



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 03 889 T2 2005.08.25

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 282 616 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 03 889.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE01/00707

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 918 113.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/074804

(86) PCT-Anmeldetag: 30.03.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 11.10.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.02.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 16.06.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 25.08.2005

(30) Unionspriorität:

0001207 04.04.2000 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(51) Int Cl.⁷: C07D 401/06

C07D 405/06, C07D 409/06, C07D 211/68,
A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/00

(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, Quebec H4S 1Z9,
CA; WALPOLE, Christopher, St. Laurent, Quebec
H4S 1Z9, CA; WEI, Zhongyong, St. Laurent,
Quebec H4S 1Z9, CA

(54) Bezeichnung: HYDROXYPHENYL-PIPERIDIN-4-YLIDENE-METHYL-BENZAMIDDERIVATE ZUR SCHMERZBE-KÄMPFUNG

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 eingelebt, 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.

Hintergrund und Stand der Technik

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

[0003] Wenigstens drei verschiedene Populationen von Opioidrezeptoren (μ , δ und K) 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 δ -Liganden peptidischem und für eine Verabreichung auf systemischem Wege ungeeignet. Ein Beispiel für einen nichtpeptidischen δ -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 nach selektiven δ -Agonisten, die nicht nur eine verbesserte Selektivität, sondern auch ein verbessertes Nebenwirkungsprofil haben.

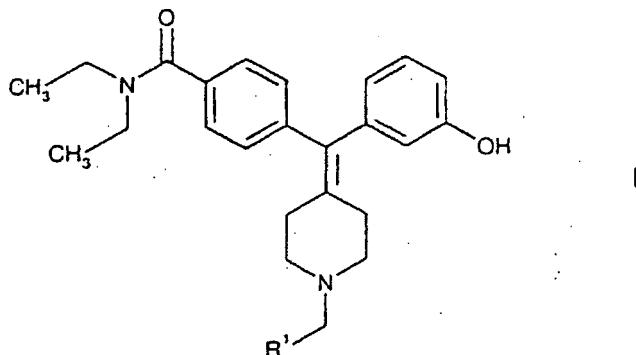
[0005] Das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Problem war daher, neue Analgetika mit im Vergleich zu den gegenwärtig Verwendung findenden μ -Agonisten verbesserter analgetischer Wirkung, jedoch auch mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil sowie auch mit besserer systemischer Wirksamkeit zu 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 δ -Agonisten, die im Stand der Technik beschrieben sind, bei einer systemischen Verabreichung eine signifikante konvulsive Wirkung haben.

[0007] Es wurde nun festgestellt, daß bestimmte Verbindungen, die mit in den Schutzbereich von WO 98/28275 fallen, jedoch in dieser Schrift nicht spezifisch offenbart werden, überraschenderweise verbesserte δ -agonistische Eigenschaften und in-vivo-Wirksamkeit zeigen.

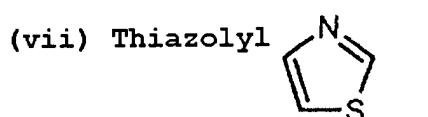
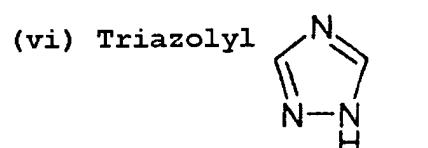
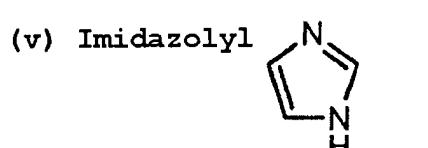
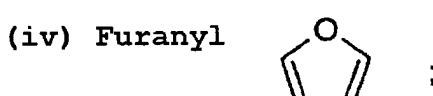
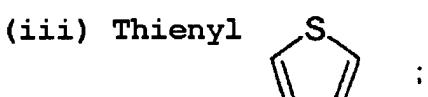
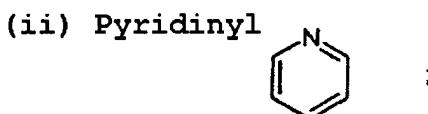
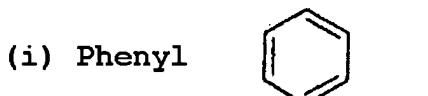
Kurze Darstellung der Erfindung

[0008] Die neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind durch die Formel I definiert.



wobei

R^1 ausgewählt ist aus



wobei der R¹-Phenylring und der heteroaromatische R¹-Ring jeweils unabhängig voneinander durch 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus geradkettigem und verzweigtem C₁-C₆-Alkyl, NO₂, CF₃, C₁-C₆-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.

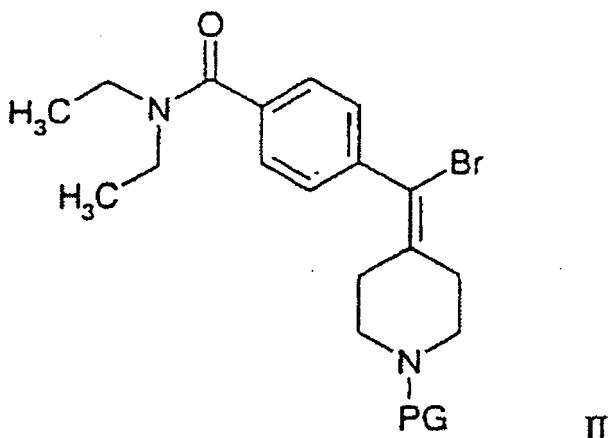
[0009] Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung nach **Abb. I**, in welcher R¹ wie oben definiert ist und jeder R¹-Phenylring und jeder heteroaromatische R¹-Ring unabhängig weiter durch eine Methylgruppe substituiert sein kann.

[0010] Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung nach **Abb. I**, in welcher R¹ für Pyridinyl, Thiienyl oder Furanyl steht.

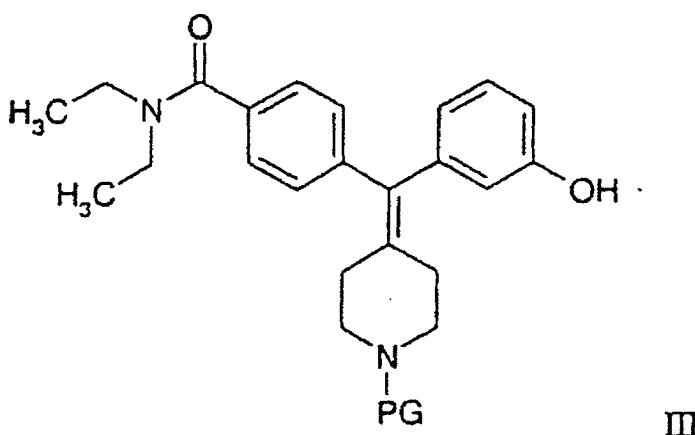
[0011] Der Schutzbereich der Erfindung schließt auch Salze und Enantiomere der Verbindungen der Formel I sowie Salze von Enantiomeren ein.

[0012] Sind der Phenylring und der/die heteroaromatische(n) Ring(e) substituiert, so sind die bevorzugten Substituenten unter CF₃, Methyl, Iod, Brom, Fluor und Chlor ausgewählt.

[0013] Reaktionsschritt g in Schema 1, siehe unten, wird durchgeführt, indem an ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel II



in welcher PG für ein Urethan oder eine benzylähnliche Schutzgruppe wie Boc steht, in Gegenwart von einer Base, z.B. Na_2CO_3 , und unter Einsatz eines Palladiumkatalysators, z.B. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, mit 3-Hydroxyphenylboronsäure umsetzt, wodurch man die Verbindungen der allgemeinen Formel III erhält



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

[0014] Als Palladiumkatalysatoren eignen sich beispielsweise PdCl_2 (mit einem Phosphin), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (mit einem Phosphin), $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Pd/C , jedoch ist diese Aufzählung nicht erschöpfend.

