

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508353

(P2004-508353A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 211/70
A61K 31/4418
A61P 9/10
A61P 15/00
A61P 25/00

F I

C O 7 D 211/70
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 25/00

テーマコード (参考)

4 C O 5 4
 4 C O 8 6
 4 H O 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-525104 (P2002-525104)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月5日 (2001.9.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年3月6日 (2003.3.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/010224
 (87) 国際公開番号 W02002/020481
 (87) 国際公開日 平成14年3月14日 (2002.3.14)
 (31) 優先権主張番号 100 44 649.3
 (32) 優先日 平成12年9月8日 (2000.9.8)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

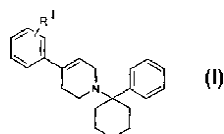
(71) 出願人 390035404
 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト
 ・ベシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ
 ン、ツイーグレルストラッセ、6
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100092244
 弁理士 三原 恒男
 (74) 代理人 100093919
 弁理士 奥村 義道
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛冶澤 實

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換された4-フェニル-1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン類

(57) 【要約】

本発明は置換された置換された4-フェニル-1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン類、その製造方法、この化合物を含有する医薬並びにこの化合物を医薬を製造するために使用する方法に関する。

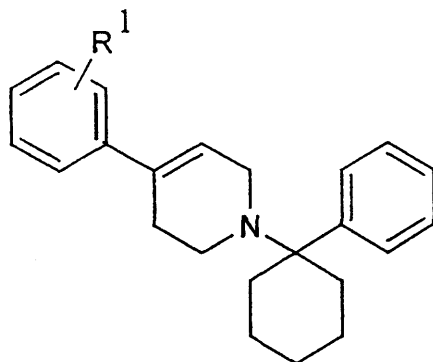


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



I

10

{ 式中、

R¹ は C₁ - 5 - アルキル (分枝状又は非分枝状)、ハロゲン (4 - Cl は除く)、
 O - C₁ - 5 - アルキル (分枝状又は非分枝状)、S - C₁ - 5 - アルキル (分枝状又は非分枝状) を示す。 } 20

で表わされる置換された 4 - フェニル - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン類及び (又は) その生理学的に許容し得る酸の塩。

【請求項 2】

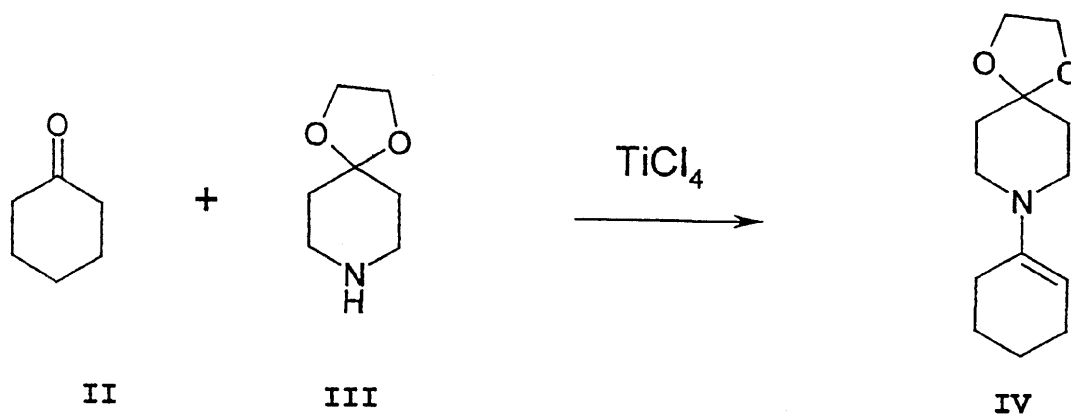
R¹ がメチル、塩素 (4 - 位は除く)、フッ素、メトキシ又はメチルスルファニルを示す、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

4 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、 30
 4 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、 40
 4 - (2 - メチル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (3 - メチル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (4 - メチル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (2 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩、
 4 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩である、請求項 1 記載の化合物。 50

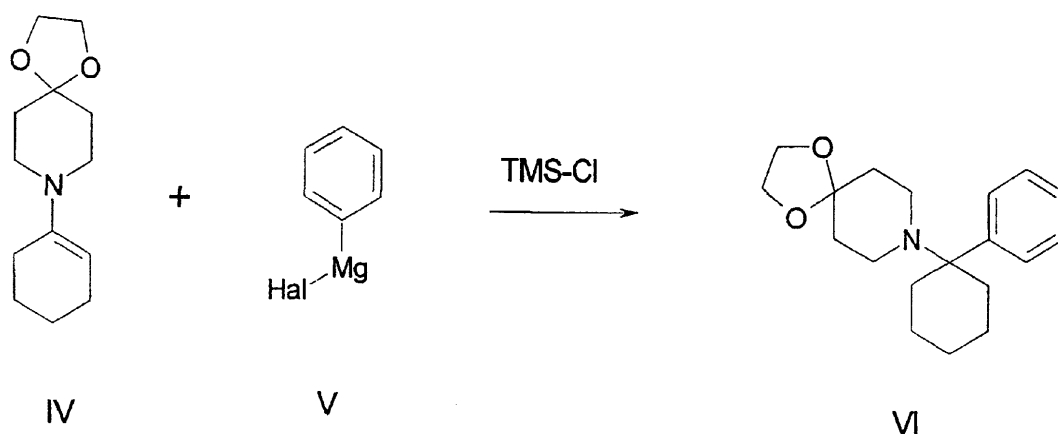
【請求項 4】

シクロヘキサノン（式Ⅱ）と 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン（式Ⅲ）と四塩化チタンの存在下に反応させて式Ⅳで表わされるエナミンとなし、
【化 2】



10

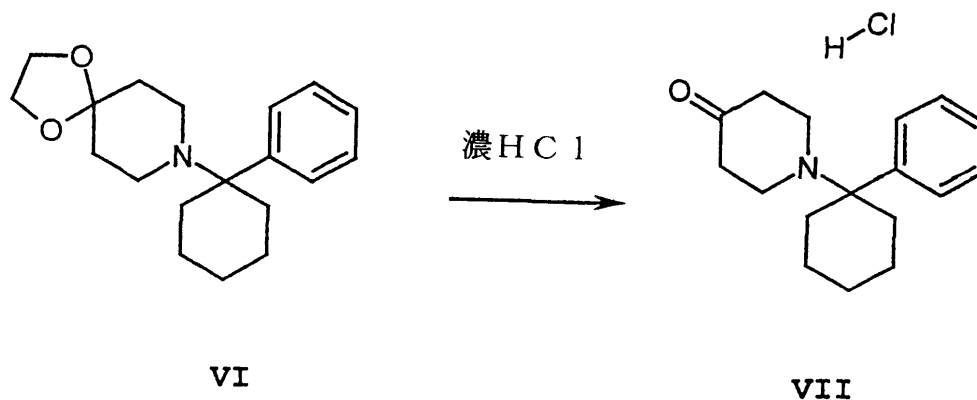
これをさらにフェニルマグネシウムハロゲニド（式Ⅴ）とトリメチルクロロシランの存在下に反応させて式Ⅵで表わされるアミンとし、
【化 3】



20

30

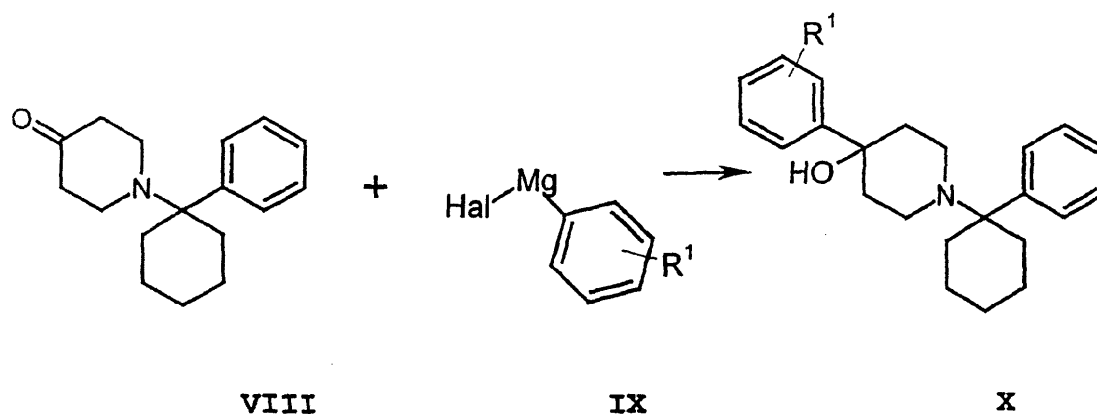
ついで式Ⅵで表わされる得られたアミンを加水分解し、式ⅦⅠで表わされる塩酸塩として式ⅦⅠⅠで表わされる遊離塩基に変換させ、
【化 4】



40

その後グリニャール試薬ⅠⅩと反応させて化合物Ⅹとし、

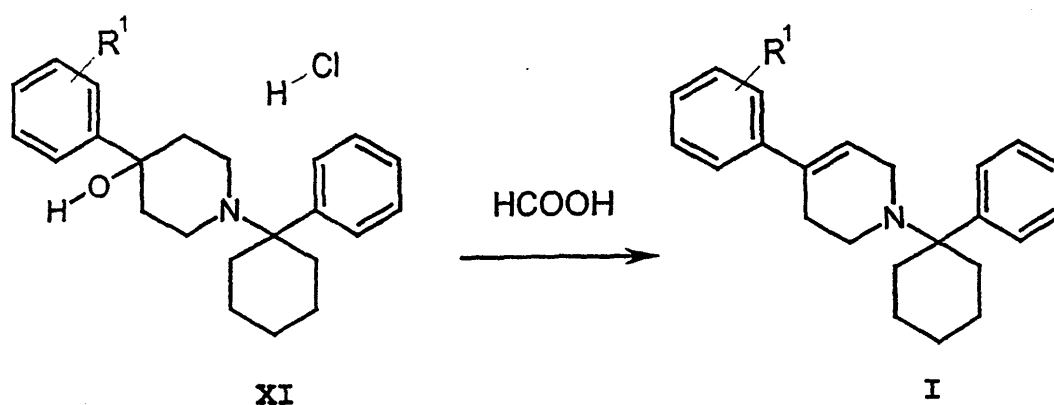
【化 5】



10

式 X I で表わされる塩酸塩として沈殿後に、

【化 6】



20

ついでギ酸と反応させて一般式 I で表わされる化合物とし、これを常法で精製し、生理学的に許容し得る酸との塩として単離することを特徴とする、請求項 1 記載の置換された 4 - フェニル - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピ

30

【請求項 5】

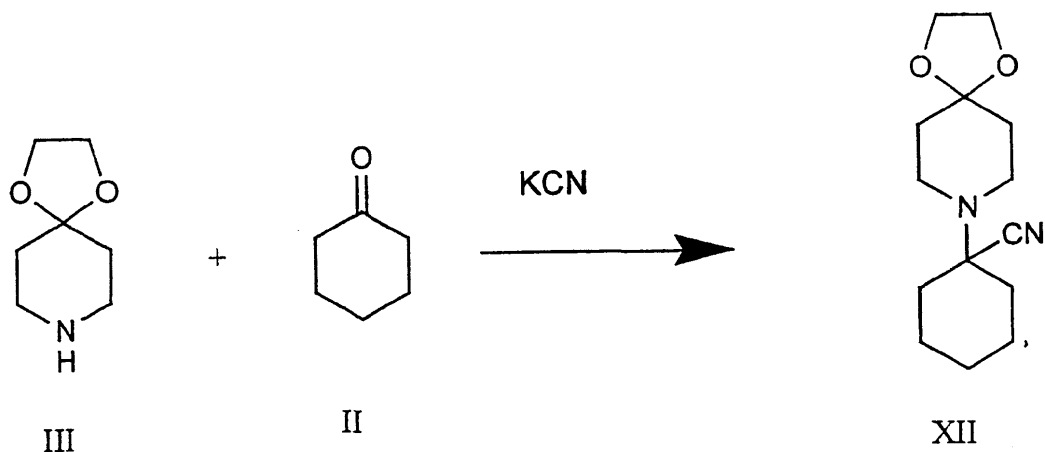
工程 2 において、グリニャール試薬、エナミン (式 I V) を直ちにエーテル性 H C l の存在下にさらにフェニルマグネシウムハロゲニド (式 V) と反応させ式 V I で表わされるアミンとし、その際フェニルマグネシウム - ハロゲニド (式 V) を予め存在させる、請求項 4 記載の式 I で表わされる化合物の製造方法。

【請求項 6】

シクロヘキサノン (式 I I) と 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン (式 I I I) をシアン化カリウム及び塩酸の存在下に反応させて、式 X I I で表わされるアミノニトリルとし、

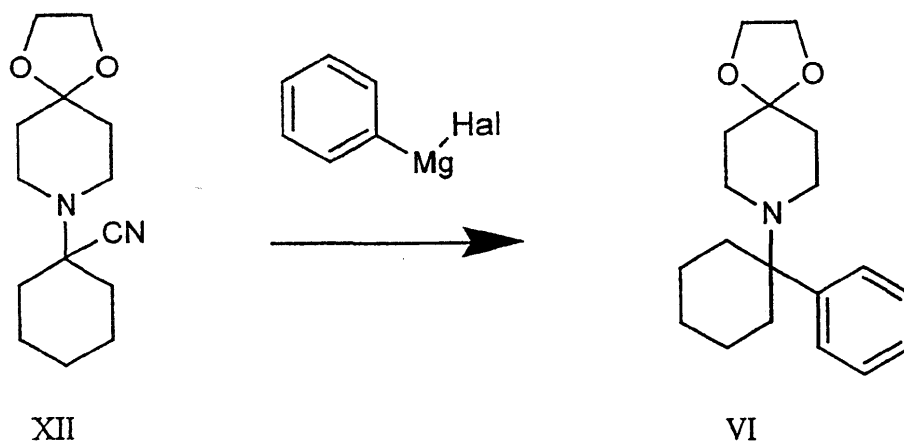
40

【化 7】



10

これをさらにフェニル・グリニャール試薬と反応させて式 V I で表わされるアミンとし、
【化 8】



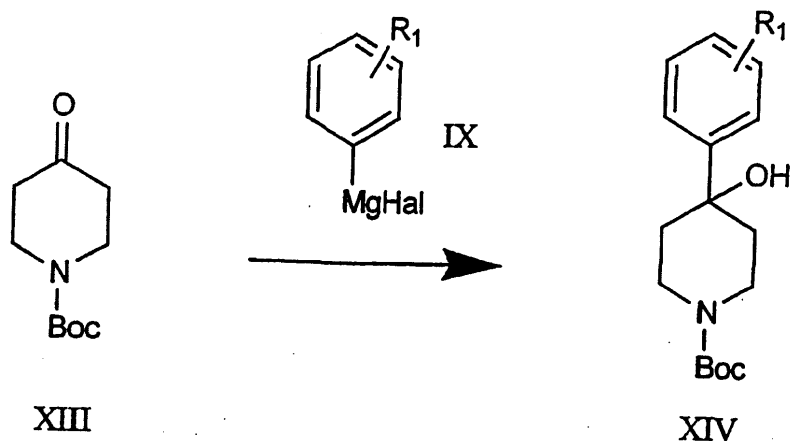
20

後続の処理工程を上述したように実施する、請求項 4 記載の式 I で表わされる化合物の製造方法。 30

【請求項 7】

N - t . - ブチルオキシカルボニル - 4 - ピペリドン (式 X I I I) 及びグリニャール試薬 (式 I X) を反応させ、式 X I V で表わされる化合物とし、

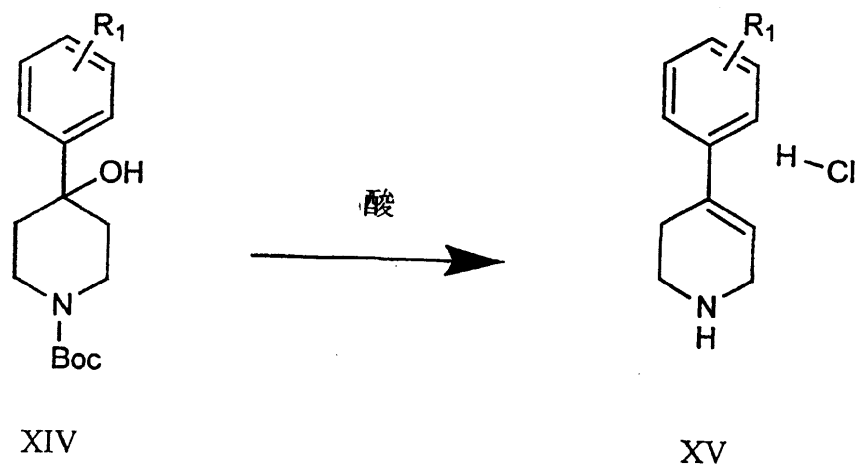
【化 9】



40

これから酸、好ましくは H C l 、 H B r 又は H B r / 氷酢酸又はギ酸を用いて t . - ブチルオキシカルボニル - 保護基を離脱し、水を除き、化合物 X V を H C l - 塩として得、 50

