, Lungenödem, verschiedenen Erkrankungen des Magen-Darm-Systems, zum Beispiel Verstopfung, funktionelle Störungen des Magen-Darm-Systems wie Reizkollon und funktioneller Dyspepsie, Parkinson-Krankheit und anderen motorischen Störungen, traumatischer Hirnverletzung, Schlaganfall, Kardioprotektion nach Herzinfarkt, Rückenmarksverletzungen und Drogenabhängigkeit, einschließlich der Behandlung des Mißbrauchs von Alkohol, Nikotin, Opioiden und anderen Drogen, und für Erkrankungen des sympathetischen Nervensystems, beispielsweise Bluthochdruck.

**[0020]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als Analgetika für eine Verwendung während einer Vollnarkose und einer kontrollierten anästhetischen Betreuung. Um eine Balance der zur Aufrechterhaltung des anästhetischen Zustands (z.B. Amnesie, Analgesie, Muskelentspannung und Sedation) benötigten Wirkungen zu erzielen, werden häufig Kombinationen von Mitteln mit verschiedenen Eigenschaften angewendet. Diese Kombination schließt inhalierbare Anästhetika, Hypnotika, Anxiolytika, neuromuskuläre Blocker und Opiode ein.

**[0021]** Der Schutzbereich der Erfindung schließt weiterhin die Verwendung der Verbindungen gemäß der obigen Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines der oben angesprochenen Leiden ein.

**[0022]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines an einer der oben angesprochenen Erkrankungen leidenden Patienten, bei dem man einem einer solchen Behandlung bedürftigen Patienten eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß der obigen Formel I verabreicht. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II



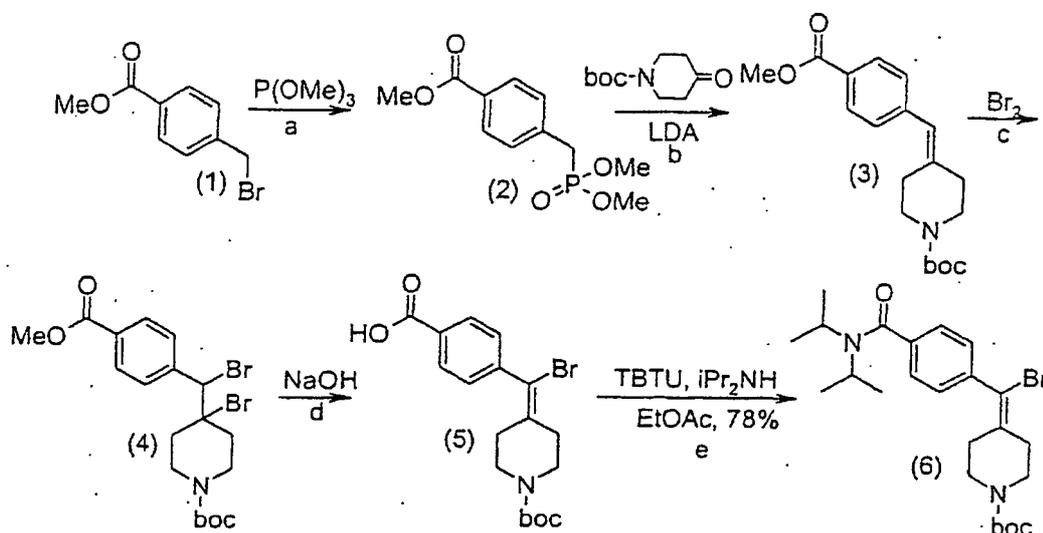
in denen PG für eine Urethanschutzgruppe wie Boc oder CBZ oder eine Benzyl- oder substituierte Benzylschutzgruppe wie 2,4-Dimethoxybenzyl steht.

## Darstellungsverfahren

## BEISPIELE

**[0023]** Die Erfindung wird nun ausführlicher durch die folgenden Beispiele beschrieben, durch die die Erfindung nicht eingeschränkt wird.

Schema 1: Synthese des Vinylbromid-Zwischenprodukts 6



Zwischenprodukt 3: 4-(4-Methoxycarbonylbenzyliden)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester

(i) Eine Mischung von Ausgangsmaterial 1 (11,2 g, 49 mmol) und Trimethylphosphit (25 ml) wurde unter  $N_2$  5 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Trimethylphosphit wurde durch gemeinsames Destillieren mit Toluol entfernt, worauf man die Verbindung 2 in quantitativer Ausbeute erhielt:

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3,20 (d, 2H,  $J = 22$  Hz,  $CH_2$ ), 3,68 (d, 3H, 10,8 Hz,  $OCH_3$ ), 3,78 (d, 3H, 11,2 Hz,  $OCH_3$ ), 3,91 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7,38 (m, 2H, Ar-H), 8,00 (d, 2H,  $J = 8$  Hz, Ar-H).

**[0024]** Eine Lösung von 2 in trockenem THF (200 ml) wurde bei  $-78^\circ C$  tropfenweise mit Lithiumdiisopropylamid (32,7 ml, 1,5 M in Hexan, 49 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und anschließend mit N-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidon (9,76 g, 49 mmol in 100 ml trockenem THF) versetzt. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (300 ml) gequench und mit Essigsäureethylester ( $3 \times 300$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft, wodurch man ein Rohprodukt erhielt, das durch Flash-Chromatographie aufgereinigt wurde, was 3 als einen weißen Feststoff (5,64 g, 35%) lieferte:

IR (NaCl) 3424, 2974, 2855, 1718, 1688, 1606, 1427, 1362, 1276  $cm^{-1}$ ;

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 1H), 2,31 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,42 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,37 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,48 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,33 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 7,94 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  28,3, 29,2, 36,19, 51,9, 123,7, 127,8, 128,7, 129,4, 140,5, 142,1; 154,6, 166,8.

Zwischenprodukt 4: 4-Brom-4-[brom-(4-methoxycarbonylphenyl)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester

**[0025]** Eine Mischung von 3 (5,2 g, 16 mmol) und  $K_2CO_3$  (1,0 g) in trockenem Dichlormethan (200 ml) wurde bei  $0^\circ C$  mit einer Lösung von Brom (2,9 g, 18 mmol) in 30 ml  $CH_2Cl_2$  versetzt. Nach 1,5 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Lösung nach Abfiltrieren des  $K_2CO_3$  eingengt. Der Rückstand wurde dann in Essigsäureethylester (200 ml) gelöst, mit Wasser (200 ml), 0,5 M HCl (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Durch Entfernen der Lösungsmittel erhielt man ein Rohprodukt, das aus Methanol umkristallisiert wurde, wodurch man 4 als einen weißen Feststoff (6,07 g, 78%) erhielt:

IR (NaCl) 3425, 2969, 1725, 1669, 1426, 1365, 1279, 1243  $cm^{-1}$ ;

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,28 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 3,08 (br, 2H), 3,90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4,08 (br, 3H), 7,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ar-H), 7,98 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ar-H);

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  28,3, 36,6, 38,3, 40,3, 52,1, 63,2, 72,9, 129,0, 130,3, 130,4, 141,9, 154,4, 166,3.