[0015] Als Basen eignen sich beispielsweise Triethylamin und Natrium- und Kaliumcarbonat, jedoch ist diese Aufzählung nicht erschöpfend.

[0016] Als Reduktionsmittel eignen sich beispielsweise Natriumcyanoborhydrid und Natriumtriacetoxyborhydrid, jedoch ist diese Aufzählung nicht erschöpfend.

[0017] 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.

[0018] 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.

[0019] 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 isotopenmarkierten Versionen der erfindungsgemäßen Verbindungen in diagnostischen Verfahren und Anwendungen zur Bilddarstellung wie der Positronenemissionstomographie (PET) kommen.

[0020] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Diarrhöe, Depressionen,

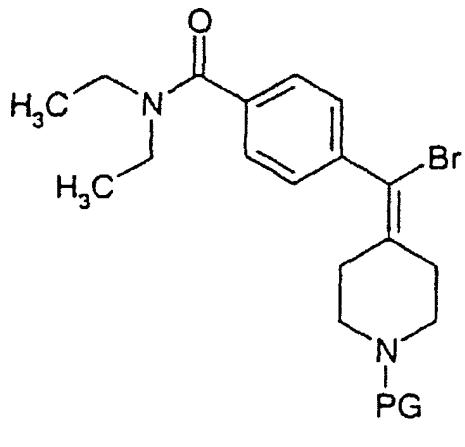
Angstzuständen, Harninkontinenz, verschiedenen Geisteskrankheiten, Husten, Lungenödem, verschiedenen Erkrankungen des Magen-Darm-Systems, Rückenmarksverletzungen und Drogenabhängigkeit, einschließlich der Behandlung des Mißbrauchs von Alkohol, Nikotin, Opioiden und anderen Drogen, und für Erkrankungen des sympathetischen Nervensystems, beispielsweise Bluthochdruck.

[0021] 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, Analgese, 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.

[0022] 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.

[0023] 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.

[0024] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II



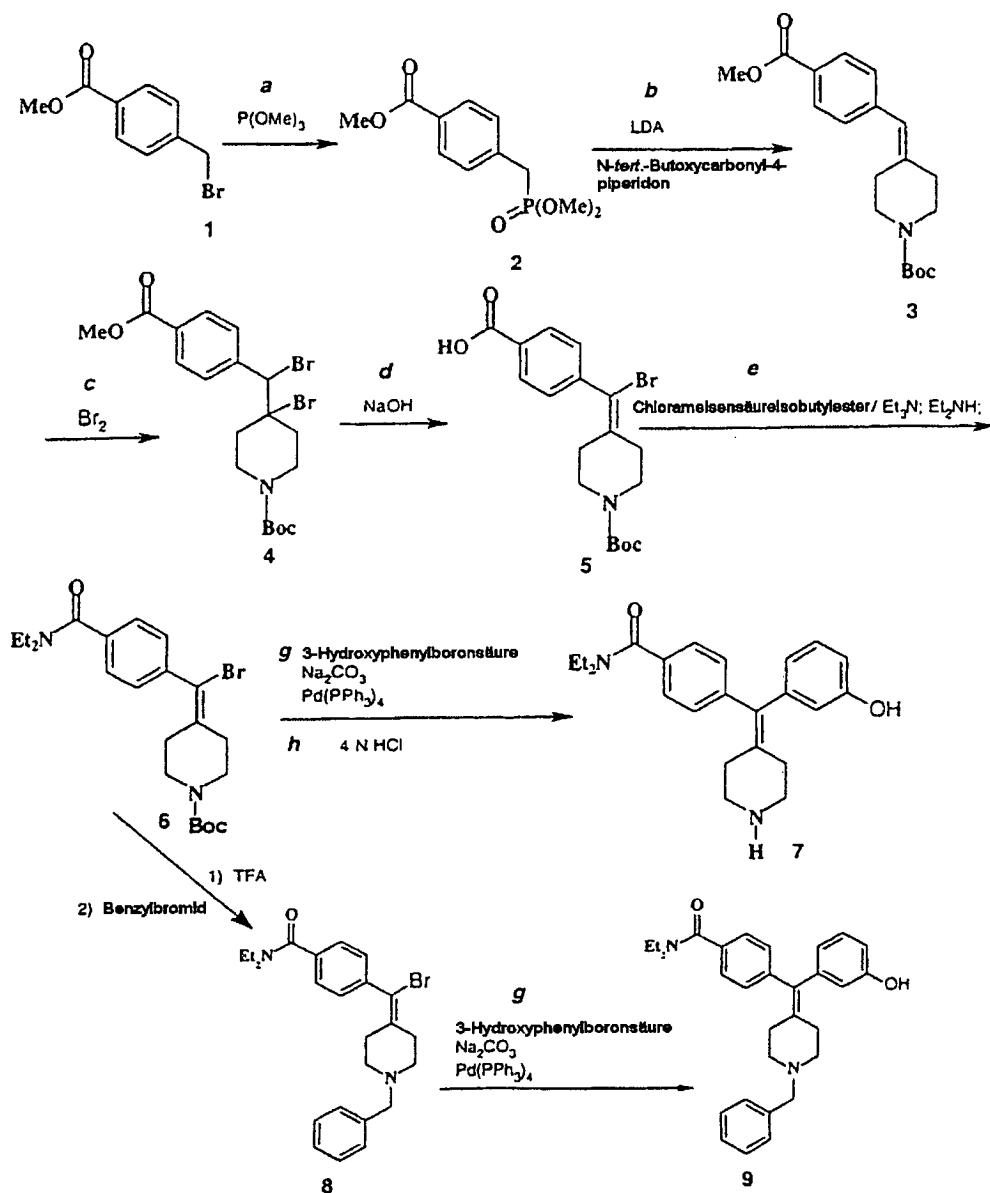
in welcher PG für ein Urethan oder eine benzylähnliche Schutzgruppe wie Boc steht.

Darstellungsverfahren

[0025] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung lassen sich nach den folgenden bekannten Vorschriften darstellen, die beispielsweise in "Advanced Organic Chemistry" 3. Auflage, von Jerry March, John Wiley and Sons, Inc.; New York (1985); Schritt (a): S. 848; Schritt (b): S. 848; Schritt (c): S. 657; Schritt (d): S. 875; Schritt (e): S. 371–373; Schritt (f): S. 364–366; Schritt (g): N. Miyaura und A. Suzuki, Chem. Rev., 95, 2457–2483 (1995); Schritt (h): "Protective Groups in Organic Synthesis" S. 327–329, von Theodora W. Greene und Peter G.M. Wuts, 2. Auflage, John Wiley and Sons Inc.; New York (1991) beschrieben sind. Diese Literaturstellen werden hiermit durch Verweis Bestandteil der vorliegenden Anmeldung.

Beispiele

[0026] Die Erfindung wird nun ausführlicher durch die folgenden Beispiele beschrieben, durch die die Erfindung jedoch nicht eingeschränkt werden soll.



Schema 1

Beispiel 1

Darstellung von N,N-Diethyl-4-(3-hydroxyphenylpiperidin-4-ylidenmethyl)benzamid (Verbindung 7)

(i) Darstellung von 4-(4-Methoxycarbonylbenzyliden)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Verbindung 3)

[0027] Eine Mischung von Verbindung 1 (11,2 g, 49 mmol) und Trimethylphosphit (25 ml) wurde unter N₂ Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Trimethylphosphit wurde durch gemeinsames Destillieren mit Toluol entfernt, wodurch man die Verbindung 2 in quantitativer Ausbeute erhielt: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,20 (d, 2H, J=22 Hz), 3,68 (d, 3H 10,8 Hz), 3,78 (d, 3H, 11,2 Hz), 3,91 (s, 3H), 7,38 (m, 2H), 8,00 (d, 2H, J=8 Hz).