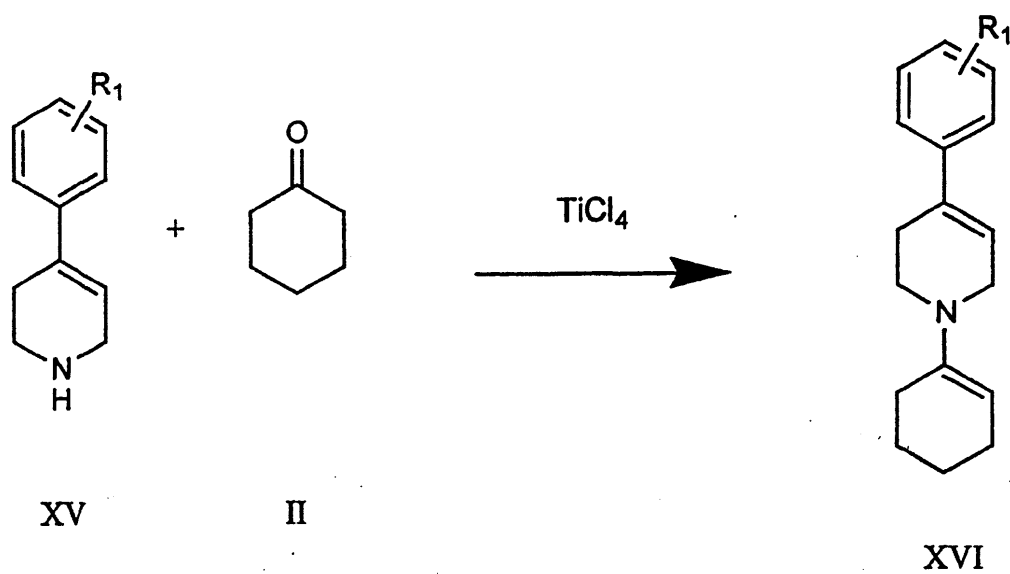
【化 1 0】



10

これをさらに塩化チタン (I V) 及びシクロヘキサノン (式 I I) と反応させて式 X V I で表わされる対応するエナミンとし、

【化 1 1】

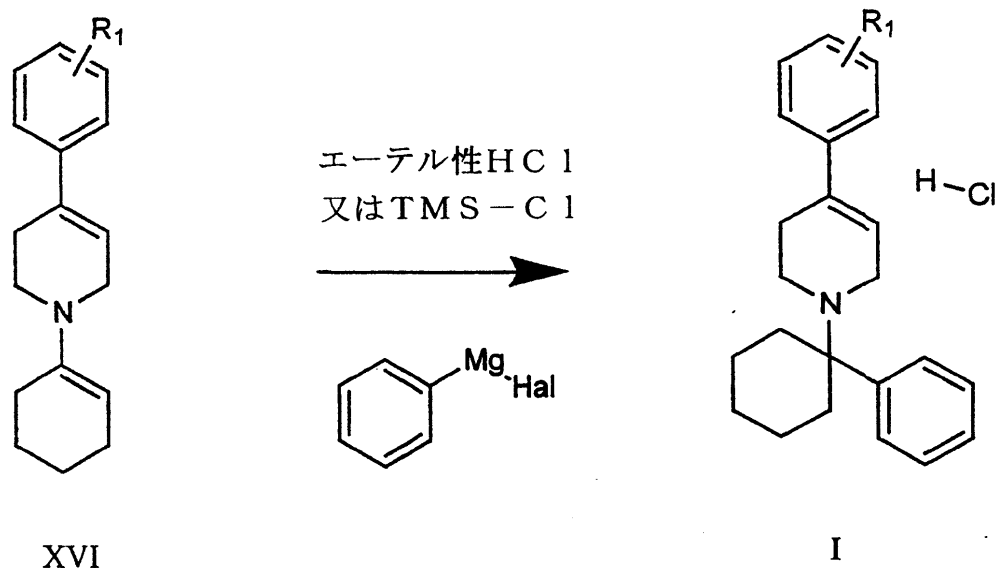


20

30

これをトリメチルクロロシラン又はエーテル性 H C l の存在下にフェニルマグネシウム - ハロゲンイドと反応させ、

【化 1 2】



10

ついで一般式 I で表わされる対応する化合物の HCl - 塩を沈殿させる、請求項 1 記載の一般式 I で表わされる置換された 4 - フェニル - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジンの製造方法。

20

【請求項 8】

有効物質として少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を含有する医薬。

【請求項 9】

苦痛の予防用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 10】

癲癇及び (又は) 統合失調症用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

30

【請求項 11】

神経変性疾患用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 12】

脳虚血用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 13】

脳梗塞用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 14】

高められたアミノ酸レベルに起因する精神病の治療用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

40

【請求項 15】

脳浮腫用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 16】

中枢神経系供給不足状態の治療用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び (又は) これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

50

【請求項 17】

A I D S - 痴呆症用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び（又は）これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 18】

脳脊髄炎用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び（又は）これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 19】

ツレット症候群の治療用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び（又は）これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

10

【請求項 20】

周産期仮死の治療用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び（又は）これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 21】

耳鳴りの治療用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び（又は）これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【請求項 22】

卒中発作の治療用医薬を製造するために、少なくとも 1 種の請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物及び（又は）これと生理学的に許容し得る酸との塩を使用する方法。

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

本発明は、置換された置換された 4 - フェニル - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン類、その製造方法、この化合物を含有する医薬並びにこの化合物を医薬を製造するために使用する方法に関する。

【0002】

苦痛は医療において重要な症状に属する。したがって有効な苦痛治療が世界的な要求されている。慢性及び非慢性苦痛状態の患者に合い、かつ目的にかなった治療への十分に有効な苦痛治療（但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく苦痛治療を意味する。）は、適用される鎮痛薬の分野で又は侵害受容に対する基礎研究の分野で最近発行された多数の科学文献中に提示されている。それらはたとえば J . Med . Chem . 1981 , 24 , 469 - 499 及び Arznei . - Forsch . / Drug Res . 44 (II) , Nr . 10 (1994) , 1141 - 1144 から鎮痛作用を有するフェンシクリジン - 誘導体は公知である。

30

【0003】

国際特許出願（WO）第 00 / 06545 号明細書に、侵害受容レセプター ORL - 1 に高い親和性を有し、そして同様に苦痛予防に適する化合物が開示されている。

【0004】

モルフィンのような古典的オピオイドは強い苦痛ないし著しく強い苦痛の治療に十分に有効である。しかしこれらは所望されない副作用として、特に呼吸抑制、嘔吐、鎮静、便秘及び耐薬性発生を示す。更にこれは特に腫瘍患者が被る神経障害性又は付随する苦痛にあまり有効でない。

40

【0005】

トラマドール塩酸塩 - (1 R S , 2 R S) - 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル) - シクロヘキサノール - は中枢に有効な鎮痛薬の中で特殊な位置を占める。なぜならばこの有効物質がオピオイドに公知の副作用なしに強い苦痛阻害を生じさせるからである（ J . Pharmacol . Exptl . Ther . 267 , 33 (1993) ）。

【0006】

イオンチャネル選択物質の生理学的重要性に関する知見は、パッチ - クランプ - 法の開発によって得られた。NMDA - イオンチャネルが特に重要であり、これを介してシナップ

50

ス伝達のかかなりの部分が進行する。このイオンチャネルによって、ニューロン細胞とその周囲の間でのカルシウムイオン交換が調節される。細胞内部へのカルシウムイオンの流入に対する NMDA - アンタゴニストの作用はパッチ - クランプ - 法を用いて検出することができる。

【 0 0 0 7 】

不活性化された状態で、NMDA - イオンチャネルそれぞれはチャネルの内部に存在し、これらはその大きさの故に通過することができない個々のマグネシウムイオンによって閉鎖される。活性化された状態で比較的小さいカルシウムイオン及びナトリウムイオンはチャネルを通過することができる。NMDA - イオンチャネルの (+) - MK 8 0 1 - 結合部位 (イオン誘起型 NMDA レセプター) は同様にこの膜蛋白質の内部にある。NMDA - アンタゴニスト作用を有する物質、たとえばフェンシクリジン (PCP)、ケタミン又は MK 8 0 1 はこの結合部位 (いわゆる “ チャネルブロッカー ”) を有し、したがって当該 NMDA - イオンチャネルを封じる。

10

【 0 0 0 8 】

NMDA - イオンチャネルは多くの生理学的及び病理生理学プロセスで、たとえば癲癇、統合失調症、神経変性疾患、特にアルツハイマー病、ハンチングトン病、パーキンソン病、脳虚血、脳梗塞、高められたアミノ酸レベルに起因する精神病、脳浮腫、中枢神経系供給不足状態 (*Unterversorgungszustand des zentralen Nervensystems*)、特に低酸素症及び無酸素症、AIDS - 痴呆症、脳脊髄炎、ツレット症候群、周産期仮死で及び耳鳴りで重要な役割を果たす。

20

【 0 0 0 9 】

本発明が基礎とする課題は、鎮痛に有効な物質を提供することにある。この物質は、強い苦痛の治療に、特に慢性及び神経障害性苦痛の治療に適する。その際これらは μ - アンタゴニスト作用及び NMDA - アンタゴニスト作用を示さねばならない。さらにこの有効物質はオピオイド - 鎮痛薬の可能なかぎり僅かな副作用、たとえばむかつき、嘔吐、依存、呼吸抑制又は便秘を示めさなければならない。

【 0 0 1 0 】

本発明によれば、この課題は一般式 I で表わされる置換された 4 - フェニル - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン類によって達成され、この場合この化合物は顕著な鎮痛作用を示す。

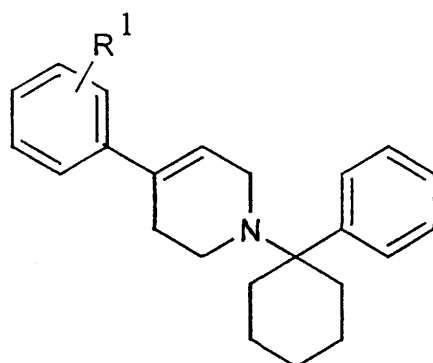
30

【 0 0 1 1 】

したがって本発明の対象は、一般式 I

【 0 0 1 2 】

【 化 1 3 】



I

40

【 0 0 1 3 】

{ 式中、

R¹ は C₁ - C₅ - アルキル (分枝状又は非分枝状)、ハロゲン (4 - Cl は除く)

50

、O - C₁ - 5 - アルキル（分枝状又は非分枝状）、S - C₁ - 5 - アルキル（分枝状又は非分枝状）を示す。}

で表わされる置換された4 - フェニル - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン類及び（又は）その生理学的に許容し得る酸の塩である。

【0014】

好ましい化合物において、R¹ はメチル、塩素（4 - 位は除く）、フッ素、メトキシ又はメチルスルファニルを示す。

【0015】

特に好ましくは次の置換された4 - （2 - フルオロ - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（1）

10

4 - （3 - フルオロ - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（2）、

4 - （4 - フルオロ - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（3）、

4 - （2 - メトキシ - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（4）、

4 - （3 - メトキシ - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（5）、

20

4 - （4 - メトキシ - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（6）、

4 - （2 - メチル - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（7）、

4 - （3 - メチル - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（8）、

4 - （4 - メチル - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（9）、

4 - （2 - メチルスルファニル - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン又はその対応する塩酸塩（10）、

30

4 - （2 - クロロ - フェニル） - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン（11）又はその対応する塩酸塩である。

【0016】

本発明のもう一つの対象は一般式Iで表わされる置換された4 - フェニル - 1 - （1 - フェニル - シクロヘキシル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン類（式中、R¹ は異なる置換基であってよい。）の製造方法である。

【0017】

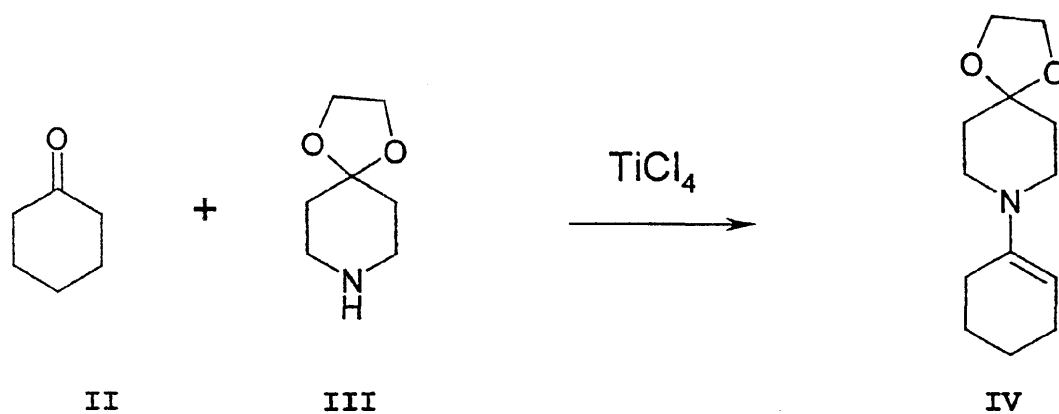
本発明の製造は次の工程で行われる：

シクロヘキサノンIIと1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ[4.5]デカンIIIからエナミンIVを生じさせる。