## Zwischenprodukt 5: 4-[Brom-(4-carboxyphenyl)methylen]-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester

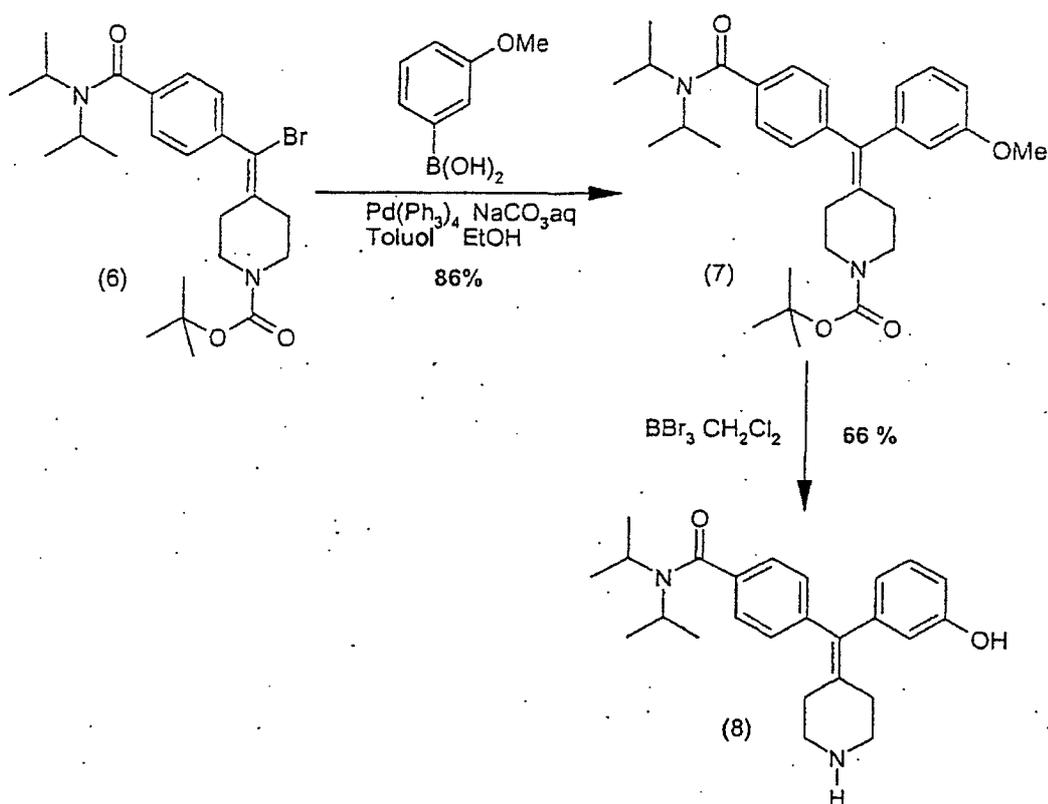
**[0026]** Eine Lösung von 4 (5,4 g, 11 mmol) in Methanol (300 ml) und 2,0 M NaOH (100 ml) wurde 3 Stunden lang auf 40°C erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und über Nacht im Vakuum getrocknet. Das trockene Salz wurde in 40% Acetonitril/Wasser gelöst, und der pH-Wert wurde mit konzentrierter HCl auf 2 eingestellt. Produkt 5 (3,8 g, 87%) wurde durch Filtrieren als weißes Pulver isoliert:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H, 'Bu); 2,22 (dd, J = 5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 3,34 (dd, J = 5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 3,54 (dd, J = 5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 6,7 Hz, 2H, Ar-H), 8,08 (d, J = 6,7 Hz, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3, 31,5, 34,2, 44,0, 115,3, 128,7, 129,4, 130,2, 137,7, 145,2, 154,6, 170,3.

## Zwischenprodukt 6: 4-[Brom-(4-diisopropylcarbamoylphenyl)methylen]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester

**[0027]** Eine leichte Suspension von Säure (5) (50,27 g, 0,127 mol, 1,0 Äq.) in Essigsäureethylester (350 ml) wird bei Raumtemperatur mit Diisopropylamin (71,10 ml, 0,510 mol, 4,0 Äq.) und 2-(1H-Benzotriazol-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU, 44,90 g, 0,140 mol, 1,1 Äq.) versetzt. Nachdem die so erhaltene dünne weiße Suspension zwei Tage lang gerührt wurde, wird die Umsetzung durch Zugabe von Wasser (200 ml) gequenchet, und die beiden Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit Dichlormethan (100 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer wässrigen 1 M HCl-Lösung (150 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem hellgelben Öl eingengt. Das Rohprodukt wurde aus tert.-Butylmethylether (300 ml) umkristallisiert. Das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 30% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt und aus einer Essigsäureethylester:Hexan-Mischung (10:90) umkristallisiert. Die weißen, festen Produkte wurden vereinigt (47,28 g, 78%).

## Schema 2: Palladium-katalysierte Kupplung und Entschützung zu Zwischenprodukt 8



## Zwischenprodukt 7: 4-(1-(4-Diisopropylcarbamoylphenyl)-1-3-methoxyphenyl)methylen]piperidin-1-carbonsäuretert.-butylester

**[0028]** Eine Lösung von Vinylbromid (6) (8,26 g, 17,2 mmol, 1,0 Äq.) in Toluol (130 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 3-Methoxyphenylborsäure (3,14 g, 20,7 mmol, 1,2 Äq.) und anschließend mit Ethanol (27 ml) und Natriumcarbonat (2 M wässrige Lösung, 21,5 ml, 43,0 mmol, 2,5 Äq.) versetzt. Nachdem das System 15 Minuten lang mit Stickstoff gespült worden war, wurde die Mischung mit Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) (1,43

g, 1,24 mmol, 0,072 Äq.) versetzt und dann auf 90°C erhitzt.

**[0029]** Der Ansatz wurde über Nacht gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (100 ml) gequenchet, und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 ml) und dann mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 50% Essigsäureethylester in Hexan (7,5 g, 86%) als Laufmittel aufgereinigt.