(ii) Eine Lösung des obigen Produkts (Verbindung 2)

[0028] In trockenem THF (200 ml) wurde bei -78°C tropfenweise mit Lithiumdiisopropylamid (32,7 ml, 1,5 M in Hexan, 49 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur erwärmt gelassen und anschließend mit N-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidone (9,76 g, 49 mmol in 100 ml trockenem THF) versetzt. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (300 ml) quenched und mit Essigsäureethylester (3 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wodurch man ein Rohprodukt erhielt, das durch Flash-Chromatographie aufgereinigt wurde, was die Verbindung 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 (CDCl₃) δ 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); ¹³C-NMR (CDCl₃) 6 28,3, 29,2, 36,19, 51,9, 123,7, 127,8, 128,7, 129,4, 140,5, 142,1, 154,6, 166,8.

(iii) Darstellung von 4-Brom-4-[brom-(4-methoxycarbonylphenyl)methyl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Verbindung 4)

[0029] Eine Mischung von Verbindung 3 (5,2 g, 16 mmol) und K₂CO₃ (1,0 g) in trockenem Dichlormethan (200 ml) wurde bei 0°C mit einer Lösung von Brom (2,9 g, 18 mmol) in 3 0 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach 1,5 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Lösung nach Abfiltrieren des K₂CO₃ kondensiert. 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 MgSO₄ getrocknet. Entfernen der Lösungsmittel lieferte ein Rohprodukt, das aus Methanol umkristallisiert wurde, wodurch man die Verbindung 4 als einen weißen Feststoff (6,07 g, 78%) erhielt:

IR (NaCl) 3425, 2969, 1725, 1669, 1426, 1365, 1279, 1243 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,28 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 3,08 (br, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,08 (br, 4H), 5,14 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,98 (d, J=8,4 Hz, 2H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 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.

(iv) Darstellung von 4-[Brom-(4-carboxyphenyl)-methylen]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Verbindung 5)

[0030] Eine Lösung von Verbindung 4 (5,4 g, 11 mmol) in Methanol (300 ml) und 2,0 M NaOH 2,0 M (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 mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Das gewünschte Produkt, Verbindung 5, (3,8 g, 87%) wurde durch Filtrieren als weißes Pulver isoliert: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 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), 8,08 (d, J=6,7 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) 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.

(v) Darstellung von 4-[Brom-(4-diethylcarbamoylphenyl)methylen]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Verbindung 6)

[0031] Chlorameisensäureisobutylester (450 mg, 3,3 mmol) wurde bei -20°C zu einer Lösung von Verbindung 5 (1,0 g, 2,5 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 ml) gegeben. Nach 20 min bei -20°C wurde mit Dietethylamin (4 ml) versetzt, und der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 1,5 Stunden wurden die Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen der Lösungsmittel lieferte ein Rohprodukt, das durch Flash-Chromatographie aufgereinigt wurde, wodurch man die Verbindung 6 als weiße Nadeln (800 mg, 73%) erhielt: IR (NaCl) 3051, 2975, 1694, 1633, 1416, 1281, 1168, 1115 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,13 (br, 3H), 1,22 (br, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,22 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 12,71, 14,13, 28,3, 31,5, 34,2, 39,1, 43,2, 79,7, 115,9, 126,3, 129,3, 136,8, 137,1, 140,6, 154,6, 170,5.

(vi) Darstellung von 3-Hydroxyphenylboronsäure

[0032] 3-Bromphenol (8,65 g, 50 mmol) in trockenem THF (150 ml) wurde bei RT mit Natriumhydrid (60%, 2,4 g, 60 mmol) behandelt. Nach 1 Stunde wurde die Reaktionslösung bei -78°C tropfenweise mit sek.-Butyllithium (1,3 M, 50 ml, 65 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann weitere 30 min bei der gleichen Temperatur röhren gelassen, worauf mit Trimethylborat (15 ml) versetzt wurde. Nach Erwärmen auf RT über 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (50 ml) quenched und mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (4,0 g, 58%) erhielt, der ohne weitere Aufreinigung für die Suzuki-Kupplungsreaktionen verwendet wurde.

(vii) Darstellung von N,N-Diethyl-4-(3-hydroxyphenylpiperidin-4-ylidenmethyl)benzamid (Verbindung 7)

[0033] Eine Mischung von Verbindung 6 (451 mg, 1,0 mmol), 3-Hydroxyphenylboronsäure (230 mg, 1,7 mmol), Na₂CO₃ 2 M (2,5 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) in Toluol (entgast, 5 ml) und

Ethanol (entgast, 5 ml) wurde unter N₂ 4 Stunden lang unter Rückfluß auf 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäureethylester (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wodurch man ein Rohprodukt erhielt.

[0034] Das obige Produkt wurde bei 50°C 2 Stunden lang mit 4,0 M HCl in Dioxan behandelt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in 1 M HCl (100 ml) gelöst, und Verunreinigungen wurden mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit NH₄OH basisch gestellt und mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wodurch man die Titelverbindung 7 (305 mg, 88%) erhielt: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1,23 (3H, br m, CH₃CH₂-), 2,33 (4H, m, CH-Piperidin), 2,89 (4H, m, CH-Piperidin), 3,29 (3H, br m, NH und CH₃CH₂N-), 3,53 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 4,71 (1H, s, OH), 6,57 (2H, m, ArH), 6,65 (1H, m, ArH), 7,09 (1H, m, ArH), 7,12 (2H, d, J=8,0 Hz, ArH), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz, ArH); HCl-Salz: Schmp. >130°C (Zers.); IR (NaCl) 2975, 1598, 1442, 1293 cm⁻¹.

Beispiel 2

Darstellung von N,N-Diethyl-4-(3-hydroxyphenyl-N-benzylpiperidin-4-ylidenmethyl)benzamid (Verbindung 9)

(i) Darstellung von N,N-Diethyl-(4-brom-N-benzylpiperidin-4-ylidenmethyl)benzamid (Verbindung 8)

[0035] Die in Beispiel 1(v) oben dargestellte Verbindung 6 (2,26 g, 5,0 mmol) wurde bei Raumtemperatur mit TFA (25 ml) in Dichlormethan (25 ml) behandelt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeengt, wodurch man einen Rückstand erhielt, der in Acetonitril (20 ml) gelöst und dann bei RT 2 Stunden lang mit Benzylbromid (5,0 mmol) umgesetzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde kondensiert und dann in Essigsäureethylester (100 ml) gelöst. Die organische Lösung wurde mit 1 N NH₄OH und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen der Lösungsmittel lieferte ein Rohprodukt, das durch Flash-Chromatographie aufgereinigt wurde, wodurch man die Verbindung 8 als ein Öl (1,0 g, 45%) erhielt: IR (NaCl) 2971, 1630, 1427, 1287, 1094 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,13 (br, 3H), 1,23 (br, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,53 (br, 4H), 7,31 (m, 4H).

(ii) Darstellung von N,N-Diethyl-4-(3-hydroxyphenyl-N-benzylpiperidin-4-ylidenmethyl)benzamid (Verbindung 9)