40

【0018】

【化14】



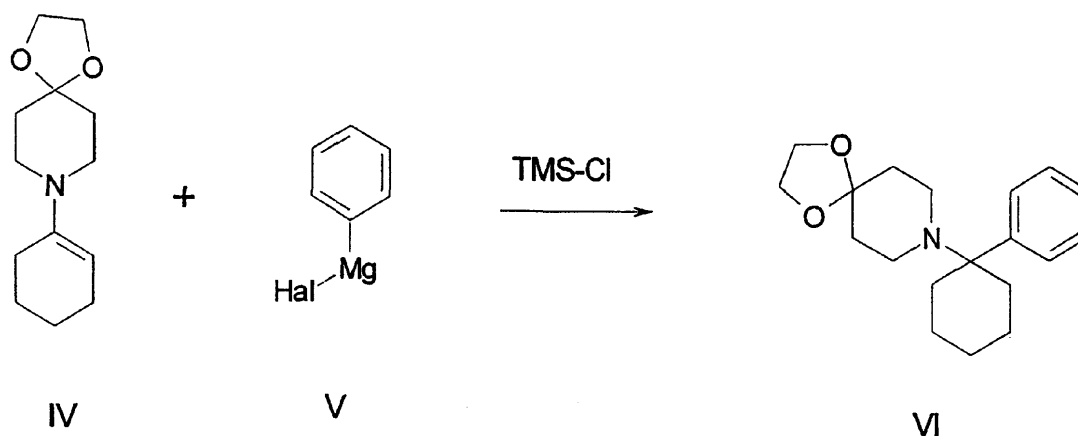
10

【 0 0 1 9 】

エナミンⅣを直接さらにフェニルマグネシウムハロゲニドⅤと反応させてアミンⅥとする：

【 0 0 2 0 】

【 化 1 5 】



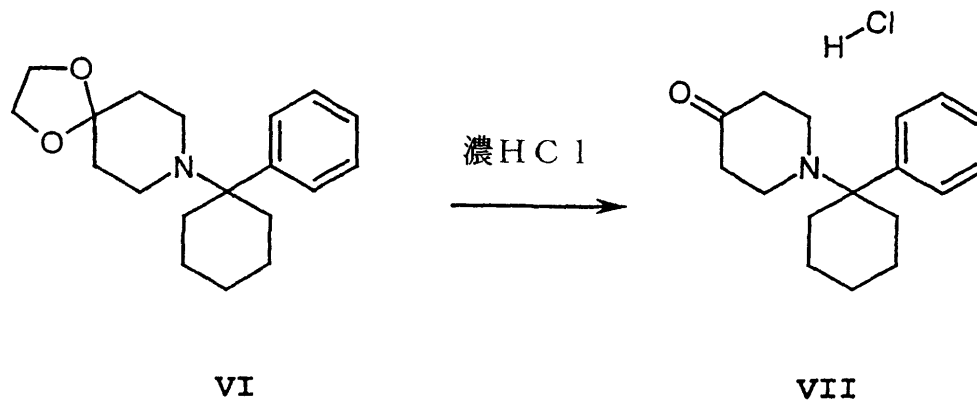
20

【 0 0 2 1 】

アミンⅥを次の工程で加水分解し、Ⅶを塩酸塩として沈殿させる。

【 0 0 2 2 】

【 化 1 6 】



40

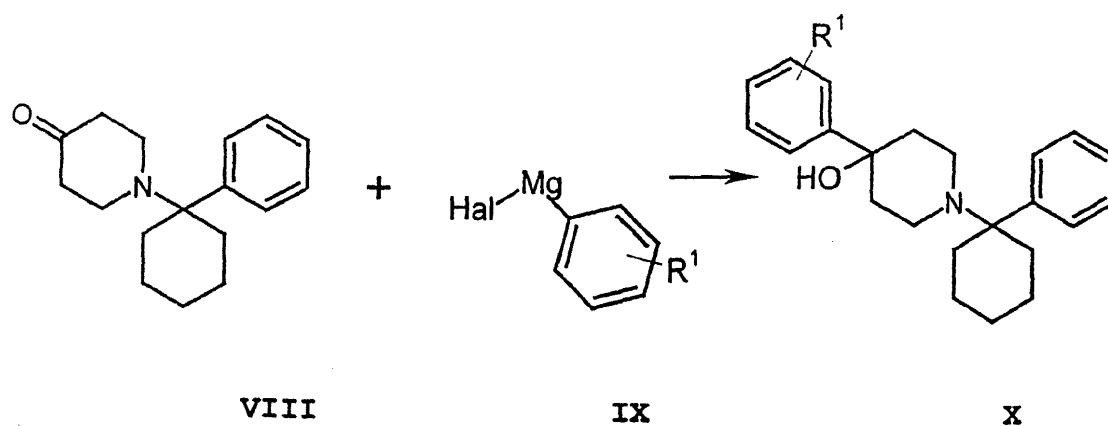
【 0 0 2 3 】

塩酸塩Ⅶを遊離塩基ⅦⅠの形で遊離させた後、グリニャール試薬と反応させて化合物Ⅹとする。

【 0 0 2 4 】

【 化 1 7 】

50



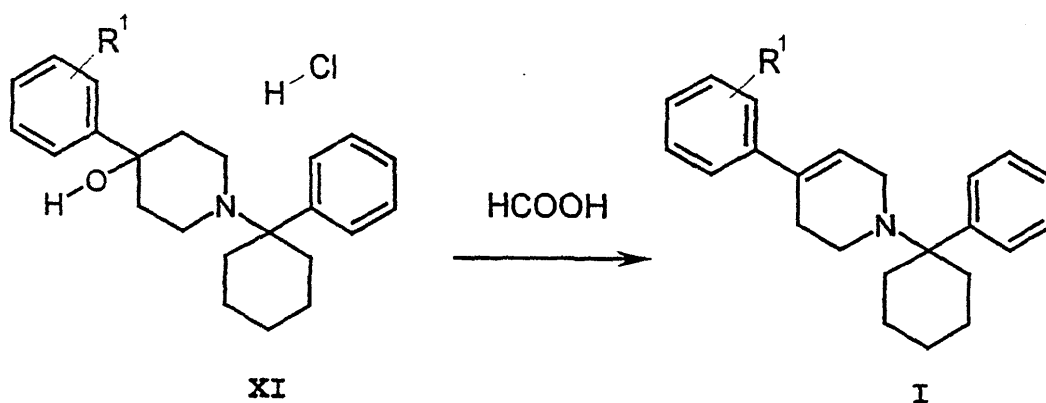
10

【 0 0 2 5 】

化合物 X を塩酸塩 X I として沈殿させた後、これをさらにギ酸と反応させ本発明の化合物 I となす。

【 0 0 2 6 】

【 化 1 8 】



20

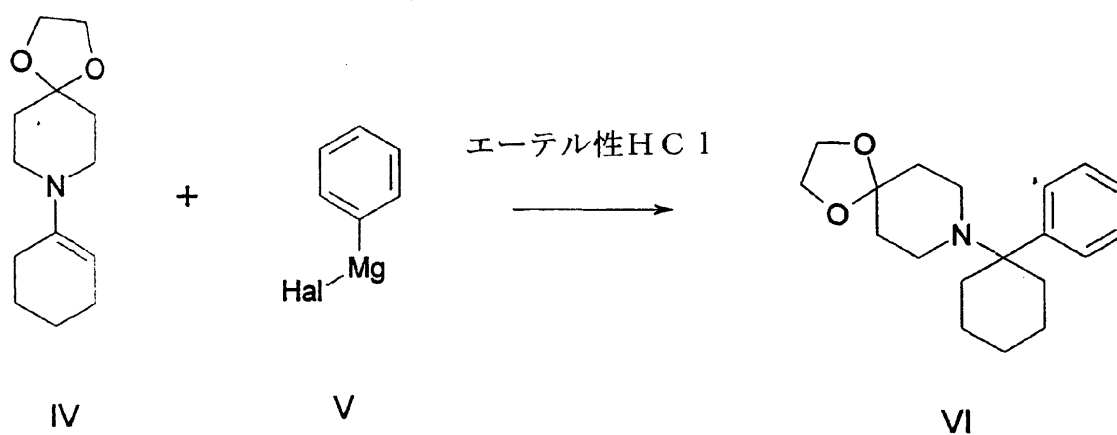
【 0 0 2 7 】

前記方法の特に好ましい変法にしたがって、工程 2 (グリニャール反応) でエナミン I V を直接エーテル性 HCl の存在下にさらに予め存在させたフェニルマグネシウム - ハロゲン化物 V と反応させて、アミン V I とし、上記方法にしたがって得られる収量に比べてこの方法でより高い及び改善された再生産性収量を得られる。

30

【 0 0 2 8 】

【 化 1 9 】



40

【 0 0 2 9 】

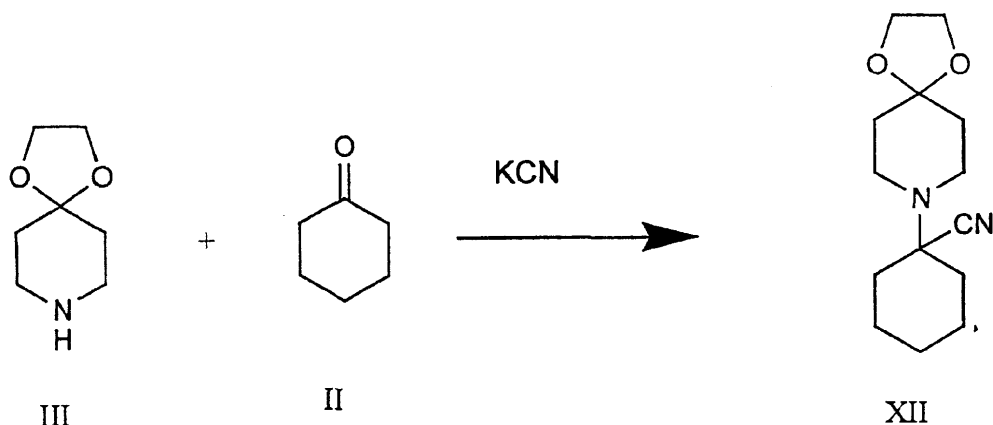
別の好ましい処理変法を次のように実施する：

50

シクロヘキサノンⅠⅠ及び１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ〔４．５〕デカンⅠⅠⅠから、シアン化カリウム及び塩酸の存在下にアミノニトリルⅩⅠⅠが生じる。

【００３０】

【化２０】



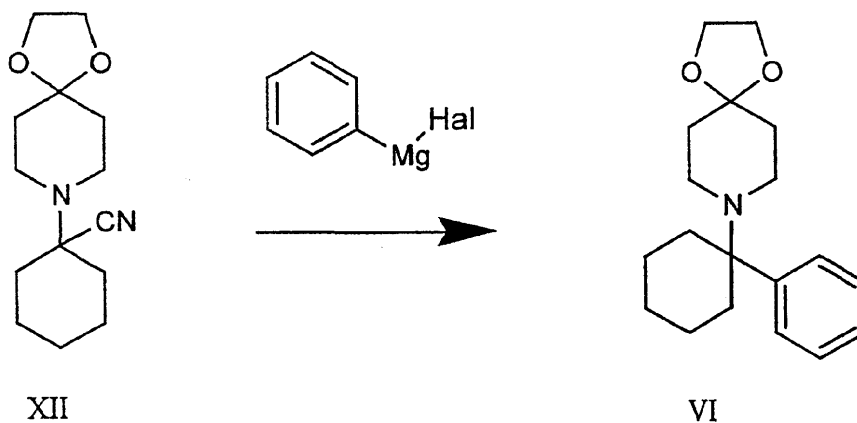
10

【００３１】

化合物ⅩⅠⅠをフェニル－グリニャール試薬と反応させてアミンⅤⅠとなす。

【００３２】

【化２１】



20

30

【００３３】

次の工程は上記の方法での工程に相当する。

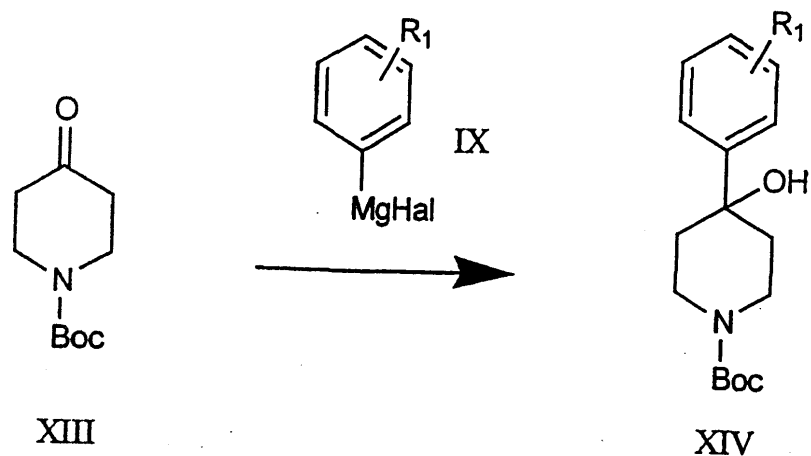
【００３４】

同様に、本発明の対象は一般式Ⅰで表わされる置換された４－フェニル－１－（１－フェニル－シクロヘキシル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン類（式中、 R^1 で種々に置換されていてよい。）のもう一つの製造方法であり、それは先ずＮ－ｔ．－ブチルオキシカルボニル－４－ピペリドンⅩⅠⅠⅠ及びグリニャール試薬ⅠⅩから化合物ⅩⅠⅤを生じる方法である：

40

【００３５】

【化２２】



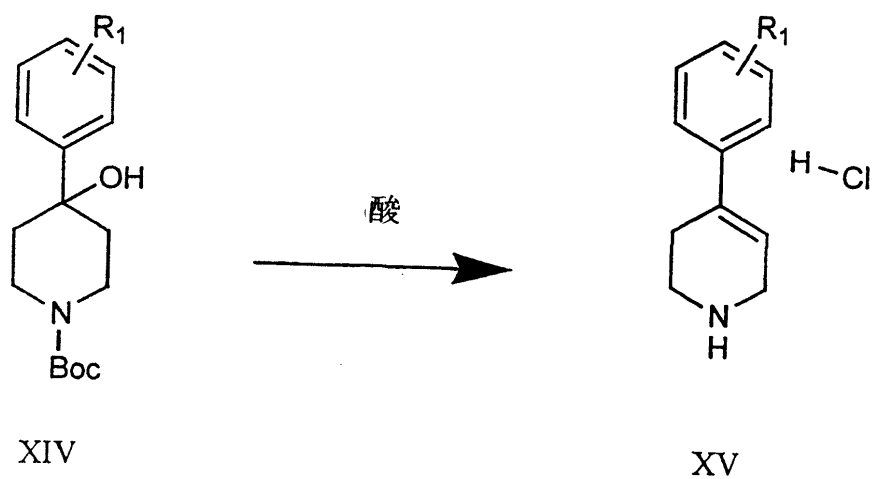
10

【 0 0 3 6 】

化合物XIVから酸、好ましくはHCl、HBr又はHBr / 氷酢酸又はギ酸を用いてt - ブチルオキシカルボニル - 保護基を離脱し、水を除く。化合物XVがHCl - 塩として生じる：

【 0 0 3 7 】

【 化 2 3 】



20

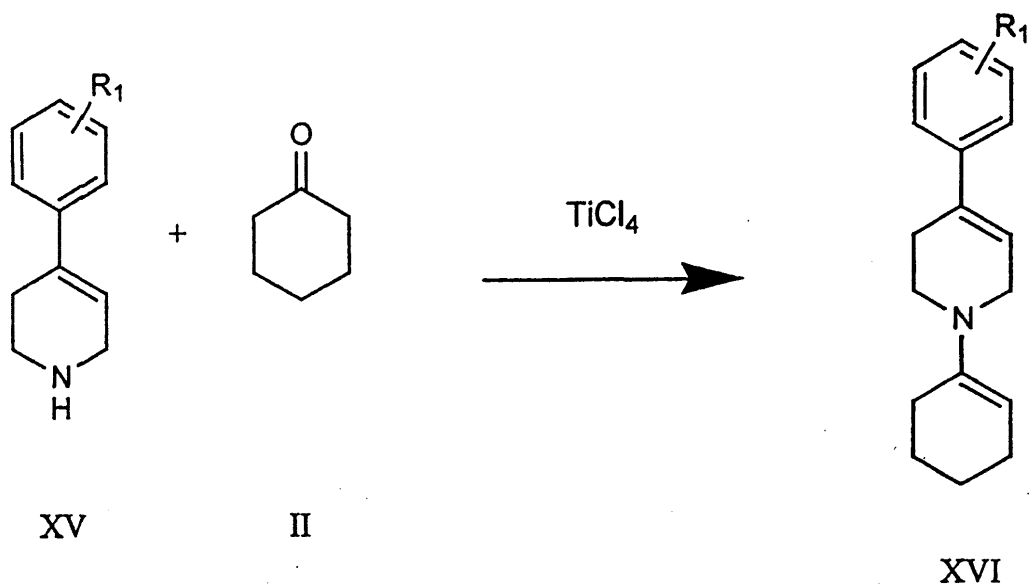
30

【 0 0 3 8 】

化合物XVをさらに塩化チタン(IV)及びシクロヘキサノンIIと反応させて対応するエナミンXVIとする：

【 0 0 3 9 】

【 化 2 4 】



10

【0040】

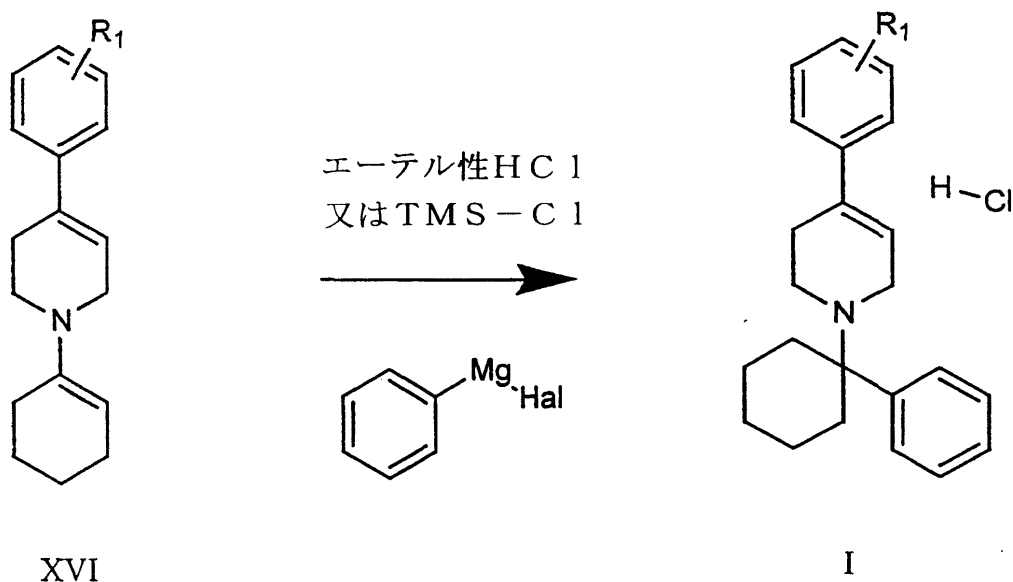
エナミンXVIをトリメチルクロロシラン又はエーテル性HClの存在下にフェニルマグネシウム - ハロゲン化物（好ましくは - クロライド又は - ブロマイド）と反応させる。

20

ついで、一般式Iで表わされる生じる化合物のHCl塩を沈殿させる。

【0041】

【化25】



30

【0042】

一般式Iで表わされる化合物は、生理学的に許容し得る酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸及び（又は）アスパラギン酸を用いて公知の方法でその塩に変えることができる。塩形成は、溶剤、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸アルキルエステル、アセトン及び（又は）2-ブタノン中で行うのが好ましい。さらに塩酸塩の製造にメチルエチルケトン中のトリメチルクロロシランが適当である。

40

【0043】

本発明の一般式Iで表わされる置換された4-フェニル-1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン類は毒物学上有害でなく、したがって

50

適する薬学的有効物質である。

【0044】

したがって本発明のもう一つの対象は、有効物質として少なくとも1種の一般式Iで表わされる置換された4-フェニル-1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン類及び(又は)これと生理学的に許容し得る酸との塩を含有する医薬である。