Zwischenprodukt 8: 4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-piperidin-4-ylidenmethyl]-N,N-diisopropylbenzamid

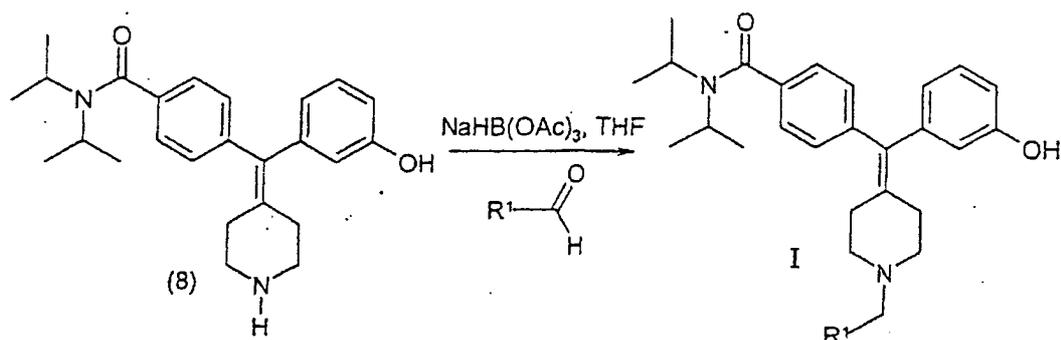
**[0030]** Eine Lösung des Carbamats (7) (5,61 g, 11,05 mmol, 1,0 Äq.) in Dichlormethan (200 ml) wurde bei -78°C mit einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan (110,7 ml, 160,7 mmol, 10,0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach Rühren über Nacht wurde der Ansatz durch langsame Zugabe von Methanol bei 0°C gequenchet. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt. Das rohe Öl wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 15% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt. Die Fraktion wurde eingeeengt und in einer Mischung von 0,1 M wässriger HCl-Lösung (200 ml) und Dichlormethan (200 ml) aufgereinigt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von 1,0 M Natronlauge auf einen pH-Wert von 9 gebracht und mit Essigsäureethylester (200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und im Vakuum eingeeengt, wodurch man 2,88 g der gewünschten Verbindung in kristalliner Form erhielt (66%).

**[0031]** Ein Aliquot (320 mg, 0,82 mmol) des entschützten Amins (8) wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Die Fraktion wurde im Vakuum eingeeengt und mit Diethylether und Dichlormethan verdünnt. Diese Mischung wurde mit einer 1 M HCl-Lösung in Diethylether (ca. 4 ml, ca. 3,5 Äq.) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde dann im Vakuum eingeeengt. Der weiße Feststoff wurde mit Diethylether verrieben und im Vakuum eingeeengt, wodurch man (8) (180 mg) erhielt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 6,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 6,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 6,48 (br s, 1H, Ar-H); 3,58 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,10 (br s, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,46 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,24 (br s, 12H, CH<sub>3</sub>)

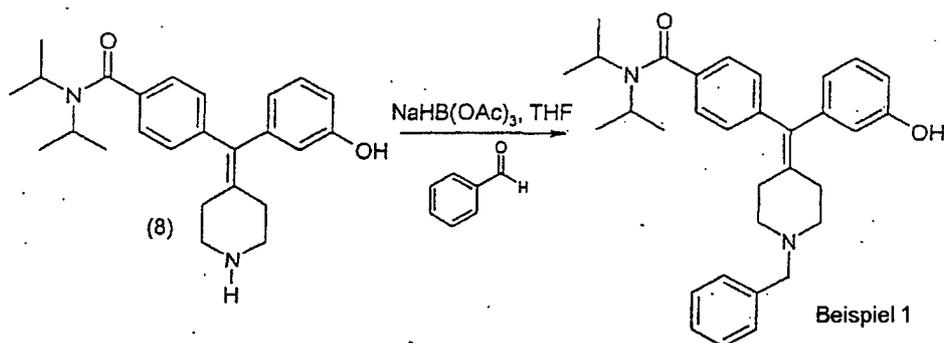
**[0032]** Die Beispiele 1–12 wurden nach der unten gezeigten allgemeinen Synthesevorschrift synthetisiert.

Schema 3: Reduktive Aminierung von Zwischenprodukt 8 zu Verbindungen der vorliegenden Erfindung



**[0033]** Die Synthese von Beispiel 1 unten ist typisch.

Schema 4: Reduktive Aminierung von Zwischenprodukt 8 mit Benzaldehyd zu Beispiel 1



Beispiel 1: 4-[1-(1-Benzylpiperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid

**[0034]** Eine Lösung des Amins (390 mg, 0,99 mmol, 1,0 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Benzaldehyd (121  $\mu$ l, 1,19 mmol, 1,2 Äq.) versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (276 mg, 1,30 mmol, 1,3 Äq.) zu der Lösung gegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und anschließend mit Dichlormethan (10 ml) und 2 M Natronlauge (15 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen. Die erste wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan rückextrahiert (3  $\times$  15 ml). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Die Fraktion wurde im Vakuum eingeeengt und mit Diethylether und Dichlormethan verdünnt. Diese Mischung wurde mit einer 1 M HCl-Lösung in Diethylether (4 ml, ca. 3,5 Äq.) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde im Vakuum eingeeengt. Der weiße Feststoff wurde mit Diethylether verrieben und im Vakuum eingeeengt, wodurch man Beispiel 1 (183 mg, 36%) erhielt.

Elementaranalyse: Gefunden C 70,16% H 7,21% N 4,55%.

Berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $\cdot$  1,80HCl C 70,10%, H 7,32%, N 5,11%.

**[0035]** Beispiele 2–12 wurden analog dargestellt. Die analytischen Daten für die Beispiele 1–10 sind unten in Tabelle I aufgeführt.

Tabelle 1: Analytische Daten für Verbindungen der vorliegenden Erfindung

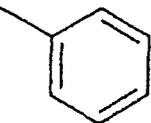
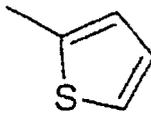
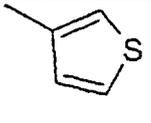
Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	Name	NMR-Daten (400 MHz)
1		4-[1-(1-Benzyl-piperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)-methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,55 (m, 2H, Ar-H); 7,44 (m, 3H, Ar-H); 7,23 (m, 2H, Ar-H); 7,15 (m, 3H, Ar-H); 6,65 (d, J=8,0Hz, 1H); 6,57 (d, J=7,6Hz, 1H, Ar-H); 6,49 (s, 1H, Ar-H); 4,30 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,62 (br s, 2H, NCH); 3,38 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,02 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,50 (m, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,22 (m, 12H, CH <sub>3</sub> )
2		4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-thiophen-2-ylmethyl-piperidin-4-yliden)-methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,66 (m, 1H, Ar-H); 7,32 (br s, 1H, Ar-H); 7,16 (m, 2H, Ar-H); 7,09 (m, 4H, Ar-H); 6,64 (dd, J=1,8, 8,4Hz, 1H, Ar-H); 6,54 (d, J=8,4Hz, 1H, Ar-H); 6,46 (m, 1H, Ar-H); 4,52 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,59 (br s, 2H, NCH); 3,38 (m 3H, CH <sub>2</sub> ); 2,97 (m, 1H, CH <sub>2</sub> ); 2,50 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,24 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )
3		4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-thiophen-3-ylmethyl-piperidin-4-yliden)-methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,71 (m, 1H, Ar-H); 7,61 (m, 1H, Ar-H); 7,26 (br s, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J= 8,4Hz, 2H, Ar-H); 7,12 (m, 3H, Ar-H); 6,62 (dd, J=1,9, 7,4Hz, 1H, Ar-H); 6,54 (d, J=7,4Hz, 1H, Ar-H); 6,46 (br s, 1H, Ar-H); 4,27 (br s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,59 (br s, 2H, NCH); 3,38 (m, 3H, CH <sub>2</sub> ); 2,94 (m, 2H, CH <sub>2</sub> , NCH <sub>2</sub> ); 2,55 (br s, 3H, NCH <sub>2</sub> ); 1,24 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )

Tabelle 1 (Forts.): Analytische Daten für Synthesebeispiele

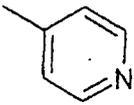
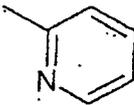
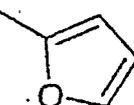
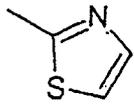
4		4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-pyridin-4-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 8,82 (m, 2H, Ar-H); 7,98 (br s, 2H, Ar-H); 7,20 (d, J=8,4Hz, 2H, Ar-H); 7,10 (m, 3H, Ar-H); 6,62 (d, J=8,4Hz, 1H, Ar-H); 6,54 (d, J=7,4Hz, 1H, Ar-H); 6,47 (m, 1H, Ar-H); 4,45 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,58 (br s, 2H, NCH); 3,40 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,03 (br s, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,54 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,18 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )
5		4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-pyridin-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 8,63 (d, J=4,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,86 (dd, J=2,0, 7,4Hz, 1H, Ar-H); 7,58 (d, J=7,4Hz, 1H, Ar-H); 7,44 (dd, J=4,6, 8,4Hz, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J=8,4Hz, 2H, Ar-H); 7,08 (m, 3H, Ar-H); 6,62 (dd, J=2,8, 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 6,54 (d, J=7,4Hz, 1H, Ar-H); 6,47 (m, 1H, Ar-H); 4,84 (s, 1H, OH); 4,43 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,59 (br s, 2H, NCH); 3,26 (br s, 4H, CH <sub>2</sub> ); 2,55 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,22 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )
6		4-[1-(1-Furan-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,80 (m, 1H, Ar-H); 7,24 (d, J=8,4Hz, 2H, Ar-H); 7,15 (m, 3H, Ar-H); 6,71 (m, 1H, Ar-H); 6,65 (d, J=7,2Hz, 1H, Ar-H); 6,56 (m, 2H, Ar-H); 6,49 (m, 1H, Ar-H); 4,39 (br s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,61 (br s, 2H, NCH); 3,44 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,99 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,49 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,22 (m, 12H, CH <sub>3</sub> )
7		4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-thiazol-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,97 (m, 1H, Ar-H); 7,93 (m, 1H, Ar-H); 7,24 (d, J=7,6Hz, 2H, Ar-H); 7,19 (m, 3H, Ar-H); 6,65 (m, 1H, Ar-H); 6,57 (d, J=7,6Hz, 1H, Ar-H); 6,49 (s, 1H, Ar-H); 4,72 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,50 (br s, 4H, NCH, CH <sub>2</sub> ); 3,15 (br s, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,53 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,20 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )

Tabelle 1 (Forts.): Analytische Daten für Synthesebeispiele

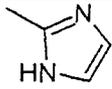
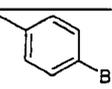
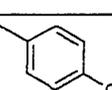
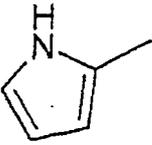
8		4-{1-(3-Hydroxyphenyl)-1-[1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yliden]-methyl}-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,69 (s, 2H, Ar-H); 7,23 (d, J=8,0Hz, 2H, Ar-H); 7,14 (m, 3H, Ar-H); 6,66 (d, J=7,6Hz, 1H); 6,58 (d, J=7,6Hz, 1H, Ar-H); 6,49 (s, 1H, Ar-H); 4,46 (br s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,58 (br s, 2H, NCH); 3,20 (br s, 4H, CH <sub>2</sub> ); 2,55 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,02 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )
9		4-[1-[1-(4-Bromobenzyl)piperidin-4-yliden]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,66 (d, J=8,4Hz, 2H, Ar-H); 7,51 (d, J=8,0Hz, 2H, Ar-H); 7,22 (d, J=8,4Hz, 2H, Ar-H); 7,15 (m, 3H, Ar-H); 6,65 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,57 (d, J=7,2Hz, 1H, Ar-H); 6,49 (s, 1H, Ar-H); 4,29 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,58 (br s, 2H, NCH); 3,36 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,00 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,49 (m, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,17 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )
10		4-[1-[1-(4-Methoxybenzyl)piperidin-4-yliden]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,44 (d, J=8,0Hz, 2H, Ar-H); 7,23 (d, J=8,0Hz, 2H, Ar-H); 7,15 (m, 3H, Ar-H); 6,99 (d, J=8,8Hz, 2H, Ar-H); 6,65 (d, J=8,0Hz, 1H); 6,57 (d, J=7,6Hz, 1H, Ar-H); 6,49 (s, 1H, Ar-H); 4,23 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,76 (s, 3H, OMe); 3,58 (br s, 2H, NCH); 3,38 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,99 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,55 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,15 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )
11		4-[1-(1-Furan-3-ylmethyl)piperidin-4-yliden]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, DMSO) 7,81 (s, 1H, Ar-H); 7,71 (s, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J=7,4Hz, 2H, Ar-H); 7,10 (m, 3H, Ar-H); 6,69 (s, 1H, Ar-H); 6,62 (dd, J=1,9, 8,4Hz, 1H, Ar-H); 6,54 (d, J=8,4Hz, 1H, Ar-H); 4,13 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ar); 3,59 (br s, 2H, NCH); 3,37 (br s, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,92 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,49 (br s, 4H, NCH <sub>2</sub> ); 1,22 (br s, 12H, CH <sub>3</sub> )

Tabelle 1 (Forts.): Analytische Daten für Synthesebeispiele

12		4-[1-(1-Pyrrol-2-ylmethyl)piperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid	(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1,13 (br s, 6H, CH <sub>3</sub> ); 1,48 (br s, 6H, CH <sub>3</sub> ); 2,40-2,50 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,70-2,81 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,94-3,00 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,46-3,50 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,62 (br s, 1H, NCH); 3,83 (br s, 1H, NCH); 6,13-6,15 (m, 1H, Ar-H); 6,32-6,34 (m, 1H, Ar-H); 6,50-6,52 (m, 1H, Ar-H); 6,58-6,61 (m, 1H, Ar-H); 6,65-6,68 (m, 1H, Ar-H); 6,85-6,86 (m, 1H, Ar-H); 7,12 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H); 7,19-7,28 (m, 4H, Ar-H)
----	---	--	---

## Pharmazeutische Zusammensetzungen

**[0036]** Die neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können oral, intramuskulär, subkutan, topisch, intranasal, intraperitoneal, intrathorakal, intravenös, epidural, intrathekal, intracerebroventrikulär und durch Injektion in die Gelenke verabreicht werden.