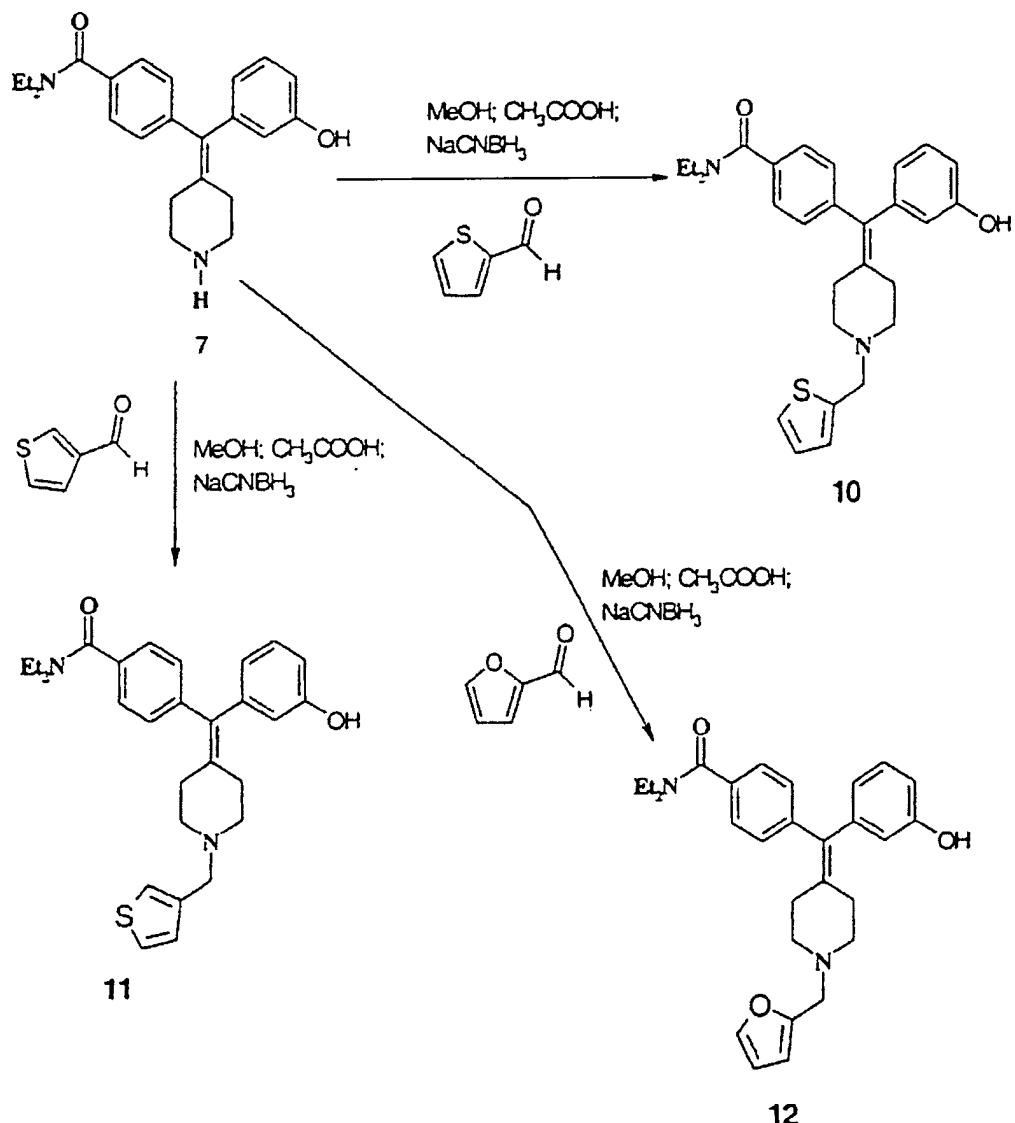
[0036] Eine Mischung der oben in Schritt (i) hergestellten Verbindung 8 (600 mg, 1,36 mmol) mit 3-Hydroxyphenylboronsäure (414 mg, 3,0 mmol), 2 M Na₂CO₃ (3,0 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) in Toluol (entgast, 5 ml) und Ethanol (entgast, 5 ml) wurde unter N₂ 2 Stunden lang auf 90°C unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Essigsäureethylester (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen der Lösungsmittel lieferte ein Rohprodukt, das durch Flash-Chromatographie aufgereinigt wurde, wodurch man die Titelverbindung 9 (482 mg, 78%) erhielt: IR (NaCl) 3350, 2974, 1606, 1442, 1291 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (3 H, br m, CH₃CH₂-), 1,24 (3 H, br m, CH₃CH₂-), 2,36 (4 H, m, CH-Piperidin), 2,46 (4 H, m, CH-Piperidin), 3,26 (2 H, br m, CH₃CH₂N-), 3,53 (4 H, br m, PhCH₂N und CH₃CH₂N-), 6,53 (1 H, m, ArH), 6,57 (1 H, m, ArH), 6,63 (1 H, m, ArH), 7,07 (3 H, m, ArH), 7,25 (7 H, m, ArH).

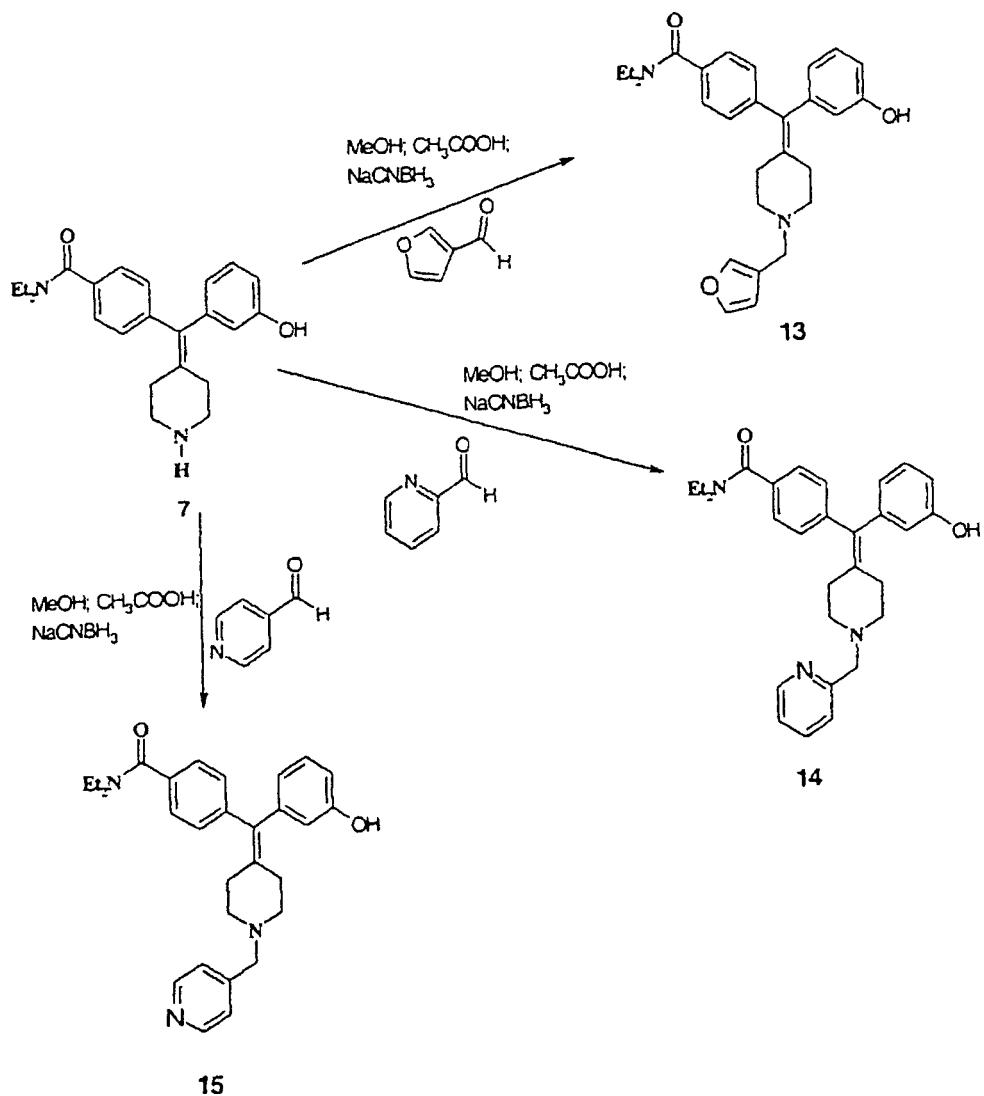
Beispiele 3–11

[0037] Die Verbindungen 10–18 der Beispiele 3–11 wurden nach den Synthesevorschriften von Schema 2 unten dargestellt.

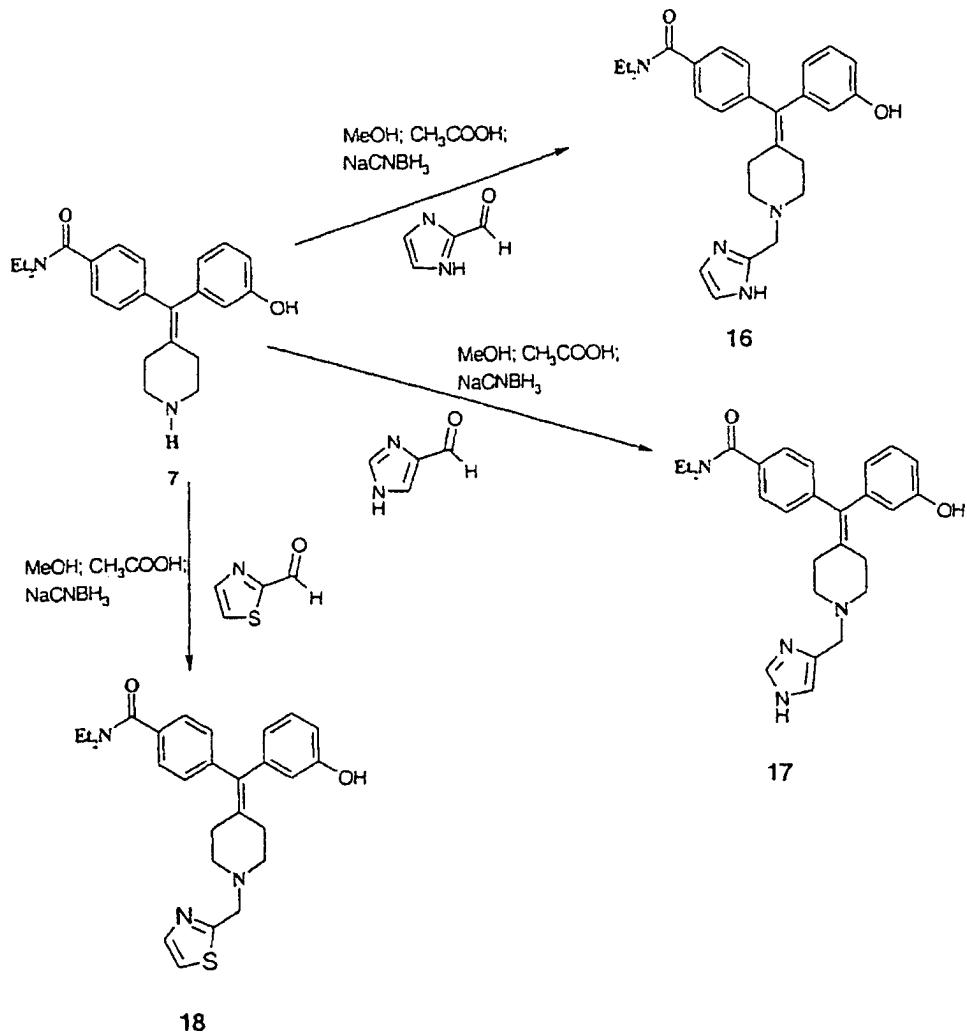
Schema 2:1(3)



Schema 2:2(3)



Schema 2:3(3)



Beispiel 3

Darstellung von N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(2-thienylmethyl)-4-piperidinylidene]methyl)benzamid (Verbindung 10)

[0038] Eine Lösung des sekundären Amins (600 mg; 1,65 mmol) in Methanol (15 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Thiophen-2-carbaldehyd (153,8 µl; 1,65 mmol) und anschließend mit Essigsäure (1 ml) versetzt. Die Mischung wurde zwei Stunden lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (311 mg; 4,95 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit Wasser versetzt, und die Mischung wurde mit Methylenechlorid extrahiert.

[0039] Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 461,64, (M+1) beobachtet: 461,06

Anal.: berechnet für ($C_{28}H_{32}N_2O_2S \times 1,60 C_2HO_2F_3 \times 0,20 H_2O$): C:57,95%; H:5,30%; N:4,33%; gefunden: C:57,90%; H:5,34%; N:4,36%

1H -NMR (CD_3OD): 7,54 (dd, 1H, $J=5,2, 1,6Hz$), 7,25 (d, 2H, $J=8Hz$), 7,23–7,24 (m, 1H), 7,15 (d, 2H, $J=8Hz$), 7,03–7,08 (m, 2H), 6,58–6,62 (dd, 1H, $J=8,0, 2,8Hz$), 6,52–6,55 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6Hz$), 6,44–6,46 (dd, 1H, $J=2,8, 1,6Hz$), 4,50 (s, 2H), 3,40–3,50 (m, 4H), 3,15–3,25 (m, 2H), 2,95–3,05 (m, 2H), 2,60–2,80 (m, 2H), 2,35–2,45 (m, 2H), 1,10–1,15 (m, 3H), 1,00–1,05 (m, 3H).

Beispiel 4

Darstellung von N,N-Diethyl-4-[(3-hydroxyphenyl)[1-(3-thienylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl]benzamid (Verbindung 11)

[0040] Eine Lösung des sekundären Amins (500 mg; 1,37 mmol) in Methanol (13 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Thiophen-3-carboxaldehyd (144,0 µl; 1,65 mmol) und anschließend mit Essigsäure (1 ml) versetzt. Die Mischung wurde drei Stunden lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (258 mg; 4,11 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit Wasser versetzt, und die Mischung wurde mit Methylenechlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert und nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 461,64, (M+1) beobachtet: 461,07

Anal.: berechnet für ($C_{28}H_{32}N_2O_2S \times 1,10 C_2HO_2F_3 \times 0,50 H_2O$): C:60,96%; H:5,78%; N:4,71 %; gefunden: C:60,97%; H:5,78%; N:4,65%

1H -NMR (CD₃OD): 7,59 (dd, 1H, J=3,2, 1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=5,2, 3,2Hz), 7,26 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,16 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,15 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H, J=8,0, 7,2Hz), 6,61 (dd, 1H, J=8,0, 2,0Hz), 6,55 (d, 1H, J=7,2Hz), 6,47 (dd, 1H, J=2,0, 1,6Hz), 4,29 (s, 2H), 3,40–3,50 (m, 4H), 3,15–3,25 (m, 2H), 2,95–3,05 (m, 2H), 2,60–2,80 (m, 2H), 2,35–2,45 (m, 2H), 1,15–1,20 (t, 3H, J=6,4Hz), 1,00–1,05 (t, 3H, J=6,4Hz).

Beispiel 5

Darstellung von N,N-Diethyl-4-[[1-(2-furylmethyl)-4-piperidinyliden](3-hydroxyphenyl)methyl]benzamid (Verbindung 12)

[0041] Eine Lösung des sekundären Amins (500 mg; 1,37 mmol) in Methanol (13 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 2-Furaldehyd (136,0 µl; 1,65 mmol) und anschließend mit Essigsäure (1 ml) versetzt. Die Mischung wurde drei Stunden lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (258 mg; 4,11 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit Wasser versetzt, und die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert und nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 445,57, (M+1) beobachtet: 445,13

Anal.: berechnet für ($C_{28}H_{32}N_2O_3 \times 1,30 C_2HO_2F_3 \times 0,10 H_2O$): C:61,81%; H:5,68%; N:4,71%; gefunden: C:61,88%; H:5,74%; N:4,73%

1H -NMR (CD₃OD): 7,58 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,26 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,16 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,07 (t, 1H, J=8,0Hz), 6,62–6,64 (m, 1H), 6,60–6,61 (m, 1H), 6,53–6,55 (m, 1H), 6,46–6,47 (m, 1H), 6,43–6,45 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,40–3,50 (m, 4H), 3,15–3,25 (m, 2H), 2,95–3,05 (m, 2H), 2,55–2,80 (m, 2H), 2,35–2,50 (m, 2H), 1,15–1,20 (t, 3H, J=6,4Hz), 1,00–1,05 (t, 3H, J=6,4Hz).

Beispiel 6

Darstellung von N,N-Diethyl-4-[[1-(3-furylmethyl)-4-piperidinyliden](3-hydroxyphenyl)methyl]benzamid (Verbindung 13)

[0042] Eine Lösung des sekundären Amins (300 mg; 0,82 mmol) in Methanol (8 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 3-Furaldehyd (214,0 µl; 2,47 mmol) und anschließend mit Essigsäure (0,5 ml) und Natriumcyanoborhydrid (155 mg; 2,47 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, mit Natriumhydrogencarbonat gequencht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 445,57, (M+1) beobachtet: 445,15

Anal.: berechnet für ($C_{28}H_{32}N_2O_3 \times 0,50 C_2HO_2F_3 \times 0,10 H_2O$): C:69,20%; H:6,55%; N:5,56%; gefunden: C:69,14%; H:6,57%; N:5,28%

1H -NMR (CD₃OD): 7,75 (s, 1H), 7,61–7,62 (m, 1H), 7,33 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,13 (dd, 1H, J=8,4, 8,0Hz), 6,66–6,69 (m, 1H), 6,57–6,63 (m, 2H), 6,51–6,53 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,45–3,55 (m, 4H), 3,25–3,30 (m, 2H), 2,95–3,10 (m, 2H), 2,65–2,85 (m, 2H), 2,40–2,55 (m, 2H), 1,15–1,25 (m, 3H), 1,05–1,15 (m, 3H).

Beispiel 7

Darstellung von N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(2-pyridinylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid
(Verbindung 14)

[0043] Eine Lösung des sekundären Amins (384,3 mg; 1,05 mmol) in Methanol (10 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 2-Pyridincarboxaldehyd (201,0 µl; 2,11 mmol) und anschließend mit Essigsäure (1 ml) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (199 mg; 3,16 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit Wasser versetzt, und die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 456,60, (M+1) beobachtet: 456,12

Anal.: berechnet für ($C_{29}H_{33}N_3O_2 \times 1,70 C_2HO_2F_3 \times 0,40 H_2O$): C:59,26%; H:5,45%; N:6,40%; gefunden: C:59,21%; H:5,46%; N:6,35%

1H -NMR (CD₃OD): 8,57 (d, 1H, J=5,2Hz), 7,78 (dt, 1H, J=8,0, 1,2Hz), 7,38(d, 1H, J=8,0Hz), 7,34 (dd, 1H, J=8,0, 5,2Hz), 7,24 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,05 (t, 1H, J=8,0Hz), 6,59 (dd, 1H, J=8,0, 2,4Hz), 6,54 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,45 (dd, 1H, J=2,4, 1,2Hz), 4,39 (s, 2H), 3,40–3,46 (m, 2H), 3,26–3,34 (m, 4H), 3,16–3,22 (m, 2H), 2,54–2,64 (m, 4H), 1,13 (t, 3H, J=6,4Hz), 1,01 (t, 3H, J=6,4Hz).

Beispiel 8

Darstellung von N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid
(Verbindung 15)

[0044] Eine Lösung des sekundären Amins (300 mg; 0,82 mmol) in Methanol (8 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 4-Pyridincarboxaldehyd (236 µl; 2,47 mmol) und anschließend mit Essigsäure (0,5 ml) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (155 mg; 2,47 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, mit Natriumhydrogencarbonat gequencht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 456,60, (M+1) beobachtet: 456,10

Anal.: berechnet für ($C_{29}H_{33}N_3O_2 \times 1,80 C_2HO_2F_3 \times 0,40 H_2O$): C:58,61 %; H:5,37%; N:6,29%; gefunden: C:58,64%; H:5,32%; N:6,46%

1H -NMR (CD₃OD): 8,64 (s, 2H), 7,61 (d, 2H, J=5, 2Hz), 7,25 (2H, J=8,0Hz), 7,14 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,05 (t, 1H, J=8,0Hz), 6,59 (dd, 1H, J=8,0, 1,6Hz), 6,53 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,43–6,46 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,42–3,44 (m, 2H), 3,18–3,24 (m, 6H), 2,54–2,57 (m, 4H), 1,13 (t, 3H, J=6,4Hz), 1,02 (t, 3H, J=6,4Hz).

Beispiel 9

Darstellung von N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)-[1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid
(Verbindung 16)

[0045] Eine Lösung des sekundären Amins (300 mg; 0,82 mmol) in Methanol (8 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 2-Imidazolcarboxaldehyd (237,3 mg; 2,47 mmol) und anschließend mit Essigsäure (0,5 ml) und Natriumcyanoborhydrid (155 mg; 2,47 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, mit Natriumhydrogencarbonat gequencht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 445,58, (M+1) beobachtet: 445,16

Anal.: berechnet für ($C_{27}H_{32}N_4O_2 \times 2,10 C_2HO_2F_3 \times 0,50 H_2O$): C:54,07%; H:5,11 %; N:8,08%; gefunden: C:54,04%; H:5,05%; N:8,09%

1H -NMR (CD₃OD): 7,38 (s, 2H), 7,20–7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,0 (t, 1H, J=8,0Hz), 6,55 (dd, 1H, J=8,0, 3,6Hz), 6,49–6,50 (m, 1H), 6,42–6,43 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,41–3,43 (m, 2H), 3,18–3,20 (m, 3H), 2,79–2,82 (m, 4H), 2,39–2,45 (m, 4H), 1,08–1,16 (m, 3H), 0,96–1,16 (m, 3H).

Beispiel 10

Darstellung von N,N-Diethyl-4-[(3-hydroxyphenyl)[1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl]benzimid (Verbindung 17)

[0046] Eine Lösung des sekundären Amins (300 mg; 0,82 mmol) in Methanol (10 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 4(5)-Imidazolcarboxaldehyd (94,9 mg; 0,99 mmol) und anschließend mit Essigsäure (0,5 ml) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (62,1 mg; 0,99 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, mit Natriumhydrogencarbonat gequencht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 445,58, (M+1) beobachtet: 445,16

Anal.: berechnet für ($C_{27}H_{32}N_4O_2 \times 2,20 C_2HO_2F_3$) C:54,23%; H:4,96%; N:8,06%; gefunden: C:54,43%; H:4,99%; N:7,73%

1H -NMR (CD_3OD): 8,54 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, $J=8,4Hz$), 7,13 (d, 2H, $J=8,0Hz$), 7,03 (dd, 1H, $J=8,0,7,6Hz$), 6,57–6,59 (m, 1H), 6,51–6,53 (m, 1H); 6,43–6,44 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,41–3,43 (m, 2H), 3,18–3,23 (m, 8H), 2,53–2,56 (m, 4H), 1,08–1,16 (m, 3H), 0,96–1,04 (m, 3H).

Beispiel 11

Darstellung von N,N-Diethyl-4-[(3-hydroxyphenyl)(1-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl]benzimid (Verbindung 18)

[0047] Eine Lösung des sekundären Amins (143,2 mg; 0,39 mmol) in Methanol (4 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 2-Thiazolcarboxaldehyd (41,4 μ l; 0,47 mmol) und anschließend mit Essigsäure (0,2 ml) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (129,6 mg; 1,48 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, mit Natriumhydrogencarbonat gequencht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aufreinigung durch Umkehrphasenchromatographie.

(M+1) berechnet: 462,63, (M+1) beobachtet: 462,10

Anal.: berechnet für ($C_{27}H_{31}N_3O_2S \times 1,10 C_2HO_2F_3 \times 1,10 H_2O$): C:57,79%; H:5,70%; N:6,92%; gefunden: C:57,75%; H:5,60%; N:7,13%

1H -NMR (CD_3OD): 7,86 (d, 1H, $J=4,0Hz$), 7,68 (d, 1H, $J=4,0Hz$), 7,26 (d, 2H, $J=8,0Hz$), 7,16 (d, 2H, $J=8,0Hz$), 7,07 (dd, 1H, $J=8,4,8,0Hz$), 6,60–6,62 (m, 1H), 6,54–6,56 (m, 1H), 6,46–6,47 (m, 1H), 4,65 (s, 2H); 3,21–3,45 (m, 8H), 2,56–2,58 (m, 4H), 1,12–1,20 (m, 3H), 1,00–1,08 (m, 3H).

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0048] 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.

[0049] Eine bevorzugte Verabreichungsweise ist oral, intravenös oder intramuskulär.

[0050] 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.

[0051] 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.

[0052] Bei einem festen Träger kann es sich um eine oder mehrere Substanzen handeln, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Lösungsvermittler, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel oder Tablettensprengmittel dienen können; es kann sich dabei auch um ein Verkapselungsmaterial handeln.

[0053] 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 Ver-

hältnissen mit dem Träger mit den erforderlichen Bindungseigenschaften gemischt und zu der gewünschten Größe und Form verpreßt.

[0054] Bei der Zubereitung von Zäpfchenzusammensetzungen schmilzt man zunächst ein Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, wie z.B. eine Mischung aus Fettsäureglyzeriden 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.

[0055] Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Lactose, Zucker, Pektin, Dextrin, Stärke, Tragacanth, Methylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose, ein Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, Kakaobutter und dergleichen.

[0056] Salze schließen pharmazeutisch annehmbare Salze ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung schließen die folgenden ein: Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Hydrogencarbonat, Bitartrat, Bromid, Calciumacetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Glucaptat, Gluconat, Glutamat, Glycolylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Mucat, Napsylat, Nitrat, Pamoat (Embonat), Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Salsylat, Stearat, Subacetat, Succinat, Sulfat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Triethiodid, Benzathin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin, Procain, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink.

[0057] Beispiele für pharmazeutisch nicht annehmbare Salze innerhalb des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung schließen die folgenden ein: Hydroiodid, Perchlorat, Tetrafluorborat.

[0058] Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Salze sind die Hydrochloride, Sulfate und Bitartrate. Besonders bevorzugt sind die Hydrochlorid- und die Sulfatsalze.

[0059] 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.

[0060] Tabletten, Pulver, Oblatenkapseln und Kapseln können als für eine orale Verabreichung geeignete feste Dosierungsformen verwendet werden.

[0061] Zu Flüssigkeit aus Zusammensetzungen gehören Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. 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.

[0062] 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 Gummis, Harzen, Methylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose und anderen in der Galenik bekannten Suspensionsmitteln in Wasser dispergiert.

[0063] 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 μ -, δ und κ -Rezeptoren exprimierten und neomycinresistent waren, wurden in Suspension bei 37°C und 5% CO₂ in Schüttelflaschen, die calciumfreies DMEM 10% FBS, 5% BCS, 0,1% Pluronic F-68 und 600 µg/ml Geneticin enthielten, herangezogen.

B. Mäuse- und Rattenhirne wurden gewogen und mit eiskaltem PBS (mit 2,5 mM EDTA, pH 7,4) abgespült. Die Hirne wurden mit einem Polytron 15 sec (Maus) bzw. 30 sec (Ratte) in eiskaltem Lysepuffer (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, wobei unmittelbar vor der Verwendung 0,5 MmM einer 0,5 M Stammlösung in DMSO mit Phenylmethylsulfonylfluorid versetzt wurden) homogenisiert.

Membranzubereitung

[0064] 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 zurückgelegt, und die Pellets wurden resuspendiert und wie oben zentrifugiert. Die Überstände aus beiden Zentrifugierungen wurden vereinigt und 30 min bei 46.000 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°C aufbewahrt. Die Proteinkonzentrationen wurden durch einen modifizierten Lowry-Assay mit SDS bestimmt.

Bindungsassays

[0065] Die Membranen wurden bei 37°C aufgetaut, auf Eis gekühlt, 3mal durch eine 25-G-Nadel gegeben und in Bindungspuffer (50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, der nach dem Filtrieren durch einen 0,22-m-Filter bei 4°C aufbewahrt und dann frisch mit 5 µg/ml Aprotinin, 10 µM Bestatin und 10 µM Diprotin A ohne DDT versetzt worden war) verdünnt. 100-µl-Aliquots wurden in eisgekühlte 12×75-mm-Polypropylenröhrchen gegeben, die 100 µl des entsprechenden Radioliganden und 100 µl Testverbindung in verschiedenen Konzentrationen enthielten. Die Gesamtbinding (TB) und die nichtspezifische Bindung (NS) wurden in Abwesenheit bzw. Gegenwart von 10 µM Naloxon bestimmt. Die Röhrchen wurden gevortext und 60-75 min bei 25°C inkubiert, woraufhin die Inhalte schnell vakuumfiltriert und mit etwa 12 ml/Röhrchen eiskaltem Waschpuffer (50 mM Tris, pH 7,0, 3 mM MgCl₂) 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 × 1 ml Waschpuffer gewaschen und 2 h bei 55°C in einem Ofen getrocknet wurden. Die Filterplatten wurden nach Zugabe von 50 µl MS-20-Szintillationsflüssigkeit/Vertiefung in einem TopCount (Packard) ausgezählt.

Funktionsassays

[0066] 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 GTP[γ]³⁵S 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 GTP[γ]³⁵S-Bindung in diesen Membranen. Die EC₅₀- und E_{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.

Datenanalyse

[0067] Die spezifische Bindung (SB) wurde als TB-NS berechnet, und die SB in Gegenwart von verschiedenen Testverbindungen wurde in Prozent der Kontroll-SB ausgedrückt. Die IC₅₀-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-Prusoff-Gleichung berechnet. Für Liganden, die in wenigstens drei Verdrängungskurven getestet wurden, wurden Mittelwert \pm Standardabweichung von IC_{50} , K_i und n_H angegeben. Die biologischen Daten sind auf den folgenden Seiten in Tabelle 1 aufgeführt.

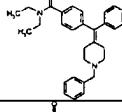
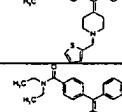
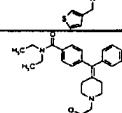
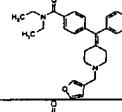
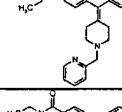
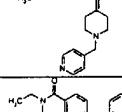
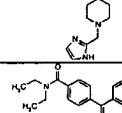
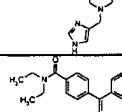
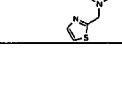
+	MOLEKÜL-STRUKTUR	HDELTA	HDELTA		RATTENHIRN		MÄUSEHIRN	
			EC50	% E max	EC50	% E max	EC50	% E max
2		0,408	0,1	104,09	0,6	112,2	0,79	103,77
3		0,521	0,15	98,18	0,93	167,51	1,52	186,36
4		0,366	0,152	94,60	0,398	138,60	0,57	144,70
5		0,266	0,09	94,78	0,81	132,09	1,07	134,16
6		0,196	0,096	93,30	0,133	158,4	0,21	161,70
7		0,209	0,07	103,29	0,33	134,88	0,55	137,63
8		0,346	0,3	112,34	3,3	81,44	4,65	78,19
9		0,117	0,27	106,1	0,68	151,01	0,81	135,96
10		0,172	0,48	107,23	4,64	101,93	5,06	103,53
11		0,282	0,34	115,37	2,99	119,82	2,19	117,99

Tabelle 1: biologische Daten

Experimente zur Rezeptorabsättigung

[0068] Die Radioligand- K_D -Werte wurden bestimmt, indem man die Bindungsassays auf Zellmembranen mit den entsprechenden Radioliganden bei Konzentrationen im Bereich vom 0,2fachen bis zum 5fachen des geschätzten K_D (bis zum 10fachen Wert, wenn die erforderlichen Mengen an Radioligand nicht unpraktisch sind) durchführt. Die spezifische Radioligandenbindung wurde in pmol/mg Membranprotein ausgedrückt. Die Werte für K_D und B_{max} aus den einzelnen Experimenten wurden aus den nichtlinearen Anpassungen von spezifisch gebundenen (B) gegenüber nM freien (F) Radioliganden von einem individuellen gemäß einem Ein-Stellen-Modell erhalten.

BESTIMMUNG DER MECHANALLOODYNIE MIT DEM VON-FREY-TEST

[0069] 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 einem 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, Ill., 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 Entfernen des Haars wurde ebenfalls als positive Reaktion gewertet. Ein Umherwandern wurde als zweideutige Reaktion betrachtet, und in diesen Fällen wurde der Stimulus wiederholt.

TESTVERFAHREN

[0070] 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, 0 = Zurückziehen ist, und der Schwellenwert, bei der 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 δ = mittlerer Unterschied zwischen Stimuli (log-Einheiten). Hier ist $\delta = 0,224$.

[0071] Die Von-Frey-Schwellenwerte wurden 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

[0072] 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

[0073] 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.

[0074] 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 durchge-

drückt; von beiden Pfoten sind die Sohlen zu sehen. In diesem Assay zeigen Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine signifikante Inhibierung der Krümmungsreaktionen nach oraler Verabreichung von 1–100 µmol/kg.

(i) Zubereitung der Lösungen

[0075] 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.

[0076] Verbindung (Arzneimittel): Die einzelnen Verbindungen werden hergestellt und nach Standardvorschriften in dem am besten geeigneten Vehikel gelöst.

(ii) Verabreichung der Lösungen

[0077] 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.

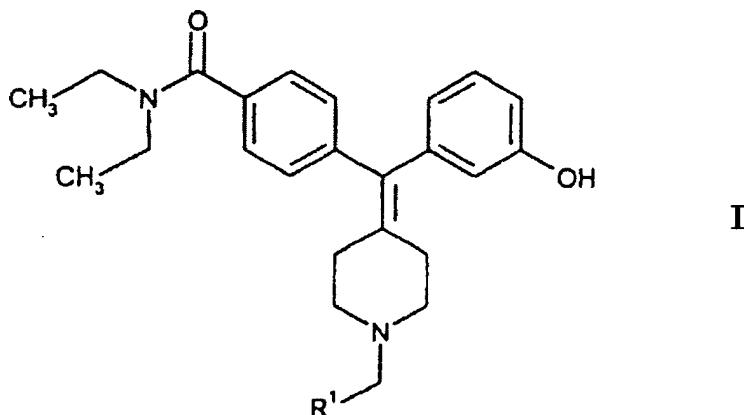
[0078] Die AcOH wird unmittelbar vor dem Test an zwei Stellen in einer Dosis von 10 ml/kg (wobei das durchschnittliche Körpergewicht der Mäuse beachtet wird) intraperitoneal (i.p.) verabreicht.

(iii) Test

[0079] 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 Kontrolle und drei, denen Arzneimittel verabreicht worden ist.

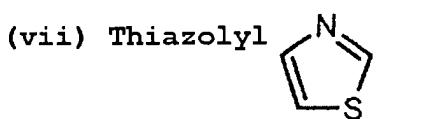
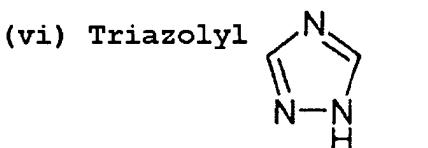
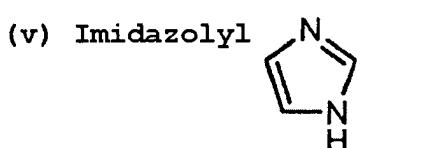
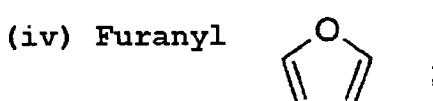
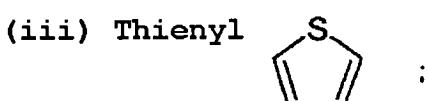
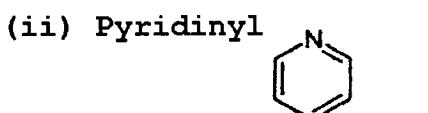
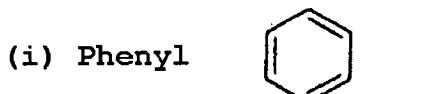
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



wobei

R¹ ausgewählt ist aus



wobei der R¹-Phenylring und der heteroaromatische R¹-Ring jeweils unabhängig voneinander durch 1, 2 oder 3 Substituenten, ausgewählt aus geradkettigem und verzweigtem C₁-C₆-Alkyl, NO₂, CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, Chlor, Fluor, Brom und Iod weiter substituiert sein können, sowie deren Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei der R¹-Phenylring und der heteroaromatische R¹-Ring jeweils unabhängig voneinander durch 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Methyl, CF₃, Chlor, Fluor, Brom und Iod weiter substituiert sein können.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei der R¹-Phenylring und der heteroaromatische R¹-Ring jeweils unabhängig voneinander durch eine Methylgruppe weiter substituiert sein können.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ für Pyridinyl, Thienyl oder Furanyl steht.

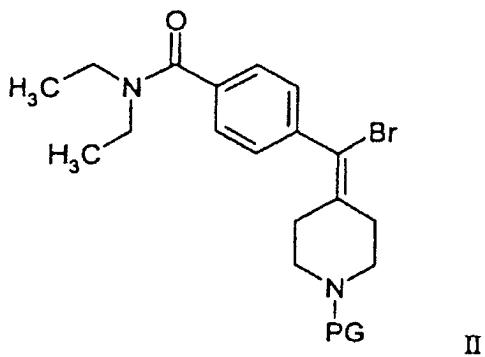
5. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen

- N,N-Diethyl-4-(3-hydroxyphenyl-N-benzylpiperidin-4-ylidenmethyl)benzamid;
- N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(2-thienylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid;
- N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(3-thienylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid;
- N,N-Diethyl-4-[[1-(2-furylmethyl)-4-piperidinyliden](3-hydroxyphenyl)methyl]benzamid;
- N,N-Diethyl-4-[[1-(3-furylmethyl)-4-piperidinyliden](3-hydroxyphenyl)methyl]benzamid;
- N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(2-pyridinylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid;
- N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid;
- N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid;
- N,N-Diethyl-4-((3-hydroxyphenyl)[1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl)benzamid; und

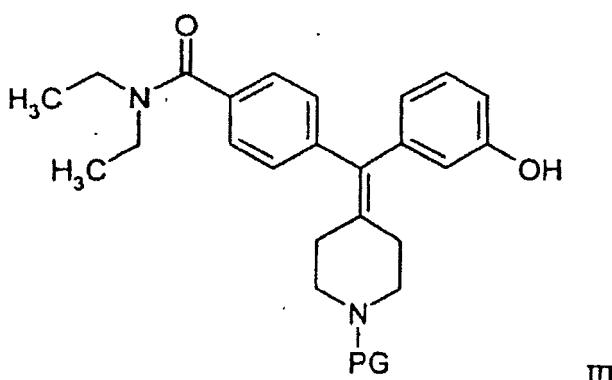
– N,N-Diethyl-4-{(3-hydroxyphenyl)[1-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-4-piperidinyliden]methyl}benzamid.

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

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, bei dem man
A) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher PG für eine urethan- oder benzylähnliche Schutzgruppe wie Boc steht, unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, z.B. Pd(PPh₃)₄, in Gegenwart einer Base, z.B. Na₂CO₃, mit 3-Hydroxyphenylboronsäure zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt, die anschließend unter Standardbedingungen entschützt und unter reduktiven Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R1-CHO zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I alkyliert wird.

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

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

10. Verbindung nach Anspruch 8, wobei die Therapie auf gastrointestinale Erkrankungen abzielt.

11. Verbindung nach Anspruch 8, wobei die Therapie auf Rückenmarksverletzungen abzielt.

12. Verbindung nach Anspruch 8, wobei die Therapie auf Erkrankungen des sympathischen Nervensystems abzielt.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Schmerzen, gastrointestinalen Erkrankungen oder Rückenmarksverletzungen.

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

Es folgt kein Blatt Zeichnungen