【0045】

したがって本発明の対象は少なくとも1種の一般式Iで表わされる置換された4-フェニル-1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン類及び(又は)これと生理学的に許容し得る酸との塩を、苦痛、癲癇、及び(又は)統合失調症及び(又は)神経変性疾患、特にアルツハイマー病、ハンチングトン病又はパーキンソン病、及び(又は)脳虚血及び(又は)脳梗塞及び(又は)高められたアミノ酸レベルに起因する精神病及び(又は)脳浮腫及び(又は)中枢神経系供給不足状態(Unterversorgung des zentralen Nervensystem)、特に低酸素症及び無酸素症、及び(又は)AIDS-痴呆症及び(又は)脳脊髄炎及び(又は)ツレット症候群及び(又は)周産期仮死及び(又は)耳鳴りの治療用医薬及び(又は)卒中発作の予防用医薬の製造に使用する方法である。

10

【0046】

適当な薬学的調合物を調製するために、少なくとも1種の一般式Iで表わされる置換された4-フェニル-1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン類と共に、担体材料、増量剤、溶剤、希釈剤、着色剤及び(又は)結合剤を使用する。助剤の選択及びその使用される量は、その医薬が口、経口、皮下、非経口、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、鼻腔内、パッカル、直腸又は局所に、たとえば皮膚の、粘膜の及び眼の感染媒体に投与されねばならないかどうかによって依存する。経口投与に、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、滴剤、液剤及びシロップの形の製剤、非経口、外用及び吸入投与に、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物並びにスプレーの形の製剤が適当である。場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下にデポ剤としての、溶解された形での又は硬膏剤としての一般式Iで表わされる本発明の化合物は、適当な経皮投与剤である。経口又は経皮投与可能な製剤形から、一般式Iで表わされる本発明の化合物を徐々に遊離することもできる。

20

30

【0047】

患者に投与すべき有効物質の量は変化し、患者の体重、年齢及び病歴、並びに投与の種類、症状及び疾患の重さに依存する。通常、一般式Iで表わされる表される4-フェニル-1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン類少なくとも1種を50~500mg/kg投与する。

【0048】

実施例

通則

以下の実施例で本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれによって限定されない。

【0049】

製造された化合物の収量は、最適化されていない。

40

【0050】

すべての融点は未修正である。

【0051】

その他に明記しない限り、沸騰範囲50~70の石油エーテルを使用する。エーテルなる記載はジエチルエーテルを意味する。

【0052】

カラムクロマトグラフィーのための固定相はE. Merck社、Darmstadtのシリカゲル60(0.040~0.063mm)を使用した。

【0053】

50

薄相クロマトグラフィー試験はHPLC - 既製板、シリカゲル60F254 (製造元: E. Merck社、Darmstadt) で実施した。

【0054】

すべてのクロマトグラフィー試験のための溶離剤の混合比は常に容量/容量で示している。

【0055】

Bocはt-ブチルオキシカルボニルを意味する。

【0056】

THFはテトラヒドロフランを意味する。

【0057】

10

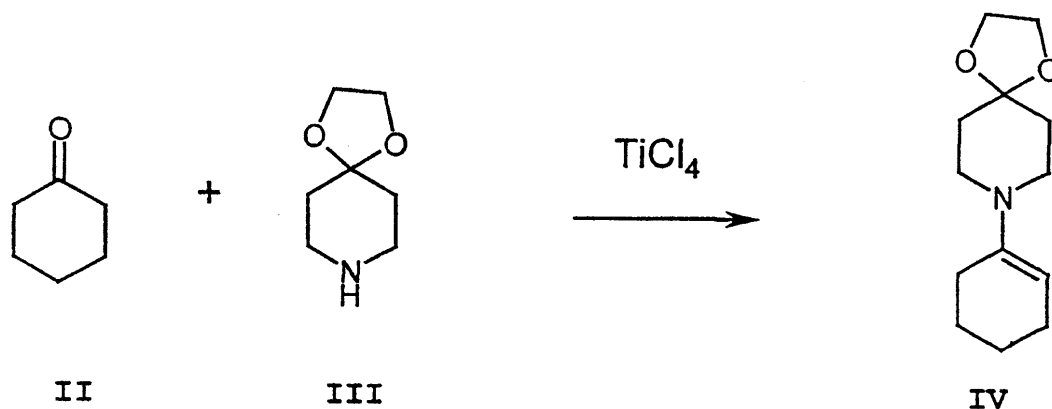
例 1

4 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (1)、

第一段階

【0058】

【化26】



20

【0059】

8 - シクロヘキサ - 1 - エニル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン I V の製造に、シクロヘキサノン 54 ml (0.5 ml) を 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン I I I 200 ml (1.5 モル) と共にジエチルエーテル 0.5 L に溶解させ、30 分攪拌する。ついで n - ヘキサン 0.5 L 中の四塩化チタン 31 ml を 0 で 60 分以内に滴下する。添加終了後、混合物を徐々に 20 に加温し、24 時間後攪拌する。生じた沈殿を吸引濾取し、廃棄する。濾液を蒸発させて、そのまま再度反応させる。収量は 83 g (0.37 モル、71%) である。

30

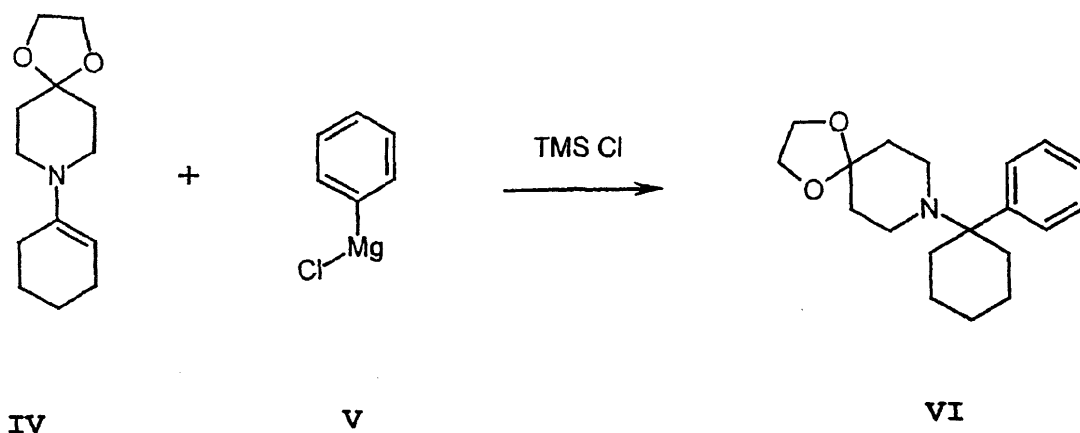
【0060】

第二段階

【0061】

【化27】

40



10

【0062】

8 - シクロヘキサ - 1 - エニル - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン I V 83 g (0 . 37 モル) をフェニルマグネシウムクロライド溶液 V 200 ml (2 モル) と反応させる。これにメチレンクロライド 0 . 75 L 中のトリメチルシラン 52 ml を水 2 ml と共に予め存在させて、エナミン I V を滴下する。ついで氷浴冷却下でグリニャール試薬を添加し、3 時間後攪拌する。塩化アンモニウム溶液 200 ml で加水分解し、水相をエチレンクロライド 0 . 5 L で抽出する。生成物 V I をシリカゲル上でジイソプロピルエーテルを用いてカラムクロマトグラフィ - 精製する。収量は 36 g である (0 . 12 モル、32 %) 。

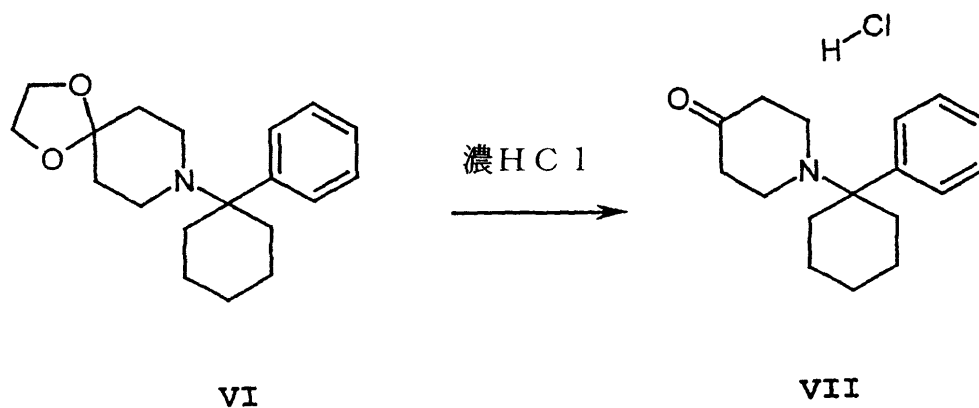
20

【0063】

第三段階

【0064】

【化28】



30

【0065】

アミン V I を次の工程で加水分解し、塩酸塩 V I I として沈殿させる。そのために、V I 36 g (0 . 12 モル) に濃 HCl 250 ml を 20 で添加し、12 時間攪拌する。アンモニアアルカリ性溶液でアルカリ性にし、ジエチルエーテルで抽出する。遊離塩基をトリメチルクロロシランで塩酸塩として沈殿させる。収量は 21 g である (0 . 072 モル、60 %) 。

40

【0066】

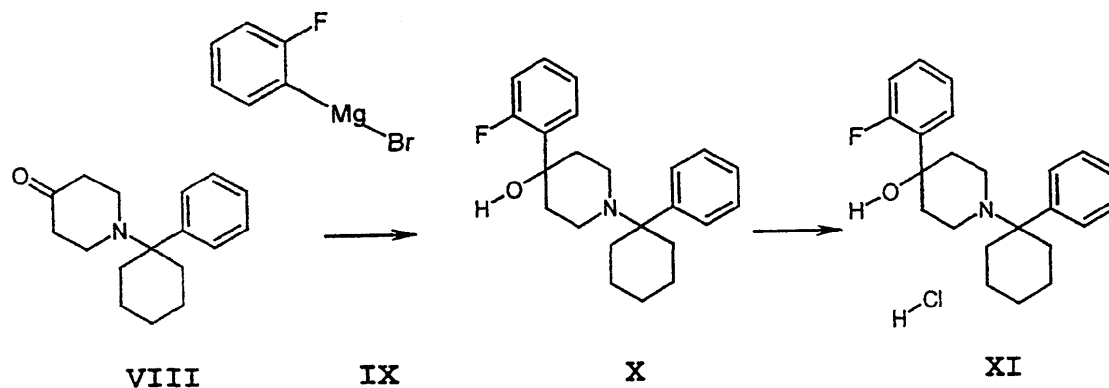
第四段階

塩酸塩 V I I を遊離塩基 V I I I の形で遊離した後、2 - フルオロマグネシウムブロマイド I X と反応させて、X とし、塩酸塩として沈殿後 X I となす。

【0067】

50

【化 2 9】



10

【 0 0 6 8 】

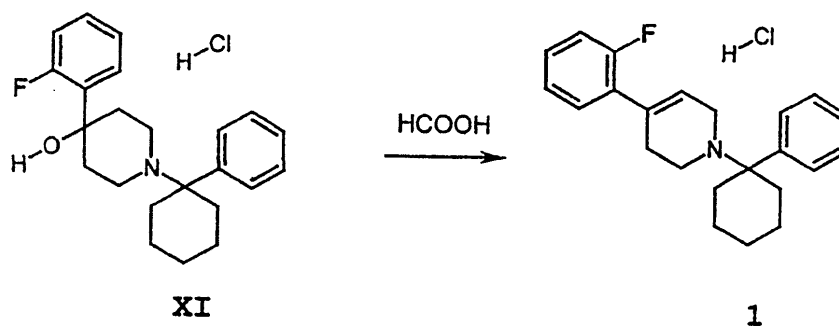
第五段階

塩酸塩 X I を溶剤及び試薬としてのギ酸中で 5 0 で 2 4 時間加熱する。ついでギ酸を減圧で除去し、残留物をエーテル中で攪拌する。アルカリ性の形でエーテルを用いて抽出し、塩酸塩として H C l / エーテルを用いてアセトン中に沈殿させた後、1 が無色の固体として得られる。

【 0 0 6 9 】

【化 3 0】

20



30

【 0 0 7 0 】

全体で 1 7 5 m g が生じる。化合物 1 の融点は 1 8 6 である。

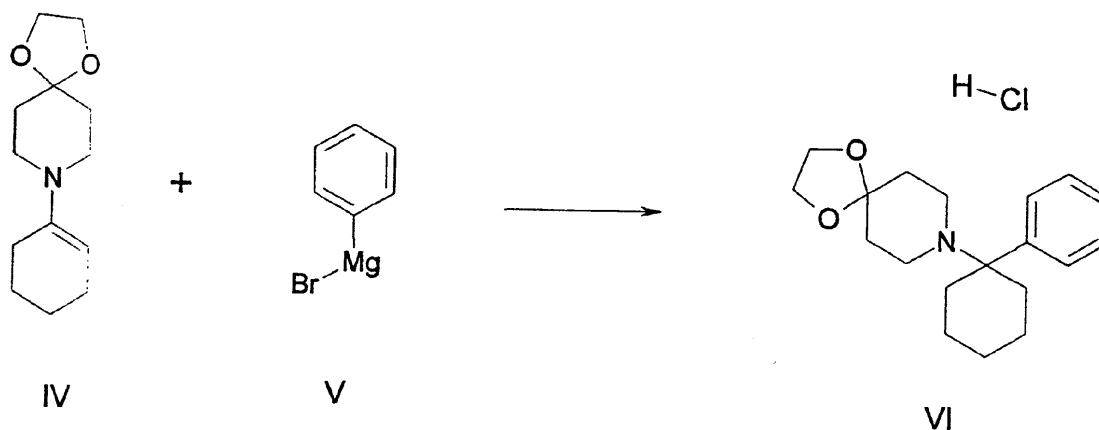
【 0 0 7 1 】

例 1 a

化合物 1 の製造は例 1 と同様に行われる。但し第二段階は下記のように変更される：

【 0 0 7 2 】

【化 3 1】



40

【 0 0 7 3 】

50

8 - シクロヘキサ - 1 - エニル - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン I V 86 . 3 g (0 . 386 モル) をジクロロメタン中に予め存在させ、 - 10 ~ - 15 に冷却する。この溶液に 20 % エーテル性 HCl 100 ml を滴下する (pH 1) 。この溶液を 5 時間フェニルマグネシウムブロミドの市販溶液 580 ml (THF 中に 1 M 、 0 . 58 モルに相当) に滴下する。室温で一晩攪拌する。ついで塩化アンモニウム溶液約 200 ml で加水分解し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で蒸発乾固する。塩酸塩の沈殿のために、粗塩基をジエチルエーテル約 1 L に溶解させ、0 でエーテル性 HCl 60 ml (pH 2 - 3) を添加する。収量を 99 . 6 g (76 %) である。

【 0074 】

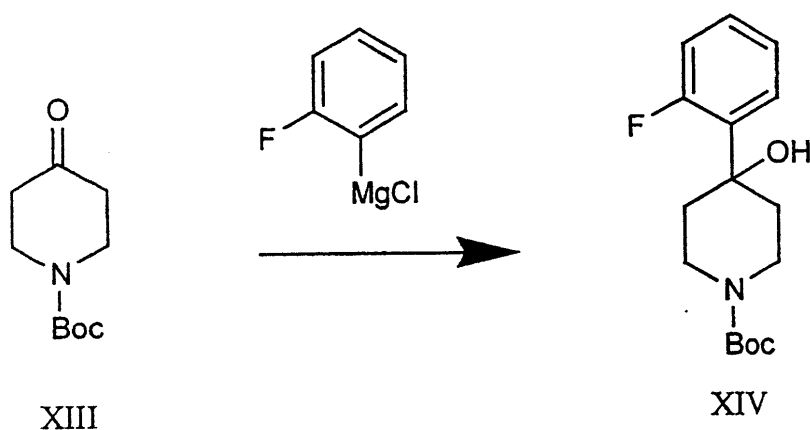
10

例 1 b

第二の本発明方法にしたがって、化合物 1 の製造を次のように行う：

【 0075 】

【 化 32 】



20

【 0076 】

イソプロピルマグネシウムクロライドの市販溶液 27 . 6 ml (THF 中で 2 M) に 0 で THF 25 ml 中に 2 - フルオライドベンゼン 11 . 14 g を有する溶液を滴下する。15 分後、THF 25 ml 中に Boc - ピペリドン X I I I 10 g (50 . 2 mmol) を有する溶液を添加する。溶液を一晩室温で攪拌する。ついで塩化アンモニウム溶液約 200 ml で加水分解し、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で蒸発乾固する。粗収量は 15 . 8 g (定量的に) である。化合物 X I V をそのままさらに反応させ、すなわち HCl と 1 回、並びに HBr と 1 回反応させる。