**[0037]** Eine bevorzugte Verabreichungsweise ist oral, intravenös oder intramuskulär.

**[0038]** Die Dosierung richtet sich nach der Verabreichungsweise, dem Schweregrad der Krankheit, dem Alter und Gewicht des Patienten und anderen Faktoren, die normalerweise vom behandelnden Arzt bei der Festlegung des individuellen Verabreichungsplans und der für einen bestimmten Patienten am besten geeigneten Dosierung in Betracht gezogen werden.

**[0039]** Bei der Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den erfindungsgemäßen Verbindungen können die inerten, pharmazeutisch annehmbaren Träger entweder fest oder flüssig sein. Zu den Zubereitungen in fester Form zählen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln, Oblatenkapseln und Zäpfchen.

**[0040]** Bei einem festen Träger kann es sich um eine oder mehrere Substanzen handeln, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Lösungsvermittler, Gleitmittel, Suspensionsmittel, Bindemittel oder Tabletten Sprengmittel dienen können; es kann sich dabei auch um ein Verkapselungsmaterial handeln.

**[0041]** Bei Pulvern handelt es sich bei dem Träger um einen feinteiligen Feststoff, der sich in einer Mischung mit der feinteiligen aktiven Komponente befindet. Bei Tabletten wird die aktive Komponente in geeigneten Verhältnissen mit dem Träger mit den erforderlichen Bindungseigenschaften gemischt und zu der gewünschten Größe und Form verpreßt.

**[0042]** Bei der Zubereitung von Zäpfchenzusammensetzungen schmilzt man zunächst ein Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, wie z.B. eine Mischung aus Fettsäureglyceriden und Kakaobutter, und dispergiert den Wirkstoff darin, beispielsweise durch Rühren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in Formen der entsprechenden Größe gegossen und abkühlen und verfestigen gelassen.

**[0043]** Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Lactose, Zucker, Pektin, Dextrin, Stärke, Tragacanth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, Kakaobutter und dergleichen.

**[0044]** Salze schließen pharmazeutisch annehmbare Salze ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt. In den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallende pharmazeutisch annehmbare Salze schließen beispielsweise die folgenden ein: Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Hydrogencarbonat, Bitartrat, Bromid, Calciumacetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Glucaprat, Gluconat, Glutamat, Glycollylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Mucat, Napsylat, Nitrat, Pamoat (Embonat), Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturo-

nat, Salicylat, Stearat, Subacetat, Succinat, Sulfat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Triethiodid, Benzathin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin, Procain, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink.

**[0045]** Beispiele für in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallende pharmazeutisch nicht annehmbare Salze schließen die folgenden ein: Hydroiodid, Perchlorat, Tetrafluorborat. Pharmazeutisch nicht annehmbare Salze könnten aufgrund ihrer vorteilhaften physikalischen und/oder chemischen Eigenschaften wie Kristallinität von Nutzen sein.

**[0046]** Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Salze sind die Hydrochloride, Sulfate und Bitartrate. Besonders bevorzugt sind die Hydrochlorid- und Sulfatsalze.

**[0047]** Der Ausdruck „Zusammensetzung“ soll die Formulierung der aktiven Komponente mit Verkapselungsmaterial als Träger, der eine Kapsel bereitstellt, in der die aktive Komponente (mit oder ohne andere Träger) von einem Träger umgeben ist, mit dem er somit assoziiert ist, einschließen. In ähnlicher Weise sind Oblatenkapseln eingeschlossen.

**[0048]** Tabletten, Pulver, Oblatenkapseln und Kapseln können als für eine orale Verabreichung geeignete feste Dosierungsformen verwendet werden.

**[0049]** Zusammensetzungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel für eine parenterale Verabreichung geeignete flüssige Zubereitungen können sterile Wasser- oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen der Wirkstoffe angeführt werden. Flüssige Zusammensetzungen können auch in Lösung in wäßriger Polyethylenglykollösung formuliert werden.

**[0050]** Wäßrige Lösungen für die orale Verabreichung lassen sich darstellen, indem man die aktive Komponente in Wasser löst und wie gewünscht geeignete Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel zusetzt. Wäßrige Suspensionen für die orale Anwendung lassen sich herstellen, indem man die feinteilige aktive Komponente zusammen mit einem zähflüssigen Material wie natürlichen synthetischen Gummi, Harzen, Methylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose und anderen in der Galenik bekannten Suspensionsmitteln in Wasser dispergiert.

**[0051]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen liegen vorzugsweise in Einheitsdosisform vor. In dieser Form ist die Zusammensetzung in Einheitsdosen unterteilt, die entsprechende Mengen der aktiven Komponente enthalten. Bei der Einheitsdosisform kann es sich um eine abgepackte Zubereitung handeln, wobei die Packung getrennte Mengen der Zubereitungen enthält, beispielsweise abgepackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Vials oder Ampullen. Bei der Einheitsdosisform kann es sich auch selbst um eine Kapsel, eine Oblatenkapsel oder eine Tablette handeln oder um die entsprechende Anzahl einer dieser abgepackten Formen.

## BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

### In-Vitro-Modell

#### Zellkultur

A. Humane 293S-Zellen, die klonierte humane  $\mu$ -,  $\delta$  und  $\kappa$ -Rezeptoren exprimierten und neomycinresistent waren, wurden in Suspension bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> in Schüttelflaschen, die calciumfreies DMEM 10% FBS, 5% BCS, 0,1% Pluronic F-68 und 600  $\mu$ g/ml Geneticin enthielten, herangezogen.

B. Mäuse- und Rattenhirne wurden gewogen und mit eiskaltem PBS (mit 2,5 mM EDTA, pH-Wert 7,4) gewaschen. Die Hirne wurden mit einem Polytron 15 Sekunden lang (Mäuse) oder 30 Sekunden lang (Ratten) in eiskaltem Lysepuffer (50 mM Tris, pH-Wert 7,0, 2,5 mM EDTA, wobei unmittelbar vor der Verwendung aus einer 0,5 M Stammlösung in DMSO:Ethanol Phenylmethylsulfonylfluorid bis zu einer Konzentration von 0,5 mM zugesetzt wurde) homogenisiert.

#### Membranzubereitung

**[0052]** Die Zellen wurden pelletiert und in Lysepuffer (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, wobei unmittelbar vor der Verwendung aus einer 0,1 M Stammlösung in Ethanol PMSF bis zu einer Konzentration von 0,1 mM zugesetzt wurde) resuspendiert, 15 min auf Eis inkubiert und dann 30 s mit einem Polytron homogenisiert. Die Suspension wurde bei 4°C 10 min lang bei 1000 g (max) zentrifugiert. Der Überstand wurde auf Eis zurückge-

legt, und die Pellets wurden resuspendiert und wie oben zentrifugiert. Die Überstände aus beiden Zentrifugierungen wurden vereinigt und 30 min bei 46000 g (max) zentrifugiert. Die Pellets wurden in kaltem Tris-Puffer (50 mM Tris/Cl, pH 7,0) resuspendiert und nochmals zentrifugiert. Die letztendlich erhaltenen Pellets wurden in Membranpuffer (50 mM Tris, 0,32 M Saccharose, pH 7,0) resuspendiert. Aliquots (1 ml) in Polypropylenröhrchen wurden in Trockeneis/Ethanol gefroren und bis zum Gebrauch bei  $-70^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. Die Proteinkonzentrationen wurden durch einen modifizierten Lowry-Assay mit SDS bestimmt.

#### Bindungsassays

**[0053]** Die Membranen wurden bei  $37^{\circ}\text{C}$  aufgetaut, auf Eis gekühlt, 3 mal durch eine 25-G-Nadel gegeben und in Bindungspuffer (50 mM Tris, 3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, der nach dem Filtrieren durch einen 0,22- $\mu\text{m}$ -Filter bei  $4^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt und dann frisch mit 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  Aprotinin, 10  $\mu\text{M}$  Bestatin und 10  $\mu\text{M}$  Diprotin A ohne DDT versetzt worden war) verdünnt. 100- $\mu\text{l}$ -Aliquots wurden in eisgekühlte  $12 \times 75\text{-mm}$ -Polypropylenröhrchen gegeben, die 100  $\mu\text{l}$  des entsprechenden Radioliganden und 100  $\mu\text{l}$  Testpeptide in verschiedenen Konzentrationen enthielten. Die Gesamtbindung (TB) und die nichtspezifische Bindung (NS) wurden in Abwesenheit bzw. Gegenwart von 10  $\mu\text{M}$  Naloxon bestimmt. Die Röhrchen wurden gevortext und 60–75 min bei  $25^{\circ}\text{C}$  inkubiert, woraufhin die Inhalte schnell vakuumfiltriert und mit etwa 12 ml/Röhrchen eiskaltem Waschpuffer (50 mM Tris, pH 7,0, 3 mM  $\text{MgCl}_2$ ) durch GF/B-Filter (Whatman), die wenigstens 2 h in 0,1% Polyethylenimin voreingeweicht worden waren, gewaschen wurden. Die auf den Filtern zurückgehaltene Radioaktivität (dpm) wurde mit einem Beta-Zähler gemessen, nachdem die Filter wenigstens 12 h in Minivials mit 6–7 ml Szintillationsflüssigkeit eingeweicht worden waren. Wird der Assay in Platten mit 96 tiefen Vertiefungen durchgeführt, so erfolgt die Filtration durch in PEI eingeweichte Unifilter mit 96 Vertiefungen, die mit  $3 \times 1$  ml Waschpuffer gewaschen und 2 h bei  $55^{\circ}\text{C}$  in einem Ofen getrocknet wurden. Die Filterplatten wurden nach Zugabe von 50  $\mu\text{l}$  MS-20-Szintillationsflüssigkeit/Vertiefung in einem TopCount (Packard) ausgezählt.

#### Funktionsassays

**[0054]** Die Agonistenaktivität der Verbindungen wird gemessen, indem man das Ausmaß bestimmt, zu dem der Komplex aus Verbindung und Rezeptor die Bindung von GTP an die G-Proteine, an die die Rezeptoren gekoppelt sind, aktiviert. Beim GTP-Bindungsassay wird  $\text{GTP}[\gamma]^{35}\text{S}$  mit den Testverbindungen und den Membranen von HEK-293S-Zellen, die die klonierten humanen Opioidrezeptoren exprimieren, oder von homogenisiertem Ratten- und Mäusehirn kombiniert. Agonisten stimulieren die  $\text{GTP}[\gamma]^{35}\text{S}$ -Bindung in diesen Membranen. Die  $\text{EC}_{50}$ - und  $\text{E}_{\text{max}}$ -Werte der Verbindungen werden aus den Dosis-Reaktions-Kurven bestimmt. Mit dem delta-Antagonisten Naltrindol werden Rechtsverschiebungen der Dosis-Reaktions-Kurve vorgenommen, wodurch verifiziert wird, daß die Agonistenaktivität über delta-Rezeptoren vermittelt wird.

#### Vorschrift für Rattenhirn-GTP

**[0055]** Rattenhirnmembranen wurden bei  $37^{\circ}\text{C}$  aufgetaut, dreimal durch eine 25G-Nadel mit stumpfem Ende gegeben und mit  $\text{GTP}\gamma\text{S}$ -Bindungspuffer (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , pH-Wert 7,4, frisch zugesetzt: 1 mM DTT, 0,1% BSA) verdünnt. 120  $\mu\text{M}$  GDP Ende wird Membranverdünnungen zugesetzt.  $\text{EC}_{50}$  und  $\text{E}_{\text{max}}$  der Verbindungen werden aus aus 10 Punkten erstellten Dosis-Reaktions-Kurven abgeleitet, die in 300  $\mu\text{l}$  mit der entsprechenden Menge an Membranprotein (20  $\mu\text{g}/\text{Vertiefung}$ ) und 100000–130000 dpm  $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$  pro Vertiefung (0,11–0,14 nM) aufgenommen wurden. Der Bindungsgrundwert und der Bindungswert bei maximaler Stimulierung werden in Abwesenheit und Gegenwart von 3  $\mu\text{M}$  SNC-80 bestimmt.

#### Datenanalyse

**[0056]** Die spezifische Bindung (SB) wurde als TB-NS berechnet, und die SB in Gegenwart von verschiedenen Testpeptiden wurde in Prozent der Kontroll-SB ausgedrückt. Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte und Hill-Koeffizienten ( $n_H$ ) für Liganden beim Verdrängen von spezifisch gebundenen Radioliganden wurden aus Logit-Auftragungen oder mittels Kurvenanpassungsprogrammen wie Ligand, GraphPad Prism, Sigma-Plot oder ReceptorFit berechnet. Die  $K_i$ -Werte wurden aus der Cheng-Prussoff-Gleichung berechnet. Für Liganden, die in wenigstens drei Verdrängungskurven getestet wurden, wurden Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von  $\text{IC}_{50}$ ,  $K_i$  und  $n_H$  angegeben. Die biologischen Daten sind unten in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2:

Tabelle 2: Biologische Daten

Bsp. Nr.	HDELTA (nM)			RATTENHIRN (nM)		MÄUSEHIRN (nM)	
	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	%EMax	EC <sub>50</sub>	%EMax	EC <sub>50</sub>	%EMax
1-	0,36-1,45	0,26-0,91	91-97	0,85-7,28	95-170	0,88-6,28	96-163
11							

## Rezeptorsättigungsexperimente

**[0057]** Die  $K_d$ -Werte für die Radioliganden wurden bestimmt, indem man die Bindungsassays an Zellmembranen mit den entsprechenden Radioliganden in Konzentrationen im Bereich des 0,2- bis 5fachen (bis zum 10fachen, wenn dies die erforderlichen Mengen an Radioligand zuließen) des geschätzten  $K_d$  durchführte. Die spezifische Bindung des Radioliganden wurde in pmol/mg Membranprotein ausgedrückt.  $K_d$ - und  $B_{max}$ -Werte der einzelnen Experimente wurden aus nichtlinearen Anpassungen von spezifisch gebundenen (B) im Vergleich zu nM an freiem (F) Radioliganden der einzelnen gemäß einem Ein-Bindungsstellen-Modell erhalten.