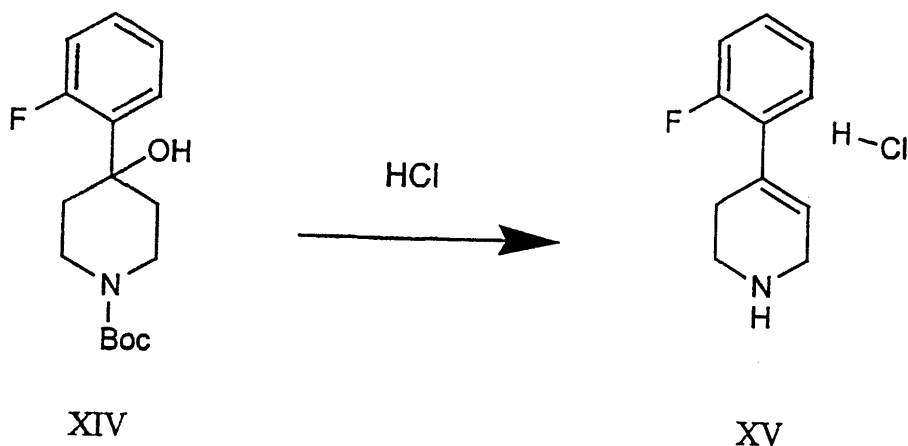
30

【 0077 】

第二段階

【 0078 】

【 化 33 】



10

【0079】

化合物XIV 14.2 g (48.08 mmol) を32% HCl に溶解させ、室温で一晩攪拌する。ジエチルエーテルを用いて先ず酸性の水相を、ついでアモニアでアルカリ性に調整された水相を抽出する。有機相を硫酸ナトリウムを解して乾燥させ、溶剤を減圧で蒸留する。粗生成物をアセトン - ジエチルエーテル - 混合物に溶解させ、塩酸塩XVをエーテル性HCl溶液で沈殿させる。

【0080】

反応の収量は3.0 g (29%) である。

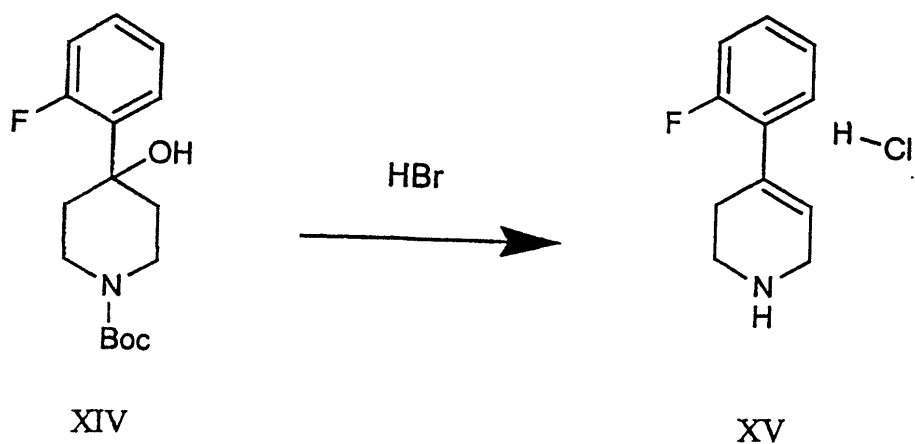
20

【0081】

第三工程

【0082】

【化34】



30

【0083】

化合物XIV 10.6 g (35.89 mmol) を32% 臭化水素酸約100 ml 中に懸濁し、一晩室温で攪拌する。減圧で蒸発させた後、先ずジエチルエーテルに対して酸性で、ついでアルカリ性で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムを解して乾燥させ、溶剤を減圧で蒸留する。粗生成物をアセトン - ジエチルエーテル - 混合物に溶解させ、塩酸塩XVをエーテル性HCl溶液で沈殿させる。反応の収量は3.9 g (51%) である。

40

【0084】

塩酸塩XVの次の反応は、上記この方法について記載したように行われる。

【0085】

例2

4 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (2)

50

化合物 2 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 3 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 0 8 6 】

その際、化合物 2 1 4 2 m g が得られる。分解点は 1 6 5 である。

【 0 0 8 7 】

例 3

4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (3)

化合物 3 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 4 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 0 8 8 】

その際、化合物 3 3 0 0 m g が得られる。分解点は 1 7 0 である。

【 0 0 8 9 】

例 4

4 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (4)

化合物 4 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 2 - メトキシフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 0 9 0 】

その際、化合物 4 1 6 8 m g が得られる。融点は 2 4 2 である。

【 0 0 9 1 】

例 5

4 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (5)

化合物 5 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 3 - メトキシフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 0 9 2 】

その際、化合物 5 2 0 2 m g が得られる。融点は 2 1 4 である。

【 0 0 9 3 】

例 6

4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (6)

化合物 6 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 4 - メトキシフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 0 9 4 】

その際、化合物 6 1 6 8 m g が得られる。融点は 1 5 2 である。

【 0 0 9 5 】

例 7

4 - (2 - メチル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (7)

化合物 7 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 2 - メチルフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 0 9 6 】

その際、化合物 7 1 6 0 m g が得られる。融点は 1 9 9 である。

【 0 0 9 7 】

例 8

4 - (3 - メチル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (8)

化合物 8 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 3 - メチルフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 8 】

その際、化合物 8 1 9 7 m g が得られる。融点は 1 9 2 である。

【 0 0 9 9 】

例 9

4 - (4 - メチル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (9)

化合物 9 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 4 - メチルフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 1 0 0 】

その際、化合物 9 1 9 4 m g が得られる。融点は 1 6 9 である。

10

【 0 1 0 1 】

例 1 0

4 - (2 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (1 0)

化合物 1 0 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 2 - メチルスルフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 1 0 2 】

その際、化合物 1 0 9 4 m g が得られる。融点は 2 0 6 である。

【 0 1 0 3 】

例 1 1

4 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 塩酸塩 (1 1)

化合物 1 1 の製造を化合物 1 と同様に行う。第四段階で 2 - クロロフェニルマグネシウムブロマイドを 2 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの代わりに使用する。

【 0 1 0 4 】

その際、化合物 1 1 1 1 3 m g が得られる。融点は 9 8 である。

【 0 1 0 5 】

比較例 1

国際特許出願 (W O) 第 0 0 / 0 6 5 4 5 号明細書 (第 4 1 頁参照) からの $R^{11} = H$ 及び $CH(Z^1)(Z^2) =$ ベンズヒドリルを有する化合物 (表 6) を合成した。

30

【 0 1 0 6 】

比較例 2

国際特許出願 (W O) 第 0 0 / 0 6 5 4 5 号明細書 (第 1 5 頁参照) からの化合物 (例 1) を合成した。

【 0 1 0 7 】

薬理試験

マウスのライジング (身もだえ) テスト (W r i t h i n g t e s t)

本発明の化合物の抗侵害受容有効性をマウスでのフェニルキノン - 誘発されたライジングテスト (これは I . C . H e n d e r s h o t 及び J . F o r s a i t h 、 J . P h a r m a c o l . E x p . T h e r . 、 V o l . 1 2 5 , 2 3 7 - 2 4 0 (1 9 5 9) に従って変えられている) で行う。これに体重 2 5 ~ 3 0 g を有する雄性 N M R I - マウスを使用する。1つの物質投薬量につきそれぞれマウス 1 0 匹のグループに、マウス 1 匹につき試験物質 0 . 3 m l の静脈内投与 1 0 分後に 0 . 0 2 % フェニルキノン - 水溶液 (フェニルベンゾキノン、シグマ社、ダイセンホーフエン ; 5 % エタノールの添加下に溶液を製造し、4 5 で水浴中で保存する) を腹腔内投与して保つ。ついで動物を個々に観察かご中に入れる。押しボタン計数器を用いてフェニルキノン投与 5 ~ 2 0 分後、苦痛誘発された伸展運動 (いわゆる身もだえ - 反応 = 後足の伸展と共に体をまっすぐ伸ばす) を数える。コントロールとしてフェニルキノン含有生理食塩溶液しか投与されない動物を並行してテストする。

40

【 0 1 0 8 】

50

大多数の物質を 10 mg / kg の標準投与でテストする。物質によるライジング反応の百分率阻害 (% 阻害) を次の式から算出する。

【 0 1 0 9 】

【 外 1 】

$$\% \text{阻害} = 100 - \left[\frac{\text{処置された動物のライジング反応}}{\text{ライジング反応コントロール}} \times 100 \right]$$

10

【 0 1 1 0 】

すべてのテストされた本発明の化合物は中程度に強い～強い鎮痛作用を示す。

【 0 1 1 1 】

選ばれたライジングテストの結果を表 1 にまとめて示す。

【 0 1 1 2 】

表 1 : マウスのライジングテストでの鎮痛テスト

例番号 ライジング反応の阻害 %

(10 mg / kg 静脈内)

20

1 7 2

2 9 8

3 1 0 0

分子生物学的試験

μ - オピオイドレセプター - 結合試験

a) ラットにおける μ - オピオイドレセプターに対する親和性の測定

μ - オピオイドレセプターに対する式 I で表わされる本発明の化合物の親和性の測定のための試験を脳膜ホモジネート (雄性ウスターラットの脳、脳橋及び延髄不含ラット脳のホモジネート) で実施する。

【 0 1 1 3 】

30

これにその都度調製されたラット脳を氷冷下でトリス - HCl (pH 7 . 4) 50 mmol / l 中で均質化し、10 分間、5 . 000 g 及び 4 で遠心分離する。上澄みをデカンテーションし、廃棄した後、トリス - HCl (pH 7 . 4) 50 mmol / l 中に膜沈降物を新たに取り、ついで均質化して、そのホモジネートを 20 分間、20 . 000 g 及び 4 で遠心分離する。この洗浄工程をもう一度繰り返す。その後上澄みをデカンテーションし、膜沈降物を冷たいトリス - HCl 50 mmol / l、20 % グリセロール (w / v)、0 . 01 % バシトシン (w / v) (pH 7 . 4) 中で均質化し、アリコートの形で試験に使用するまで凍結乾燥する。レセプター結合試験のために、アリコートを解凍し、1 : 10 に結合テスト緩衝液で希釈する。結合テストで緩衝液としてトリス - HCl 50 mmol / l、MgCl 5 mmol / l (pH 7 . 4)、並びに放射性リガンドとしてトリチウム化されたナロキソン 1 nmol / l を使用する。その結果を表 2 に示す。

40

【 0 1 1 4 】

b) ヒト μ - オピオイドレセプターに対する親和性の測定

ヒト μ - オピオイドレセプターに対するレセプター親和性を均質混合物中でマイクロタイタープレートで測定する。さらに試験すべき物質の一連の希釈物を CHO - K1 - 細胞 [これはヒト μ - オピオイドレセプターを発現する (RB - HOM - レセプター膜 - 調製物、NEN 社、Zaventem、ベルギー)] のレセプター膜調製物 (15 - 40 μg 蛋白質 / 250 μL インキュベーション混合物) と共に放射性リガンド [H³] - ジブレンルフィン 1 nmol / l (NET 1121, NEN 社、Zaventem、ベルギー) 並びに WGA - SPA - ビーズ 1 mg (FA . Amersham / Pharmacia ,

50

フライブルグ、ドイツの Wheat germ agglutinin SPA Beads) の存在下で全容量 250 μ L で 90 分間、室温でインキュベートする。インキュベーション緩衝液として 0.05% ナトリウムアジドで及び 0.06% ウシ血清アルブミンが補給された トリス - HCl 50 mmol/l を使用する。非特異性結合の測定にナロキソン 25 μ mol/l を追加する。90 分のインキュベーション時間の終了後、マイクロタイタープレートで 20 分間 1000 g で遠心分離し、放射能を β - カウンター (Microbeta - Trilux, PerkinElmer Wallac 社, フライブルグ、ドイツ) で測定する。試験物質の種々の濃度によって ヒト μ - オピオイドレセプターへのその結合から放射性リガンドの百分率変位から出発して IC₅₀ - 阻害濃度を算出する。この濃度は放射性リガンドの 50% 変位を生じさせる。Cheng - Prusoff 10
- 式で換算して、Ki - 値を試験物質に対して得る。

【0115】

その結果を表 3 中に示す。

【0116】

NMDA レセプター結合試験

一般式 I で表わされるそれぞれの化合物の NMDA アンタゴニスト作用の測定試験を脳膜ホモジネート (雄性ウスターラット (Charles River, Sulzfeld, ドイツ) の小脳、脳橋及び延髄不含ラット脳のホモジネート) で実施する。

【0117】

さらに新たに調製されたラット脳を小脳、脳橋及び延髄の除去後、トリス - HCl 50 20
mmol/l (pH 7.7) 中でポリトロン - ホモジナイザー (Model 1 PT 3000, Kinematika AG, Littau, スイス) で 1 分あたり 6000 回転 (UPM) で 1 分間冷却下に崩壊させ、ついで 15 分間 4 及び 6000 g で遠心分離する。上澄みをデカンテーションし、廃棄し、膜ペレットを トリス - HCl 50 mmol/l (pH 7.7) 中に新たに取り、ホモジナイザーによって 1 分間 2000 UPM で崩壊させた後、新たに 15 分間 4 で 6000 g で遠心分離する。上澄みを再度捨て、膜ペレットを トリス - HCl 50 mmol/l (pH 7.7) 中で均質化し (1 分間 2000 UPM)、アリコートに分けて -70 で凍結乾燥する。

【0118】

レセプター結合テストのために、その都度アリコートを解凍し、ついで 15 分間 4 及び 30
6000 g で遠心分離する。上澄みをデカンテーションし、廃棄し、結合テスト用膜ペレットを結合テスト - 緩衝液で取り、均質化する (1 分間 2000 UPM)。結合テスト - 緩衝液として、グリシン 30 μ mol/l 及びグルタミン酸 100 μ mol/l が補充された トリス - HCl 5 mmol/l (pH 7.7) を使用する。

【0119】

放射性標識されたりガンドとして、(³H) - (+) - MK801 ((5R, 10S) - (+) - 5 - メチル - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ (a, d) シクロヘプテン - 5, 10 - イミン (NET - 972, NEN, ケルン、ドイツ) を添加する。非特異結合の割合を放射性標識されていない (+) - MK801 (RBI / Sigma, ダイセンホーフェン、ドイツ) 10 μ mol/l の存在下に測定する。別の混合物中で、一般式 40
I で表わされる化合物のそれぞれを一連の濃度で添加し、放射性リガンドの変位 (verdraengung) を NMDA - レセプターへのその特異結合から検出する。すべての混合物に 3 回測定 (Dreifachbestimmungen) を行う。混合物をそれぞれ 40 分間 25 で水浴中でインキュベートし、ついで脳膜ホモジネートに結合した放射性リガンドの測定のために、ガラスファイバーフィルター (GF/B) (Type Whatman GF/B, Hassel, ミュンヘン、ドイツ) による濾過によって得る。ガラスファイバーフィルタープレートによって保持された放射能をシンチレーター (シンチレーター "Ready Protein", Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, ドイツ) の添加後 β - カウンター (Packard TRI - CARB Liquid Scintillation Analyzer 2000CA 50

, P a c k e r d I n s t r u m e n t , M e r i d e n , C T 0 6 4 5 0 , 米 国) 中 で 測 定 す る。

【 0 1 2 0 】

一般式 I で表わされる化合物それぞれの各 $10 \mu\text{mol/l}$ の存在下でリガンド (^3H) - (+) - M K 8 0 1 の特異結合の 3 回分混合物から生じた百分率阻害は、イオン誘起型 N M D A - レセプターの (+) - M K 8 0 1 結合部位へのこれらの化合物の親和性に関する尺度として使用する。

【 0 1 2 1 】

一般式 I で表わされるこれらの化合物の一連の濃度の混合物から、 IC_{50} - 値 (その特異結合から放射性リガンドの 50 % 変位を有する置換された化合物の濃度) を非線状回帰を用いて質量作用の法則にしたがって算出する。この IC_{50} 値から Cheng - P r u s o f f - 方程式 (Y . C h e n g , W . H . P r u s o f f , 1 9 7 3 , B i o c h e m . P h a r m a c o l . , 2 2 , p . 3 0 9 9 - 3 1 0 8) にしたがって K_i 値を算出する。

10

【 0 1 2 2 】

その結果を表 2 及び 3 に示す。

表 2 : 分子生物学的試験

【 0 1 2 3 】

【 表 1 】

20

下記例の 化合物	ナロキソン K_i (μM)	MK801 K_i (μM)
1	0,24	0,6
2	0,2	3,9
3	0,06	1,7
4	50%	5,2
5	0,8	1,6
6	20%	11,1
7		5,3
8	0,4	1,4
9	0,3	4,5
11		2,8

30

40

【 0 1 2 4 】

本発明の化合物は、国際特許出願 (W O) 第 0 0 / 0 6 5 4 5 号明細書による化合物に比

50

べて、 μ -アンタゴニスト作用とNMDA-アンタゴニスト作用の極めて調和のとれた関係（基本的にファクター10より大きくない対応する K_i 値間の偏差）を示し、したがって神経障害性苦痛及び上記疾患の治療に特に最適である。

【0125】

表3：分子生物学的試験

例の化合物	MK801結合 K_i (μM)	ヒト- μ -OR-結合 K_i (μM)
例1	0.57	0.21
比較例1	63.3	1.27
比較例2	8.7	0.38

10

特に例1による化合物に関して生体内有効性を検出することができる。

【0126】

ラットのwind-up（wind-up）現象の阻害

NMDA-アンタゴニストは繰り返しの電気刺激で誘発されうる高められた背骨ニューロンの放電率を阻害する。この現象はいわゆるwind-up（wind-up）現象として示されている（Chiz, B.A., 及びHeadley, P.M. (1994) Thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced facilitation of spinal neurotransmission: a role for NMDA receptors. Neuropharmacology, vol. 33, 115-121.）。

20

【0127】

例1の化合物を上記文献に記載された方法にしたがって21.5 mg/kg 静脈内の薬用量で試験する。これはラットでwind-up現象を阻害し（70%阻害）、そして物質の中枢に有効なNMDA-拮抗作用で予期されうる生体内作用を示す。これに反して比較例1の化合物は同一の薬用量でwind-up現象に何ら影響を示さない。

【0128】

本発明の化合物は国際特許出願（WO）第00/06545号明細書の一般式に含まれるが、そこには何ら具体的に挙げられておらず、好ましい化合物にも含まれていない。これらはすでに開示された化合物に比べてその性質の点で明らかにこれらの点で優れている。

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/20481 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 211/00** 52080 Aachen (DE). HENN, Gisela [DE/DE]; Weiherhoff 9, 52152 Simmerath (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10224
- (22) Internationales Anmeldedatum: 5. September 2001 (05.09.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 44 649.3 8. September 2000 (08.09.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHIZH, Boris [RU/DE]; Melanieweg 23, 52072 Aachen (DE). SATT-LEGGER, Michael [DE/DE]; Orchideenweg 27, 53123 Bonn (DE). HINZE, Claudia [DE/DE]; Trichelstrasse 2, 52066 Aachen (DE). SUNDERMANN, Bernd [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). KER-WER-THOMAS, Angelika [DE/DE]; Stapperstrasse 44,
- Veröffentlicht: — ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/20481 A2

(54) Title: SUBSTITUTED 4-PHENYL-1-(1-PHENYL-CYCLOHEXYL)-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 4-PHENYL-1-(1-PHENYL-CYCLOHEXYL)-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE

(57) Abstract: The invention relates to substituted 4-phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine, a method for the production thereof, pharmaceuticals containing said compounds, and the use of the same for producing pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte 4-Phenyl-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

Substituierte 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Die Erfindung betrifft substituierte 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik oder der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind. So sind beispielsweise aus J. Med. Chem. 1981, 24, 469-499 und Arzneim.-Forsch./Drug Res. 44(II), Nr.10(1994), 1141-1144 Phencyclidin-Derivate mit analgetischer Wirkung bekannt.

In WO 00/06545 sind Verbindungen beschrieben, die eine hohe Affinität zum Nociceptin-Rezeptor ORL-1 aufweisen und sich ebenfalls zur Schmerzbekämpfung eignen.

Klassische Opiode, wie z.B. das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter

BESTÄTIGUNGSKOPIE

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

2

anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie eine Toleranzentwicklung auf. Sie sind außerdem bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, wie sie insbesondere bei Tumorpatienten häufig auftreten, weniger wirksam.

Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol - nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opiode bekannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993).

Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. Von besonderer Bedeutung ist der NMDA-Ionenkanal, über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen abläuft. Durch diesen Ionenkanal wird der Austausch von Calciumionen zwischen einer neuronalen Zelle und ihrer Umgebung gesteuert. Die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einstrom von Calciumionen in das Zellinnere konnte mittels patch-clamp-Technik nachgewiesen werden.

Im nichtaktivierten Zustand sind die NMDA-Ionenkanäle jeweils durch einzelne Magnesiumionen verschlossen, die sich im Inneren des Kanals befinden und diesen aufgrund ihrer Größe nicht passieren können. Im aktivierten Zustand können die kleineren Calcium- und Natriumionen den Kanal passieren. Die (+)-MK801-Bindungsstelle des NMDA-Ionenkanals (ionotroper NMDA-Rezeptor) befindet sich ebenfalls im Inneren dieses Membranproteins. Substanzen mit NMDA-antagonistischer Wirkung, wie Phencyclidin (PCP), Ketamin oder MK801, besetzen diese Bindungsstelle (sogenannte „Channelblocker“) und verschließen daher den betreffenden NMDA-Ionenkanal.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

3

NMDA-Ionenkanäle spielen in vielen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine wichtige Rolle, wie z.B. bei der Epilepsie, der Schizophrenie, neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere bei Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien und Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere bei Hypoxien und Anoxien, der AIDS-Demenz, der Encephalomyelitis, dem Tourette-Syndrom, der perinatalen Asphyxie und bei Tinnitus.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zu der Behandlung von starken Schmerzen, insbesondere zu der Behandlung von chronischen und neuropathischen Schmerzen, eignen. Sie sollten dabei sowohl μ -agonistische als auch NMDA-antagonistische Wirkung zeigen. Darüber hinaus sollten diese Wirkstoffe möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression, Obstipation aufweisen.

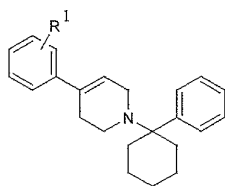
Erfindungsgemäß wird dies durch substituierte 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine der allgemeinen Formel I erreicht, wobei diese Verbindungen eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine der allgemeinen Formel I,

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

4



I

- 5 worin R¹ C₁-C₅-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Halogen
(außer 4-Cl), O-C₁-C₅-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt),
S-C₁-C₅-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) bedeutet,
und/oder deren Salze von physiologisch verträglichen
Säuren.
- 10 In bevorzugten Verbindungen bedeutet R¹ Methyl, Chlor
(ausgenommen in 4-Position), Fluor, Methoxy oder
Methylsulfonyl.
- 15 Besonders bevorzugt sind folgende substituierte 4-Phenyl-
1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine:
- 4-(2-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (1)
- 20 4-(3-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (2)
- 25 4-(4-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (3)
- 30 4-(2-Methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (4)

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

5

4-(3-Methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (5)

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (6)

10 4-(2-Methyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (7)

15 4-(3-Methyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (8)

20 4-(4-Methyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid (9)

25 4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende
Hydrochlorid (10)

30 4-(2-Chlor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid
(11).

35 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren
zur Herstellung von substituierten 4-Phenyl-1-(1-phenyl-
cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinen der allgemeinen
Formel I, die mit R¹ unterschiedlich substituiert sein
können.

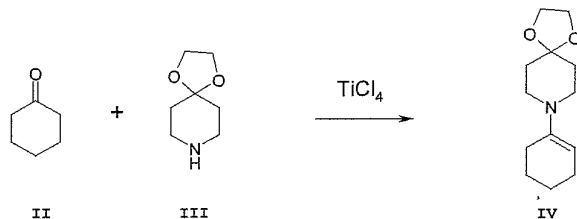
WO 02/20481

PCT/EP01/10224

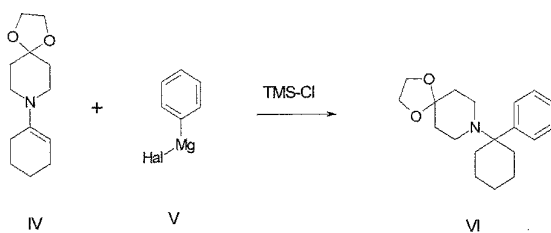
6

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in folgenden Schritten:

- 5 Aus Cyclohexanon **II** und 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decan **III** wird das Enamin **IV** gebildet.



- 10 Das Enamin **IV** wird direkt weiter mit einem Phenylmagnesium-halogenid **V** zum Amin **VI** umgesetzt:

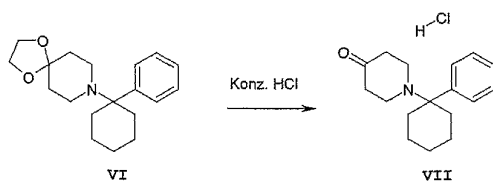


- 15 Das Amin **VI** wird in einem weiteren Schritt hydrolysiert und **VII** als Hydrochlorid gefällt.

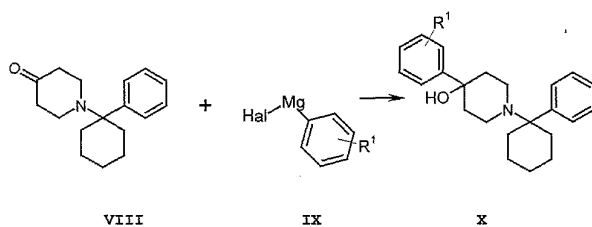
WO 02/20481

PCT/EP01/10224

7



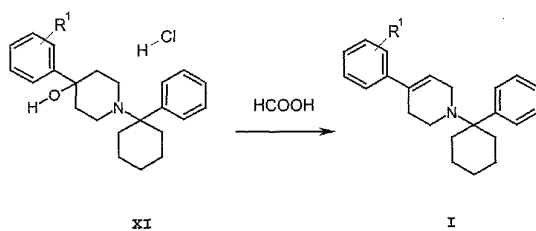
- 5 Nach der Freisetzung des Hydrochlorids **VII** in die freie Base **VIII** erfolgt die Umsetzung mit einem Grignardreagenz **IX** zu den Verbindungen **X**.



10

- Nach Fällung der Verbindungen **X** als Hydrochloride **XI** lassen sich diese weiter mit Ameisensäure zu den erfindungsgemäßen Verbindungen **I** umsetzen.

15



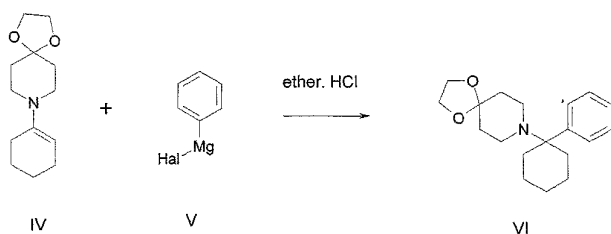
WO 02/20481

PCT/EP01/10224

8

- Nach einer besonders bevorzugten Variante des vorstehenden Verfahrens wird im Schritt 2, der Grignard-Reaktion, das Enamin **IV** direkt in Gegenwart von etherischer HCl weiter mit Phenylmagnesium-halogenid **V**, wobei dieses vorgelegt wird, zum Amin **VI** umgesetzt, das auf diesem Weg mit einer höheren und besser reproduzierbaren Ausbeute erhältlich ist als nach dem oben beschriebenen Verfahren.

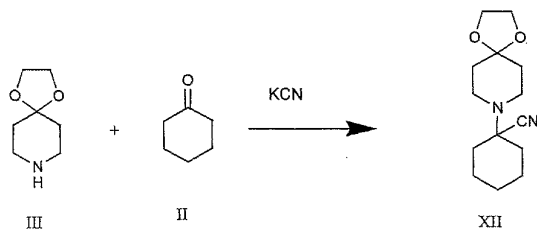
10



Eine weitere bevorzugte Verfahrensvariante wird wie folgt durchgeführt:

- Aus Cyclohexanon **II** und 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decane **III** wird in Gegenwart von Kaliumcyanid und Salzsäure das Aminonitril **XII** gebildet.

20

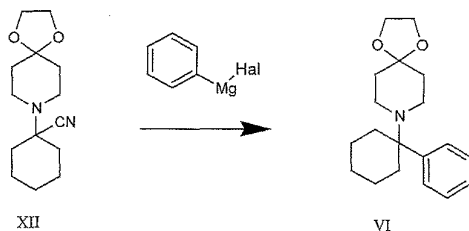


WO 02/20481

PCT/EP01/10224

9

Die Verbindung **XII** wird mit Phenyl-Grignard-Reagenzien zum Amin **VI** umgesetzt.



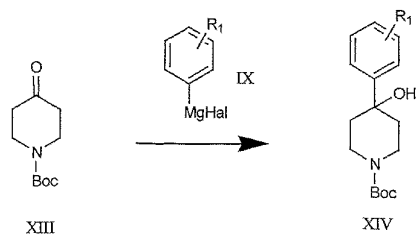
5

Die nachfolgenden Schritte entsprechen denen der vorigen Wege.

10

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein weiteres Verfahren zur Herstellung der substituierten 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6,-tetrahydropyridinen der allgemeinen Formel **I**, die mit R^1 unterschiedlich substituiert sein können, wobei zunächst aus *N*-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidon **XIII** und Grignard-Reagenz **IX** die Verbindung **XIV** gebildet wird:

15



20

WO 02/20481

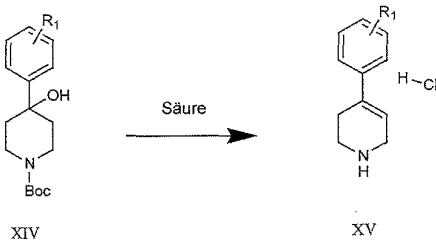
PCT/EP01/10224

3

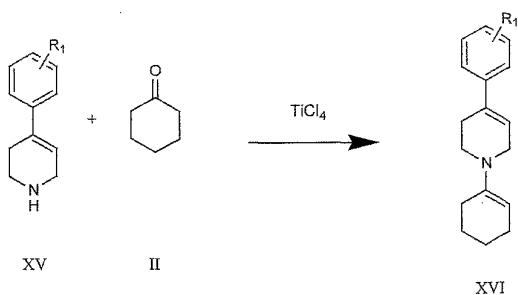
10

Aus der Verbindung **XIV** wird mit einer Säure, vorzugsweise HCl, HBr, oder HBr/Eisessig oder Ameisensäure, die tert.-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe abgespalten und Wasser eliminiert. Dabei entsteht Verbindung **XV** als HCl-Salz:

5



10 Verbindung **XV** wird mit Titan(IV)chlorid und Cyclohexanon **II** zu dem entsprechenden Enamin **XVI** umgesetzt:



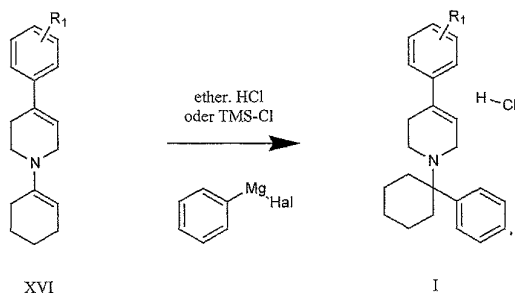
15 Das Enamin **XVI** wird in Gegenwart von Trimethylchlorsilan oder etherischer HCl mit Phenylmagnesium-halogenid (vorzugsweise -chlorid oder -bromid) umgesetzt.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

11

Anschließend wird das HCl-Salz der entstandenen Verbindung der allgemeinen Formel I gefällt.



5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise

10 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannter Weise in ihre Salze

15 überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in

20 Methylethylketon.

Die erfindungsgemäßen substituierten 4-Phenyl-1-(1-phenylcyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine der allgemeinen

Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher

25 geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

12

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6,-tetrahydropyridin der allgemeinen Formel I und/oder deren Salze von physiologisch verträglichen Säuren enthalten

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6,-tetrahydropyridin der allgemeinen Formel I und/oder deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen, Epilepsie, und/oder Schizophrenie und/oder neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, Morbus Huntington oder Morbus Parkinson, und/oder cerebralen Ischämien und/oder cerebralen Infarkten und/oder Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel und/oder Hirnödemen und/oder Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, insbesondere Hypoxie und/oder Anoxie, und/oder AIDS-Demenz und/oder Encephalomyelitis und/oder Tourette-Syndrom und/oder perinataler Asphyxie und/oder Tinnitus und/oder zur Prophylaxe von Schlaganfällen.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6,-tetrahydropyridin der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe, sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

13

- von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.
- 5 Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare
- 10 Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.
- Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge
- 15 variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 50 bis 500 mg/kg wenigstens eines 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6,-tetrahydropyridins der allgemeinen Formel I
- 20 appliziert.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

14

Beispiele**Allgemeine Bemerkungen**

5 Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der
Erfindung, schränken aber den allgemeinen
Erfindungsgedanken nicht ein.

10 Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht
optimiert.

Alle Schmelztemperaturen sind unkorrigiert.

15 Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem
Siedebereich von 50 bis 70 °C, benutzt. Die Angabe Ether
bedeutet Diethylether.

20 Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde
Kieselgel 60 (0,040 bis 0,063 mm) der Firma E. Merck,
Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnenschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden
mit HPLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E.
Merck, Darmstadt, durchgeführt.

25 Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle
chromatographischen Untersuchungen sind stets in
Volumen/Volumen angegeben.

30 Boc bedeutet *tert.*Butyloxycarbonyl.

THF bedeutet Tetrahydrofuran.

35

WO 02/20481

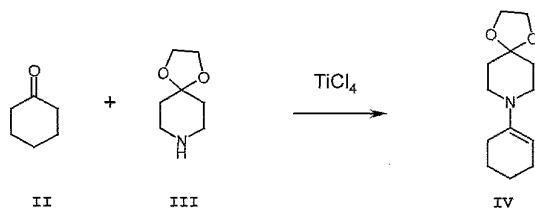
PCT/EP01/10224

15

Beispiel 1

4-(2-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**1**)

5

1. Stufe

10

Zur Darstellung von 8-Cyclohex-1-enyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan **IV** wurden 54 ml (0,5 mol) Cyclohexanon mit 200 ml (1,5 mol) 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decane **III** in 0,5 l Diethylether gelöst und eine halbe Stunde gerührt. Dann wurden 31 ml Titantetrachlorid in 0,5 l n-Hexan bei 0°C innerhalb von 60 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz langsam auf 20 °C erwärmt und 24 h nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde eingeengt und direkt weiter umgesetzt. Die Ausbeute betrug 83 g (0,37 mol, 71 %).