## Bestimmung der Mechanoallodynie mit dem von-Frey-Test

**[0058]** Der Test wurde zwischen 08:00 und 16:00 Uhr unter Anwendung der von Chaplan et al. (1994) beschriebenen Methode durchgeführt. Ratten wurden in Käfige aus Plexiglas auf einen Boden aus Drahtnetz, der Zugang zu der Pfote erlaubte, gesetzt, woraufhin sich die Tiere 10–15 min eingewöhnen konnten. Bei der getesteten Region handelte es sich um die Mitte der Sohle der linken Hinterpfote, wodurch die weniger empfindlichen Fußballen vermieden wurden. Die Pfote wurde mit einer Reihe von 8 Von-Frey-Haaren mit logarithmisch zunehmender Steifheit (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51, und 15,14 Gramm, Stoelting, III., USA) berührt. Das Von-Frey-Haar wurde von der Unterseite des Bodennetzes senkrecht zur Oberfläche der Sohle herangeführt, mit einer Kraft, die so stark war, daß es gegen die Pfote zu einer leichten Verbiegung kam, und ungefähr 6–8 Sekunden gehalten. Eine positive Reaktion wurde festgehalten, wenn die Pfote ruckartig zurückgezogen wurde. Ein Zucken während des Entfernens des Haars wurde ebenfalls als positive Reaktion gewertet. Ein Umherwandern wurde als zweideutige Reaktion betrachtet, und in diesen Fällen wurde der Stimulus wiederholt.

## Testverfahren

**[0059]** In der mit FCA behandelten Gruppe wurden die Tiere am Tag 1 nach der Operation getestet. Die Schwelle, bei der es bei 50% zu einem Zurückziehen kam, wurde mit der Up-Down-Methode von Dixon (1980) bestimmt. Der Test wurde mit dem 2,04-g-Haar aus der Mitte der Reihe begonnen. Die Stimuli wurden in jedem Fall in einer aufeinanderfolgenden Weise präsentiert, gleich ob ansteigend oder absteigend. Kam es bei dem zunächst ausgewählten Haar nicht zu einer Reaktion, bei der die Pfote zurückgezogen wurde, so wurde ein stärkerer Stimulus präsentiert; wurde die Pfote zurückgezogen, so wurde der nächstschwächere Stimulus gewählt. Für eine optimale Schwellenwertberechnung mittels dieser Methode sind 6 Reaktionen in unmittelbarer Nähe des 50%-Schwellenwerts erforderlich, wobei mit dem Zählen dieser 6 Reaktionen begonnen wurde, wenn die erste Reaktionsveränderung auftrat, z.B. wenn der Schwellenwert das erste Mal überschritten wurde. In Fällen, bei denen die Schwellenwerte außerhalb des Stimulusbereichs fielen, wurden Werte von 15,14 (normale Empfindlichkeit) beziehungsweise 0,41 (maximal allodyn) zugeordnet. Das so erhaltene Muster an positiven und negativen Reaktionen wurde tabellarisch erfaßt, wobei X = kein Zurückziehen, O = Zurückziehen ist, und der Schwellenwert, bei dem es bei 50% zu einem Zurückziehen kam, wurde mit der Formel:

$$50\% \text{ g Schwelle} = 10^{(X_f = k\delta)} / 10000$$

interpoliert, mit  $X_f$  = Wert des letzten verwendeten Von-Frey-Haars (log-Einheiten);  $k$  = Tabellenwert (aus Chaplan et al. (1994)) für das Muster von positiven/negativen Reaktionen; und  $\delta$  = mittlerer Unterschied zwischen Stimuli (log-Einheiten). Hier ist  $\delta = 0,224$ .

**[0060]** Die Von-Frey-Schwellenwerte wurde gemäß Chaplan et al., 1994, in Prozent der maximal erzielbaren Wirkung (% MPE (maximum possible effect)) umgerechnet. Zur Berechnung von % MPE wurde die folgende Gleichung angewendet:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Schwellenwert bei Behandlung mit Arzneimittel (g)} - \text{Allodynie-Schwellenwert (g)}}{\text{Kontroll-Schwellenwert} - \text{Allodynie-Schwellenwert (g)}} \times 100$$

Verabreichung von Testsubstanz

**[0061]** Vor dem Von-Frey-Test wurde den Ratten eine Testsubstanz injiziert (subkutan, intraperitoneal, intravenös oder oral); die Zeitspanne zwischen der Verabreichung der Testverbindung und dem Von-Frey-Test richtete sich nach der Art der Testverbindung.

Krümmungstest

**[0062]** Bei intraperitonealer Verabreichung an Mäuse löst Essigsäure Kontraktionen in der Bauchgegend aus. Die Mäuse strecken dann ihren Körper auf eine typische Weise. Werden analgetische Arzneimittel verabreicht, so wird diese beschriebene Bewegung weniger häufig beobachtet, und das Arzneimittel wird als potentieller guter Kandidat ausgewählt. Als vollständiger und typischer Krümmungsreflex werden nur die betrachtet, bei denen die folgenden Elemente vorhanden sind: Das Tier befindet sich nicht in Bewegung; der untere Rücken ist leicht durchgedrückt; von beiden Pfoten sind die Sohlen zu sehen. In diesem Test zeigten die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine signifikante Inhibierung der Krümmungsreaktionen nach Verabreichung einer oralen Dosis von 1–100 µmol/kg.

(i) Zubereitung der Lösungen

**[0063]** Essigsäure (AcOH): 120 µl Essigsäure werden zu 19,88 ml destilliertem Wasser gegeben, so daß man ein Endvolumen von 20 ml mit einer Endkonzentration von 0,6% AcOH erhält. Die Lösung wird dann gemischt (Vortex) und ist fertig für die Injektion.

**[0064]** Verbindung (Arzneimittel): Die einzelnen Verbindungen werden hergestellt und nach Standardvorschriften in dem am besten geeigneten Vehikel gelöst.

(ii) Verabreichung der Lösungen

**[0065]** Die Verbindung (das Arzneimittel) wird 20, 30 oder 40 Minuten (entsprechend der Klasse der Verbindung und ihren Eigenschaften) vor dem Test oral, intraperitoneal (i.p.), subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) in einer Dosis von 10 ml/kg (unter Beachtung des durchschnittlichen Körpergewichts der Mäuse) verabreicht. Bei zentraler Verabreichung der Verbindung: Ein Volumen von 5 µl wird intraventrikulär (i.c.v.) oder intrathekal (i.t.) verabreicht.