20

25

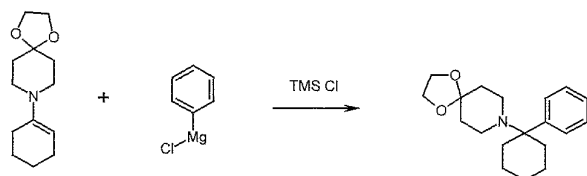
30

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

16

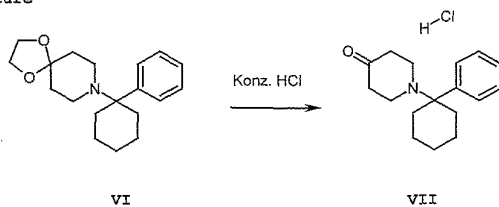
2. Stufe



5 **IV** **V** **VI**

83 g (0,37 mol) 8-Cyclohex-1-enyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan **IV** wurden mit 200 ml (2 mol) Phenyl-
 10 magnesiumchloridlösung **V** umgesetzt. Dazu wurden 52 ml
 Trimethylchlorosilan in 0,75 l Methylenchlorid mit 2 ml
 Wasser vorgelegt und das Enamin **IV** zugetropft. Dann wurde
 unter Eisbadkühlung das Grignardreagenz zugegeben und 3 h
 nachgerührt. Es wurde mit 200 ml Ammoniumchloridlösung
 15 hydrolisiert und die wässrige Phase mit 0,5 l
 Methylenchlorid extrahiert. Das Produkt **VI** wurde
 säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Diisopropylether
 gereinigt. Die Ausbeute betrug 36 g (0,12 mol, 32 %).

20 3. Stufe



25 Das Amin **VI** wurde in einem weiteren Schritt hydrolisiert
 und als Hydrochlorid **VII** gefällt. Dafür wurden 36 g (0,12

WO 02/20481

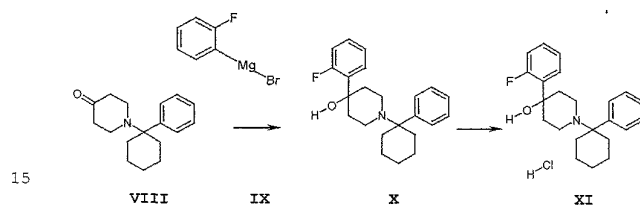
PCT/EP01/10224

17

mol) **VI** mit 250 ml konzentrierter HCl bei 20 °C versetzt und 12 h gerührt. Es wurde mit ammoniakalischer Lösung alkalisiert und mit Diethylether extrahiert. Die freie Base wurde mit Trimethylchlorsilan als Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute betrug 21 g (0,072 mol, 60 %).

4. Stufe

Nach der Freisetzung des Hydrochlorides **VII** in die freie Base **VIII**, erfolgte die Umsetzung mit 2-Fluorphenylmagnesiumbromid **IX** zu **X** und nach Fällung als Hydrochlorid zu **XI**.



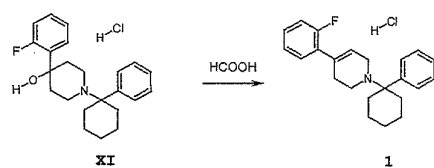
5. Stufe

Das Hydrochlorid **XI** wurde 24 h in Ameisensäure als Lösungsmittel und Reagenz bei 50°C erhitzt. Anschließend wurde die Ameisensäure im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ether gerührt. Nach Extraktion mit Ether im Alkalischen und Fällung als Hydrochlorid mit HCl/Ether in Aceton wurde **1** als farbloser Feststoff erhalten.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

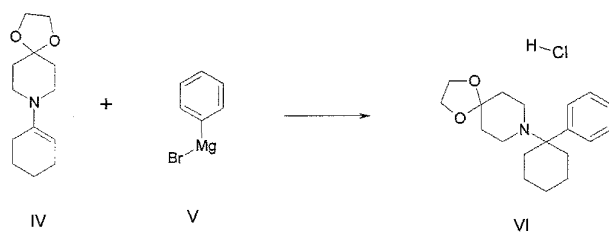
18



- Es wurden insgesamt 175 mg gebildet. Der Schmelzpunkt der Verbindung **1** lag bei 186°C.

Beispiel 1a

- 10 Die Darstellung der Verbindung **1** erfolgte wie in Beispiel 1, wobei die 2. Stufe wie folgt abgeändert war:



- 15 86,3 g (0,386 mol) 8-Cyclohex-1-enyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan **IV** wurden in Dichlormethan vorgelegt und auf -10°C bis -15°C gekühlt. Zu der Lösung wurden 100 ml 20-prozentige etherische HCl getropft (pH 1). Diese Lösung wurde während 5 Stunden zu 580 ml einer käuflichen Lösung
- 20 von Phenylmagnesiumbromid (1M in THF; entspricht 0,58 mol) getropft. Bei Raumtemperatur wurde über Nacht gerührt. Dann wurde mit etwa 200 ml Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

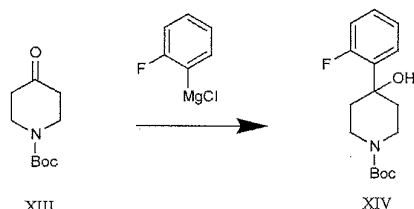
19

Vakuum zur Trockene eingeeengt. Zur Fällung des Hydrochlorides wurde die Rohbase in etwa 1 l Diethylether gelöst und bei 0 °C mit 60 ml etherischer HCl (pH 2-3) versetzt. Die Ausbeute betrug 99,6 g (76 %).

Beispiel 1b

Nach dem zweiten erfindungsgemäßen Verfahren erfolgte die Darstellung der Verbindung 1 wie folgt:

1. Stufe



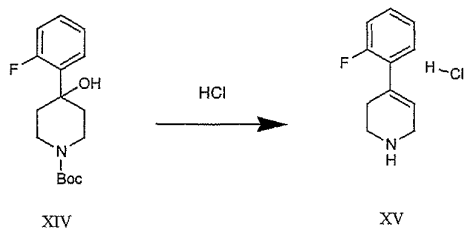
Zu 27,6 ml einer käuflichen Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF) wurde bei 0 °C eine Lösung von 11,14 g 2-Fluoriodbenzol in 25 ml THF getropft. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung von 10 g (50,2 mmol) Boc-Piperidon **XIII** in 25 ml THF zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit etwa 100 ml Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Die Rohausbeute betrug 15,8 g (quantitativ). Die Verbindung **XIV** wurde roh weiter umgesetzt und zwar einmal mit HCl sowie einmal mit HBr:

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

20

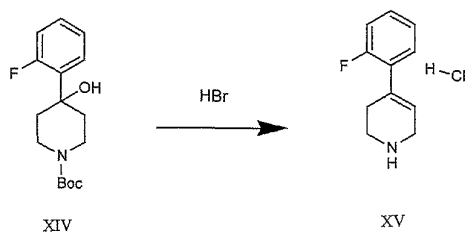
2. Stufe



14,2 g (48,08 mmol) der Verbindung **XIV** wurden in 32-prozentiger HCl gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit Diethylether wurde zunächst gegen die saure, dann gegen die mit Ammoniak alkalisch gestellte Wasserphase extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in Aceton-Diethylether-Mischung gelöst und das Hydrochlorid **XV** mit etherischer HCl-Lösung gefällt. Die Ausbeute der Reaktion betrug 3,0 g (29 %).

15

2. Stufe



10,6 g (35,89 mmol) der Verbindung **XIV** wurden in etwa 100 ml 32-prozentiger Bromwasserstoffsäure suspendiert und

20

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

21

über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde zunächst sauer, dann basisch gegen Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in Aceton-Diethylether-Mischung gelöst und das Hydrochlorid **XV** mit etherischer HCl ausgefällt. Die Ausbeute der Reaktion betrug 3,9 g (51 %).

Die weitere Umsetzung des Hydrochlorids **XV** erfolgte wie weiter oben für dieses Verfahren beschrieben.

Beispiel 2

4-(3-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**2**)

Die Darstellung der Verbindung **2** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 3-Fluorphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.

Dabei wurden 142 mg der Verbindung **2** erhalten. Der Zersetzungspunkt lag bei 165°C.

Beispiel 3

4-(4-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**3**)

Die Darstellung der Verbindung **3** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 4-Fluorphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

22

Dabei wurden 300 mg der Verbindung **3** erhalten. Der Zersetzungspunkt lag bei 170°C.

5

Beispiel 4

4-(2-Methoxy-phenyl)-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**4**)

10

Die Darstellung der Verbindung **4** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.

15

Dabei wurden 168 mg der Verbindung **4** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 242°C.

20

Beispiel 5

4-(3-Methoxy-phenyl)-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**5**)

25

Die Darstellung der Verbindung **5** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 3-Methoxyphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.

30

Dabei wurden 202 mg der Verbindung **5** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 214°C.

35

Beispiel 6

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**6**)

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

23

Die Darstellung der Verbindung **6** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.
Dabei wurden 168 mg der Verbindung **6** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 152°C.

Beispiel 7

4-(2-Methyl-phenyl)-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**7**)

Die Darstellung der Verbindung **7** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 2-Methylphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.
Dabei wurden 160 mg der Verbindung **7** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 199°C.

Beispiel 8

4-(3-Methyl-phenyl)-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**8**)

Die Darstellung der Verbindung **8** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 3-Methylphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.
Dabei wurden 197 mg der Verbindung **8** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 192°C.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

24

Beispiel 9

4-(4-Methyl-phenyl)-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**9**)

5

Die Darstellung der Verbindung **9** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 4-Methylphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.

10

Dabei wurden 194 mg der Verbindung **9** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 169°C.

Beispiel 10

4-(2-Methylsulfonyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**10**)

20

Die Darstellung der Verbindung **10** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 2-Methylsulfonylphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.

25

Dabei wurden 94 mg der Verbindung **10** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 206°C.

Beispiel 11

30

4-(2-Chlor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Hydrochlorid (**11**)

35

Die Darstellung der Verbindung **11** erfolgte analog der Verbindung **1**. In der vierten Stufe wurde 2-Chlorphenylmagnesiumbromid anstelle von 2-Fluorphenylmagnesiumbromid verwendet.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

25

Dabei wurden 113 mg der Verbindung **11** erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 98°C.

5 **Vergleichsbeispiel 1**

Es wurde die Verbindung gemäß Tabelle 6 mit R¹¹= H und CH(Z¹)(Z²)= Benzhydryl aus WO 00/06545 (siehe Seite 41) nachsynthetisiert.

10

Vergleichsbeispiel 2

Es wurde die Verbindung gemäß Beispiel 1 aus WO 00/06545 (siehe Seite 15) nachsynthetisiert.

15

Pharmakologische Untersuchungen**Writhing-Test an der Maus**

5 Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen im Phenylchinon-induzierten Writhing-Test, modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith in J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959), wurde an der Maus untersucht. Hierzu wurden männliche Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von jeweils 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wässrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden anschließend einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mit Hilfe eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhing-Reaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung mit Phenylchinon erhielten.

25 Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

30

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behandelte Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

27

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der **Tabelle 1** zusammengefaßt.

Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel Nr.	% Hemmung der Writhing-Reaktionen 10 mg/kg i.v.
1	72
2	98
3	100

Molekularbiologische Untersuchungen:

µ-Opiatrezeptor-Bindungsuntersuchungen

a) Bestimmung der Affinität zum µ-Opiatrezeptor an der Ratte

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zum µ-Opiatrezeptor wurde an Hirnmembranhomogenaten (Homogenat von Rattenhirn ohne Cerebellum, Pons und Medulla oblongata von männlichen Wistar-Ratten) durchgeführt.

Hierzu wurde das jeweils frisch präparierte Rattenhirn unter Eiskühlung in 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4) homoge

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

28

nisiert und für 10 Minuten bei 5.000 g und 4°C zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes, erneutem Aufnehmen und Homogenisieren des Membransedimentes in 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4) wurde das
5 Homogenat anschließend für 20 Minuten bei 20.000 g und 4°C zentrifugiert. Dieser Waschschrift wurde nochmals wiederholt. Danach wurde der Überstand dekantiert und das Membransediment in kaltem 50 mmol/l Tris-HCl, 20 % Glycerol (w/v), 0,01 % Bacitracin (w/v) (pH 7,4) homogenisiert und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.
10 Für die Rezeptorbindungstestung wurden die Aliquote aufgetaut und 1:10 mit dem Bindungstest-Puffer verdünnt. Im Bindungstest wurde als Puffer ein 50 mmol/l Tris-HCl, 5 mmol/l MgCl (pH 7,4), sowie als radioaktiver Ligand 1
15 nmol/l tritiiertes Naloxon eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

b) Bestimmung der Affinität zum humanen μ -Opiatrezeptor
Die Rezeptoraffinität zum humanen μ -Opiatrezeptor wurde in
20 einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu wurden Verdünnungsreihen der zu prüfenden Substanzen mit einer Rezeptormembranpräparation (15 - 40 μ g Protein / 250 μ l Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen μ -Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-
25 Rezeptormembran-Präparation von Fa. NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [3 H]-Diprenorphine (NET1121, Fa. NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der FA. Amersham/Pharmacia, Freiburg,
30 Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 μ l für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wurden 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,05 % Natriumazid und mit 0,06 % bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung
35 wurden zusätzlich 25 μ mol/l Naloxon zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit wurden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g

abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β -Counter (Microbeta-Trilux, Fa. PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Ausgehend von der prozentualen Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen μ -Opiatrezeptor durch unterschiedliche Konzentrationen der Prüfsubstanzen wurden IC_{50} Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung des radioaktiven Liganden bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden K_i -Werte für die Prüfsubstanzen erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

NMDA Rezeptor-Bindungsuntersuchungen

Die Untersuchungen zur Bestimmung der NMDA antagonistischen Wirkung der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I wurde an Hirnmembranhomogenaten (Homogenat von Rattenhirn ohne Cerebellum, Pons und Medulla oblongata von männlichen Wistar-Ratten (Charles River, Sulzfeld, Deutschland)) durchgeführt. Hierzu wurden frisch präparierte Rattengehirne nach Abtrennen von Cerebellum, Pons und Medulla oblongata in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) mit einem Polytron-Homogenisator (Modell PT3000, Kinematika AG, Littau, Schweiz) bei 6.000 Umdrehungen pro Minute (UPM) für 1 Minute unter Eiskühlung aufgeschlossen und anschließend für 15 Minuten bei 4 °C und 60.000 g zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes, erneutem Aufnehmen in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) und Aufschluß des Membranpellets mit einem Homogenisator bei 2.000 UPM für 1 Minute wurde erneut für 15 Minuten bei 4 °C und 60.000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde wiederum verworfen und das Membranpellet in 50 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) homogenisiert (2.000 UPM für 1 Minute) und aliquotiert bei -70°C eingefroren.

35

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

30

- Für den Rezeptorbindungstest wurden jeweils Aliquote aufgetaut und anschließend für 15 Minuten bei 4 °C und 60.000 g zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes wurde das Membranpellet für den Bindungstest mit Bindungstest-Puffer aufgenommen und homogenisiert (2.000 UPM für 1 Minute). Als Bindungstest-Puffer wurden 5 mmol/l Tris/HCl (pH 7,7) supplementiert mit 30 µmol/l Glycin und 100 µmol/l Glutaminsäure verwendet.
- 10 Als radioaktiv markierter Ligand wurde 1 nmol/l (³H)-(+)-MK801 ((5R,10S)-(+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyclohepten-5,10-imin (NET-972, NEN, Köln Deutschland) zugegeben. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µmol/l nicht
- 15 radioaktiv markiertem (+)-MK801 (RBI/Sigma, Deisenhofen, Deutschland) bestimmt. In weiteren Ansätzen wurden die jeweiligen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung am
- 20 NMDA-Rezeptor ermittelt. Alle Ansätze wurden als Dreifachbestimmungen ausgeführt. Die Ansätze wurden jeweils für 40 Minuten bei 25 °C im Wasserbad inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Hirnmembranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden
- 25 mittels Filtration durch Glasfaserfilter (GF/B) (Typ Whatman GF/B, Hassel, München, Deutschland) geerntet. Die durch die Glasfaserfilterscheiben zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator (Szintillator "Ready Protein", Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) im β-Counter (Packard TRI-CARB Liquid Scintillation Analyzer 2000CA, Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA) vermessen.
- 30

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

31

Die aus Dreifachansätzen resultierende prozentuale Hemmung der spezifischen Bindung des Liganden (^3H)-(+)-MK801 in Gegenwart von je 10 $\mu\text{mol/l}$ der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I dient als Maß für die Affinität dieser Verbindung zu der (+)-MK801-Bindungsstelle des ionotropen NMDA-Rezeptors.

Aus Ansätzen mit Konzentrationsreihen dieser Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden IC_{50} -Werte (Konzentration der substituierten Verbindungen mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet. Aus diesen IC_{50} -Werten wurden nach der Cheng-Prusoff-Gleichung (Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22, Seiten 3099-3108) K_i -Werte berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und 3 gezeigt.

20

25

Tabelle 2: Molekularbiologische Untersuchungen

Verbindung gemäß Beispiel Nr.	Naloxon K_i (μM)	MK801 K_i (μM)
1	0,24	0,6
2	0,2	3,9
3	0,06	1,7
4	50%	5,2
5	0,8	1,6
6	20%	11,1
7		5,3
8	0,4	1,4
9	0,3	4,5
11		2,8

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen
- 5 vorteilhafterweise ein sehr ausgewogenes Verhältnis von μ -agonistischer und NMDA-antagonistischer Wirkung (Abweichungen zwischen den entsprechenden K_i -Werten grundsätzlich nicht größer als Faktor 10) im Vergleich zu den Verbindungen nach WO 00/06545 und sind damit besonders
- 10 gut für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen und der oben genannten Erkrankungen geeignet.

Tabelle 3: Molekularbiologische Untersuchungen

Verbindung gemäß	MK801-Bindung Ki (μM)	Human μ -OR-Bindung Ki (μM)
Beispiel 1	0,57	0,21
Vergleichsbeispiel 1	63,3	1,27
Vergleichsbeispiel 2	8,7	0,38

5

Insbesondere konnte für die Verbindung gemäß Beispiel 1 die in vivo Wirksamkeit nachgewiesen werden.

10

Hemmung des Wind-up-Phänomens an der Ratte:

NMDA-Antagonisten hemmen die bei einer repetitiven elektrischen Stimulation induzierbare erhöhte Entladungsrate von spinalen Neuronen. Dieses Phänomen ist als sogenanntes Wind-Up-Phänomen beschrieben (Chizh, B.A., and Headley, P.M. (1994) Thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced facilitation of spinal neurotransmission: a role for NMDA receptors. Neuropharmacology, Vol. 33, 115-121.).

Die Verbindung gemäß Beispiel 1 wurde nach der in vorstehender Literaturstelle beschriebenen Methodik in einer Dosierung von 21,5 mg/kg i.v. untersucht. Sie hemmte das Wind-Up-Phänomen an der Ratte (70 % Hemmung) und zeigt damit eine bei einem zentral verfügbaren NMDA-Antagonismus einer Substanz zu erwartende in vivo Wirkung. Die Verbindung gemäß Vergleichsbeispiel 1 zeigte hingegen bei gleicher Dosierung keinerlei Beeinflussung des Wind-Up-Phänomens.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen fallen unter die allgemeine Formel der Anmeldung WO 00/06545, sind aber dort an keiner Stelle expressis verbis genannt und gehören

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

34

dort auch nicht zu den bevorzugten Verbindungen. Sie heben sich in ihren Eigenschaften im Vergleich zu den bereits offenbarten Verbindungen deutlich aus diesen hervor.

WO 02/20481

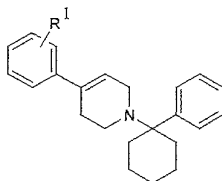
PCT/EP01/10224

35

Patentansprüche

1. Substituierte 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
1,2,3,6,-tetrahydropyridine der allgemeinen Formel I,

5



I

10 worin R¹ C₁-C₅-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Halogen
(ausgenommen 4-Cl), O-C₁-C₅-Alkyl (verzweigt oder
unverzweigt), S-C₁-C₅-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)
bedeutet, und/oder deren Salze von physiologisch
verträglichen Säuren.

15

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß R¹ Methyl, Chlor (ausgenommen in 4-Position), Fluor,
Methoxy oder Methylsufanyl bedeutet.

20

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

4-(2-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid

25

4-(3-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid

4-(4-Fluor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid

30

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

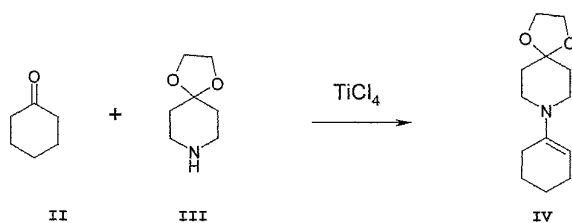
36

- 4-(2-Methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid
- 5 4-(3-Methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid
- 10 4-(2-Methyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid
- 4-(3-Methyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid,
- 15 4-(4-Methyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid
- 4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid
- 20 4-(2-Chlor-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder das entsprechende Hydrochlorid.
- 25 4. Verfahren zur Herstellung von substituierten 4-Phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, wobei man Cylohexanon (Formel **II**) mit 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decane (Formel **III**) in Gegenwart von
- 30 Titanatetrachlorid zum Enamin der Formel **IV**

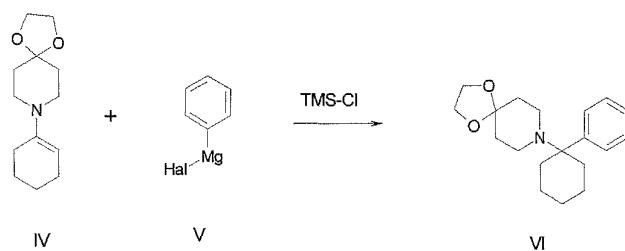
WO 02/20481

PCT/EP01/10224

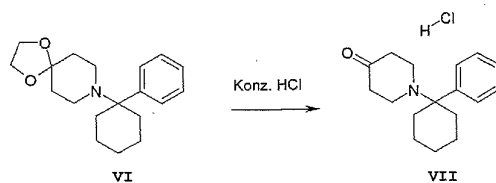
37



- 5 umgesetzt, welches weiter mit einem Phenylmagnesium-halogenid (Formel V) in Gegenwart von Trimethylchlorsilan zum Amin der Formel VI



- umgesetzt wird, anschließend das erhaltene Amin der Formel VI hydrolysiert und als Hydrochlorid der Formel VII

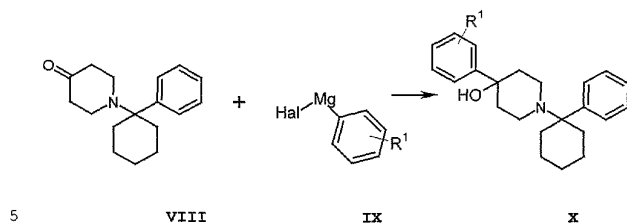


WO 02/20481

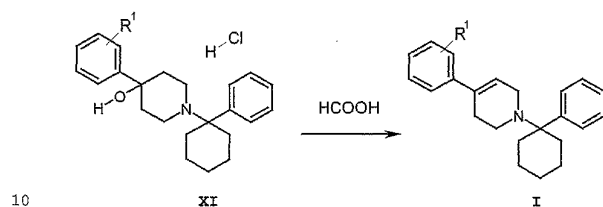
PCT/EP01/10224

38

in die freie Base der Formel **VIII** umgesetzt wird, wonach die Umsetzung mit einem Grignardreagenz **IX** zu den Verbindungen **X**



erfolgt, die nach Fällung als Hydrochlorid **XI**



weiter mit Ameisensäure zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **I** umgesetzt werden, die nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert werden.

15

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel **I** nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß im Schritt 2, der Grignard-Reaktion, das Enamin (Formel **IV**) direkt in Gegenwart von etherischer HCl weiter mit Phenylmagnesium-halogenid (Formel **V**) zum Amin der Formel **VI** umgesetzt wird, wobei das Phenylmagnesium-halogenid (Formel **V**) vorgelegt wird.

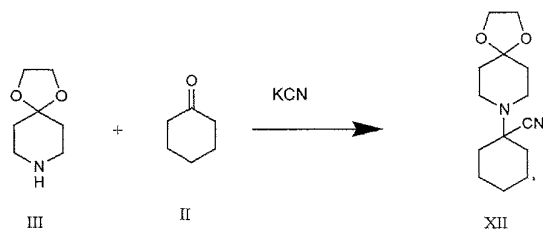
20

WO 02/20481

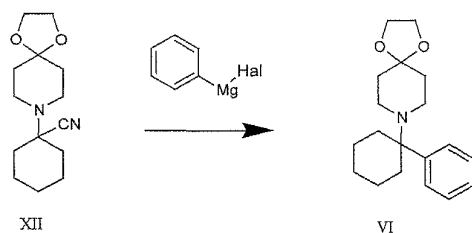
PCT/EP01/10224

39

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I
nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man
Cylohexanon (Formel **II**) mit 1,4-Dioxa-8-aza-spiro
[4.5]decane (Formel **III**) in Gegenwart von Kaliumcyanid und
5 Salzsäure zum Aminonitril der Formel **XII** umsetzt,



- das weiter mit Phenyl-Grignard-Reagenzien zum Amin der
10 Formel **VI** umgesetzt wird,



- und die nachfolgenden Verfahrensschritte wie oben
15 beschrieben durchgeführt werden.

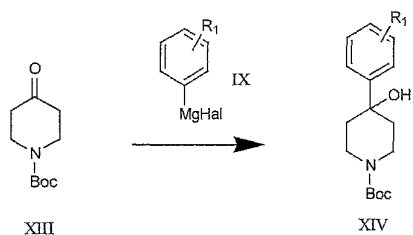
7. Verfahren zur Herstellung von substituierten 4-Phenyl-
1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrapyridinen der
20 allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, wobei man *N*-tert.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

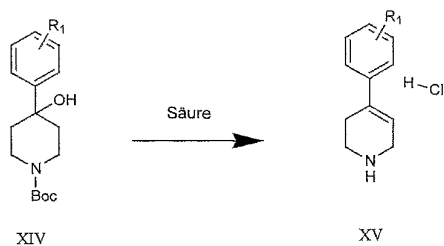
40

Butyloxycarbonyl-4-piperidon (Formel **XIII**) und Grignard-Reagenz (Formel **IX**) zur Verbindung der Formel **XIV** umsetzt,



- 5 aus welcher mit einer Säure, vorzugsweise HCl, HBr oder HBr/Eisessig oder Ameisensäure, die tert.-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe abgespalten, Wasser eliminiert und die Verbindung **XV** als HCl-Salz erhalten wird,

10

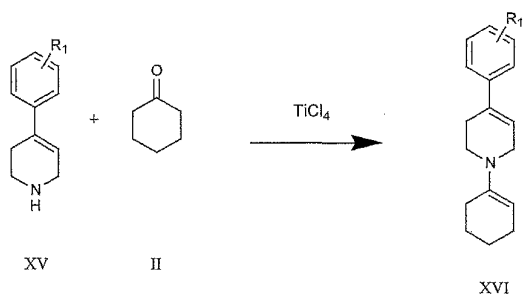


- 15 die weiter mit Titan(IV)chlorid und Cyclohexanon (Formel **II**) zu dem entsprechenden Enamin der Formel **XVI** umgesetzt wird,

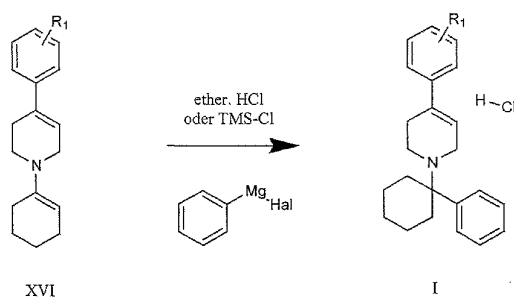
WO 02/20481

PCT/EP01/10224

41



5 welches in Gegenwart von Trimethylchlorsilan oder
etherischer HCl mit Phenylmagnesium-halogenid umgesetzt
wird,



10 und anschließend das HCl-Salz der entstandenen Verbindung
der allgemeinen Formel I gefällt wird.

8. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine
Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1

und/oder deren Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

- 5 9. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
- 10 10. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie und/oder Schizophrenie.
- 15 11. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
- 20 12. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Ischämien.
- 25 13. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Infarkten.
- 30 14. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen bedingt durch
- 35 erhöhten Aminosäurespiegel.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

43

15. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirnödemen.
- 5 16. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Unterversorgungszuständen
- 10 des zentralen Nervensystems.
17. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines
- 15 Arzneimittels zur Behandlung von AIDS-Demenz.
18. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines
- 20 Arzneimittels zur Behandlung von Encephalomyelitis.
19. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines
- 25 Arzneimittels zur Behandlung des Tourette-Syndroms.
20. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines
- 30 Arzneimittels zur Behandlung perinataler Asphyxie.
21. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines
- 35 Arzneimittels zur Behandlung von Tinnitus.

WO 02/20481

PCT/EP01/10224

44

22. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Schlaganfällen.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/020481 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 211/70,
A61K 31/4418, A61P 25/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10224

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. September 2001 (05.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 44 649.3 8. September 2000 (08.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, BG, KZ, MD, RU, TT,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 18. Juli 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



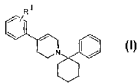
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHIZH, Boris
[RU/DE]; Melanieweg 23, 52072 Aachen (DE). SATT-
LEGER, Michael [DE/DE]; Orchideenweg 27, 53123
Bonn (DE). HINZE, Claudia [DE/DE]; Triebelstrasse 2,
52066 Aachen (DE). SUNDERMANN, Bernd [DE/DE];
Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). KER-
WLER-THOMAS, Angelika [DE/DE]; Stapperstrasse 44,
52080 Aachen (DE). HENN, Gisela [DE/DE]; Weierhof
9, 52152 Simmerath (DE).

WO 02/020481 A3

(54) Title: SUBSTITUTED 4-PHENYL-1-(1-PHENYL-CYCLOHEXYL)-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 4-PHENYL-1-(1-PHENYL-CYCLOHEXYL)-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE



(57) Abstract: The invention relates to substituted 4-phenyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridines of general formula (I), a method for the production thereof, pharmaceuticals containing said compounds, and the use of the same for producing pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte der allgemeinen Formel I, 4-Phenyl-1-(1-Phenyl-cyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/10224
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/70 A61K31/4418 A61P25/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document; with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	O. A. AL-DEEB: "Synthesis and Analgesic Activity of New Phenylcyclidine Derivatives" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, vol. 44(II), no. 10, 1994, pages 1141-1144, XP002187672 cited in the application the whole document	1-22
Y	WO 00 06545 A (SCHERING CORP) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application the whole document	1-22
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 February 2002		Date of mailing of the international search report 22/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Timmermans, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersIn. International Application No
PCT/EP 01/10224

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0006545	A	10-02-2000	AU	5205699	A	21-02-2000
			BR	9912495	A	02-05-2001
			CN	1311777	T	05-09-2001
			EP	1100781	A1	23-05-2001
			NO	20010467	A	26-03-2001
			SK	962001	A3	10-07-2001
			WO	0006545	A1	10-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Inventarisationssymbol PCT/EP 01/10224
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D211/70 A61K31/4418 A61P25/04		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfungsgegenstände (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfungsgegenstand gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr.
Y	O. A. AL-DEEB: "Synthesis and Analgesic Activity of New Phenylcyclidine Derivatives" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, Bd. 44(II), Nr. 10, 1994, Seiten 1141-1144, XP002187672 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-22
Y	WO 00 06545 A (SCHERING CORP) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-22
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *F* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *G* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung bezieht *H* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *I* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *J* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *K* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *L* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 26. Februar 2002		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 22/03/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 65 1 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Timmermans, M

Formblatt PCT/ISA210 (Einf. 2) (Jan. 1998)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT			Internationales Abkürzungszeichen	
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören			PCT/EP 01/10224	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 0006545 A	10-02-2000	AU 5205699 A	21-02-2000	
		BR 9912495 A	02-05-2001	
		CN 1311777 T	05-09-2001	
		EP 1100781 A1	23-05-2001	
		NO 20010467 A	26-03-2001	
		SK 962001 A3	10-07-2001	
		WO 0006545 A1	10-02-2000	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
// C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 キーツ・ボリス
ドイツ連邦共和国、アーヘン、メラニーヴェーク、2 3
- (72)発明者 ザットレッガー・ミヒャエル
ドイツ連邦共和国、ボン、オルキデーエンヴェーク、2 7
- (72)発明者 ヒンツェ・クラウディア
ドイツ連邦共和国、アーヘン、トリーベルストラーセ、2
- (72)発明者 ズンダーマン・ベルント
ドイツ連邦共和国、アーヘン、オッペンホッフアレー、8 3 - 8 5
- (72)発明者 ケルヴェル - トーマス・アンゲリカ
ドイツ連邦共和国、アーヘン、シュタッパーストラーセ、4 4
- (72)発明者 ヘン・ギゼラ
ドイツ連邦共和国、ジンマーアート、ヴァイヘルホッフ、9

F ターム(参考) 4C054 AA05 CC02 DD01 EE01 FF05 FF11
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02
ZA06 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA34 ZA81
4H039 CA41 CA71 CD90 CF30