**[0066]** Die AcOH wird unmittelbar vor dem Test an zwei Stellen in einer Dosis von 10 ml/kg (wobei das durchschnittliche Körpergewicht der Mäuse beachtet wird) intraperitoneal (i.p.) verabreicht.

(iii) Test

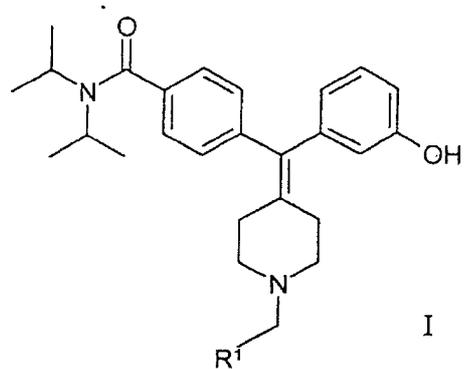
**[0067]** Das Tier (Maus) wird über einen Zeitraum von 20 Minuten beobachtet, und die Anzahl an Ereignissen (Krümmungsreflexen) wird aufgezeichnet und am Ende des Experiments zusammengestellt. Die Mäuse werden einzeln in „Schuhkarton“-Käfigen mit Kontaktstreu gehalten. Gewöhnlich werden insgesamt 4 Mäuse gleichzeitig beobachtet: eine zur Kontrolle und drei, denen Arzneimittel verabreicht worden ist.

**[0068]** Was Angstzustände und Indikationen, die Angstzuständen ähnlich sind, betrifft, so wurde die Wirksamkeit durch den Geller-Seifter-Konflikttest an Ratten bestätigt.

**[0069]** Was die Indikation von funktionellen Erkrankungen des Magen-Darm-Systems betrifft, so läßt sich die Wirksamkeit durch den von Coutinho SV et al. in American Journal of Physiology – Gastrointestinal & Liver Physiology 282(2):G307-16, Feb. 2002, beschriebenen Assay an Ratten bestätigen.

## Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



wobei

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

(i) Phenyl



(ii) Pyridinyl



(iii) Thienyl



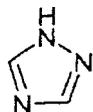
(iv) Furanyl



(v) Imidazolyl



(vi) Triazolyl



(vii) Pyrrolyl

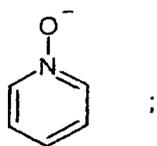


(viii) Thiazolyl



und

(ix) Pyridyl-N-oxid



wobei die R<sup>1</sup>-Phenylringe und die heteroaromatischen R<sup>1</sup>-Ringe jeweils unabhängig voneinander durch 1, 2 oder 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus geradkettigem und verzweigtem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Chlor, Fluor, Brom und Iod, weiter substituiert sein können, sowie deren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei die R<sup>1</sup>-Phenylringe und die heteroaromatischen R<sup>1</sup>-Ringe jeweils unabhängig voneinander durch 1, 2 oder 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus Methyl, CF<sub>3</sub>, Chlor, Fluor, Brom und Iod, weiter substituiert sein können.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei die R<sup>1</sup>-Phenylringe und die heteroaromatischen R<sup>1</sup>-Ringe jeweils unabhängig voneinander durch eine Methylgruppe weiter substituiert sein können.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> für Phenyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Thienyl oder Furanyl steht.

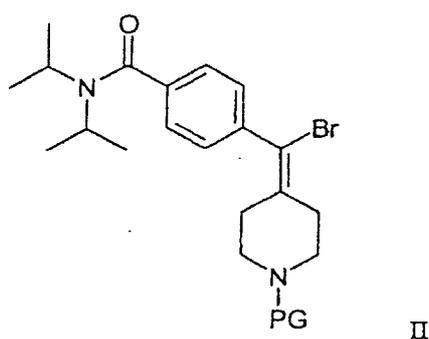
5. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:

4-[1-(1-Benzylpiperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-thiophen-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-thiophen-3-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-pyridin-4-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-pyridin-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(1-Furan-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-(1-thiazol-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(3-Hydroxyphenyl)-1-[1-(1H-imidazol-2-yl-methyl)piperidin-4-yliden]methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-[1-(4-Brombenzyl)piperidin-4-yliden]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-(1-Pyrrol-2-ylmethylpiperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid;  
 4-[1-[1-(4-Methoxybenzyl)piperidin-4-yliden]-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid und  
 4-[1-(1-Furan-3-ylmethylpiperidin-4-yliden)-1-(3-hydroxyphenyl)methyl]-N,N-diisopropylbenzamid.

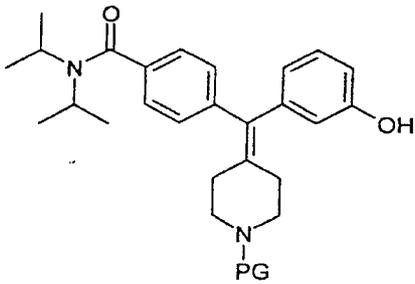
6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form ihrer Hydrochlorid-, Dihydrochlorid-, Sulfat-, Tartrat-, Ditrifluoracetat- oder Citratsalze.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, bei dem man

A) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher PG für eine Urethanschutzgruppe wie Boc oder CBZ oder eine Benzyl- oder substituierte Benzylschutzgruppe wie 2,4-Dimethoxybenzyl steht, unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, z.B. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in Gegenwart einer Base, z.B. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, mit 3-Hydroxyphenylboronsäure zu Verbindungen der allgemeinen Formel III



III

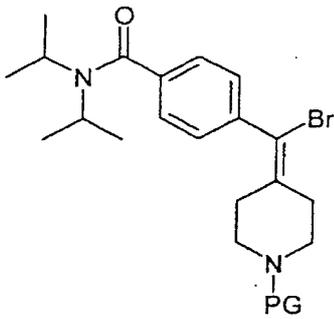
umsetzt, die anschließend unter Standardbedingungen entschützt und unter reduktiven Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $R^1\text{-CHO}$  alkyliert werden, wodurch man Verbindungen der allgemeinen Formel I erhält.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung in der Therapie.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei es sich bei der Therapie um die Behandlung von Schmerzen handelt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 als Wirkstoff, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

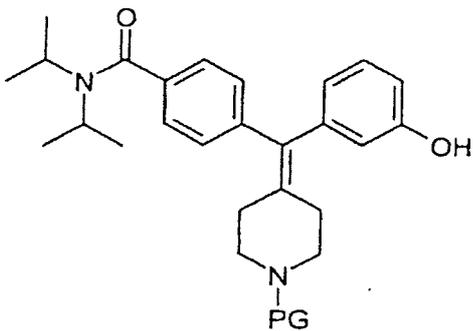
11. Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

in welcher PG für eine Urethanschutzgruppe wie Boc oder CBZ oder eine Benzyl- oder eine substituierte Benzylschutzgruppe wie 2,4-Dimethoxybenzyl steht.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel III



III

in welcher PG für eine Urethanschutzgruppe wie Boc oder CBZ oder eine Benzyl- oder eine substituierte Benzylschutzgruppe wie 2,4-Dimethoxybenzyl steht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen