

(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2005-508292

(P2005-508292A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/70	C O 7 D 211/70	4 C O 5 4
A61K 31/445	A 6 1 K 31/445	4 C O 6 3
A61K 31/4525	A 6 1 K 31/4525	4 C O 8 6
A61K 31/4535	A 6 1 K 31/4535	
A61K 31/454	A 6 1 K 31/454	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 63 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-591459 (P2002-591459)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成14年5月16日 (2002.5.16)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月17日 (2003.11.17)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/000954		L A G
(87) 国際公開番号	W02002/094786		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成14年11月28日 (2002.11.28)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0101766-4	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成13年5月18日 (2001.5.18)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100080355
			弁理士 西村 公佑
		(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 4- (フェニル-ピペリジン-4-イリデン-メチル) -ベンズアミド誘導体及び疼痛、不安症又は胃腸障害の治療のためのその使用

(57) 【要約】

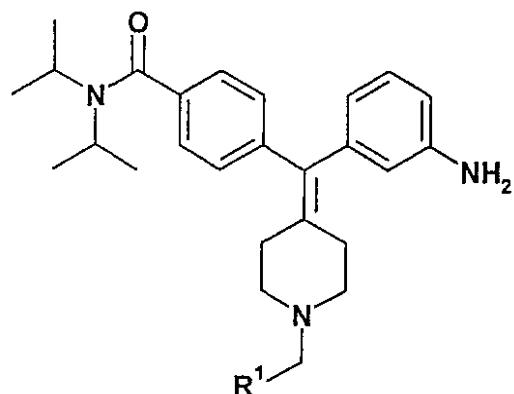
一般式 I : R^1 が、フェニル、ピリジニル、ピロリル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル及びピリジン N - オキシドのいずれか一つから選ばれ ; R^1 フェニル環及び R^1 複素芳香族環が、それぞれ場合により及び独立して直鎖及び分枝 $C_1 - C_6$ アルキル、 NO_2 、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、クロロ、フルオロ、プロモ、及びヨードから選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基によってさらに置換されていてもよく、フェニル環上の及び複素芳香族環上の置換は、前記環系上のすべての位置で実施することができる ; の化合物及び塩及び新規化合物を含む医薬組成物並びに治療、特に疼痛、不安症及び機能性胃腸障害の処置におけるその使用が、本明細書で開示され、特許請求されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物及びその塩。

【化 1】



I

10

式中、R¹は、

(i) フェニル；

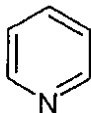
【化 2】



20

(ii) ピリジニル

【化 3】



(iii) チエニル

【化 4】



30

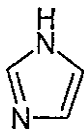
(iv) フラニル

【化 5】



(v) イミダゾリル

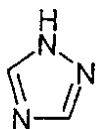
【化 6】



40

(vi) トリアゾリル

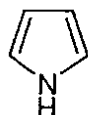
【化 7】



50

(vii) ピロリル

【化 8】



(viii) チアゾリル

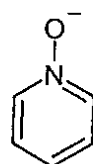
【化 9】



10

(ix) ピリジル - N - オキシド

【化 10】



のいずれか一つから選ばれ、その際、 R^1 フェニル環及び R^1 複素芳香族環は、それぞれ独立して直鎖及び分枝 $C_1 - C_6$ アルキル、 NO_2 、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、クロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードから選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基によってさらに置換されていてもよい。

20

【請求項 2】

R^1 フェニル環及び R^1 複素芳香族環がそれぞれ独立して、メチル、 CF_3 、クロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードから独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基によってさらに置換されていてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 フェニル環及び R^1 複素芳香族環が、それぞれ独立してメチル基によってさらに置換されていてもよい請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 4】

R^1 がフェニル、ピロリル、ピリジニル、チエニル又はフラニルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

40

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - フラン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - チオフェン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

50

4 - { 1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - [1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イリデン] - メチル } - N , N - ジイソプロピル - ベンズアミド

、
4 - { 1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - [1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イリデン] - メチル } - N , N - ジイソプロピル - ベンズアミド

、
4 - { 1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - [1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イリデン] - メチル } - N , N - ジイソプロピル - ベンズアミド、

4 - { 1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - [1 - (4 - プロモ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イリデン] - メチル } - N , N - ジイソプロピル - ベンズアミド、及び

4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - (1 - ピロール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イリデン) - メチル] - N , N - ジイソプロピル - ベンズアミド

のいずれか一つから選ばれる請求項 1 記載の化合物。

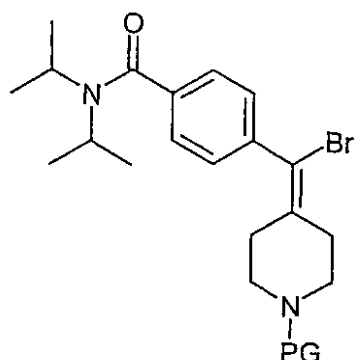
【請求項 6】

塩酸塩、二塩酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、ジトリフルオロ酢酸塩又はクエン酸塩の形態の請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

一般式 II

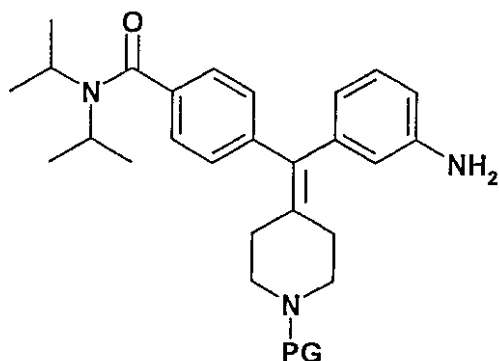
【化 1 1】



II

(式中、P G は、ウレタン保護基、例えば B o c 及び C B Z 又はベンジルもしくは置換されたベンジル保護基、例えば 2 , 4 - ジメトキシベンジルである) の化合物を、塩基、例えば Na_2CO_3 の存在下で、パラジウム触媒、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いて 3 - アミノフェニルボロン酸と反応させて一般式 III

【化 1 2】



III

の化合物を得、その後で標準条件下で脱保護し、還元条件下で一般式 $\text{R}^1 - \text{CHO}$ の化合物を用いてアルキル化して一般式 I の化合物を得ることからなる式 I の化合物の製造方法。

【請求項 8】

治療に使用するための請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

疼痛、不安症又は機能性胃腸障害の治療に使用する医薬を製造するための請求項 1 の式 I 記載の化合物の使用。

【請求項 10】

活性成分として請求項 1 記載の式 I の化合物を、医薬上許容しうる担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 記載の式 I の化合物の有効量を疼痛処置に必要な患者に投与する疼痛の治療方法。

【請求項 12】

請求項 1 記載の式 I の化合物の有効量を機能性胃腸障害を患う患者に投与する機能性胃腸障害の治療方法。 10

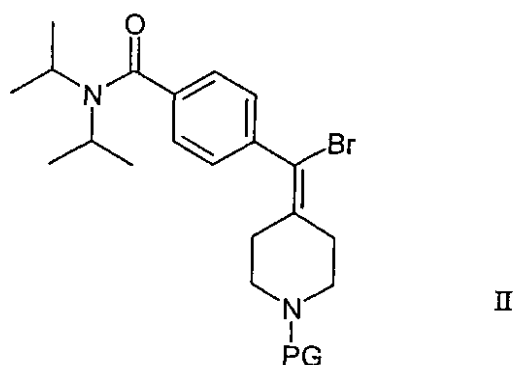
【請求項 13】

請求項 1 記載の式 I の化合物の有効量を不安症にかかっている患者に投与する不安症の治療方法。

【請求項 14】

一般式 II

【化 13】



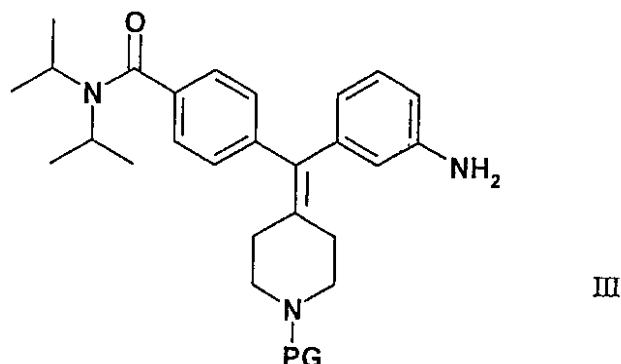
20

(式中、PGは、ウレタン保護基、例えば Boc もしくは Cbz、又はベンジルもしくは置換されたベンジル保護基、例えば 2,4-ジメトキシベンジルである)の化合物。

【請求項 15】

一般式 III

【化 14】



40

(式中、PGは、ウレタン保護基、例えば Boc もしくは Cbz、又はベンジルもしくは置換されたベンジル保護基、例えば 2,4-ジメトキシベンジルである)の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、その製造方法、その使用及び新規化合物を含んでなる医薬組成物に関する。新規化合物は、治療、特に疼痛、不安症及び機能性胃腸障害の治療に有用である。

50

【背景技術】

【0002】

受容体は、循環系や痛覚系といったような多くの身体機能において役割を有することが確認されている。従って、受容体のリガンドは、鎮痛剤及び/又は抗高血圧剤としての使用可能性を見出すことができる。また、受容体のリガンドは、免疫調節活性を有することがわかった。

今のところ、少なくとも3つの異なる個体群のオピオイド受容体 (μ 、 κ 及び δ) が確認されており、3つは、いずれもヒトを含めた多くの種の中枢及び末梢神経系の両方で見られる。これらの受容体の1つ以上が活性化された時に、種々の動物モデルで痛覚脱失が観察された。

10

【0003】

一部の例外を除いて、現在入手可能な選択的オピオイド リガンドは、性質がペプチド性であり、全身経路による投与に適していない。非ペプチド性 作動薬の一例は、SNC80である(Bilsky E.J.等, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), 第359-366頁 (1995))。しかし、改善された選択性を有するだけでなく副作用プロファイルも改善された選択的 作動薬が、なお必要とされている。

従って、本発明の根本的な課題は、改善された鎮痛効果を有するだけでなく、現在の μ 作動薬よりも改善された副作用プロファイルを有し、しかも改善された全身有効性を有する新しい鎮痛剤を見出すことである。

【0004】

20

先行技術において確認された既存の鎮痛剤は、薬理動態に乏しく、全身経路によって投与した場合に鎮痛性がないといった多くの欠点を有する。また、先行技術に記載された好ましい 作動薬化合物は、全身投与した場合、有意な痙攣効果を示すことが報告されている。

ここで、本発明者らは、驚くほど改善された性質、すなわち改善された 作動薬効力、生体内効力、薬理動態、生物学的利用能、生体外安定性及び/又はより低い毒性を示すある種の化合物を見出した。

【発明の開示】

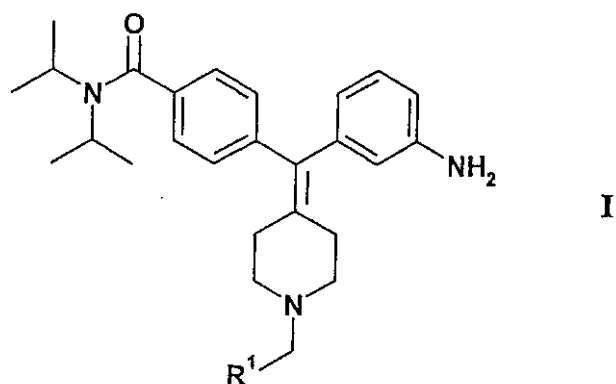
【発明が解決しようとする課題】

【0005】

30

本発明の新規化合物は、式 I

【化1】



40

(式中、 R^1 は、
(i) フェニル；

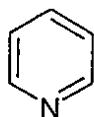
【化2】



50

(ii) ピリジニル

【化 3】



(iii) チエニル

【化 4】



10

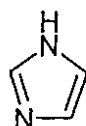
(iv) フラニル

【化 5】



(v) イミダゾリル

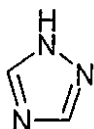
【化 6】



20

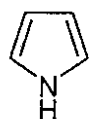
(vi) トリアゾリル

【化 7】



(vii) ピロリル

【化 8】



30

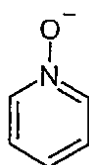
(viii) チアゾリル

【化 9】



(ix) ピリジル - N - オキシド

【化 10】



40

のいずれか一つから選ばれ、その際、 R^1 フェニル環及び R^1 複素芳香族環は、それぞれ場合により、独立して直鎖及び分枝 $C_1 - C_6$ アルキル、 NO_2 、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、クロロ、フルオロ、プロモ及びヨードから選ばれる1、2又は3個の置換基によってさらに置換されていてもよい)によって定義される。フェニル環及び複素芳香族環上の置換

50

は、前記環系上のすべての位置で行うことができる。

【0006】

本発明のさらなる実施態様は、 R^1 が上記定義された通りであり、 R^1 フェニル環及び R^1 複素芳香族環がそれぞれ独立してメチル基によってさらに置換されていてもよい式Iの化合物である。

本発明のさらなる実施態様は、 R^1 がフェニル、ピロリル、ピリジニル、チエニル又はフラニルであり、場合により R^1 フェニル又は R^1 複素芳香族環上で1個又は2個の好ましい置換基を有する式Iの化合物である。

【0007】

本発明の別の実施態様は、 R^1 がフェニル、ピロリル又はピリジニルであり、場合により R^1 フェニル又は R^1 複素芳香族環上で1個又は2個の好ましい置換基を有する式Iの化合物である。 10

本発明の別の実施態様は、 R^1 がチエニル又はフラニルであり、場合により R^1 複素芳香族環上で1個又は2個の好ましい置換基を有する式Iの化合物である。

【0008】

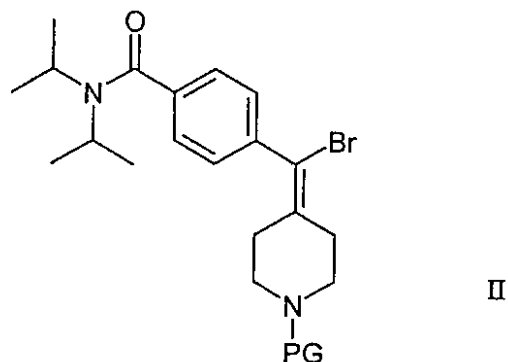
また、式Iの化合物の塩及び鏡像異性体は、鏡像異性体の塩を含めて、本発明の範囲内にある。

R^1 フェニル環及び R^1 複素芳香族環が置換される場合、好ましい置換基は、 CF_3 、メチル、ヨード、ブロモ、フルオロ及びクロロのいずれかから選ばれる。

【0009】

スキーム1の反応工程g（下記参照）は、一般式II 20

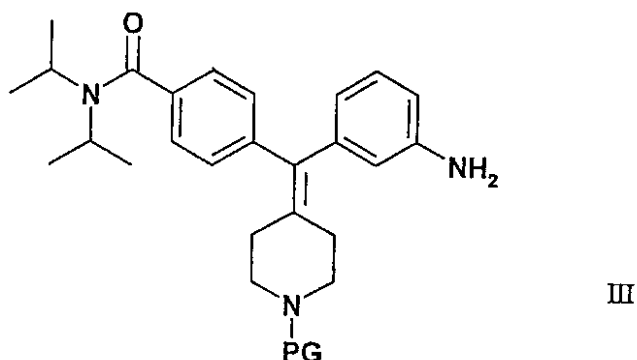
【化11】



30

（式中、PGは、ウレタンもしくはウレタン保護基、例えばBoc及びCBZ又はベンジルもしくは置換されたベンジル保護基、例えば2,4-ジメトキシベンジルである）の中間化合物を、塩基、例えば Na_2CO_3 の存在下で、パラジウム触媒、例えば $Pd(PPh_3)_4$ を用いて3-アミノフェニルボロン酸と反応させて一般式III

【化12】



40

の化合物を得、その後、標準条件下で脱保護し、還元条件下で一般式 R^1-CHO の化合物を用いてアルキル化して一般式Iの化合物を得ることによって実施される。

【0010】

50

本発明の新規化合物は、治療、特に種々の疼痛状態、例えば慢性疼痛、神経因性疼痛、急性疼痛、癌性疼痛、慢性関節リウマチによって生じる疼痛、偏頭痛、内臓痛等の治療に有用である。しかし、このリストは、網羅するものとして解釈してはならない。

本発明の化合物は、免疫調節物質として、特に自己免疫疾患、関節炎、皮膚移植片、臓器移植及び同様の外科的必要性、膠原病、種々のアレルギー、抗腫瘍剤及び抗ウイルス剤としての使用に有用である。

本発明の化合物は、オピオイド受容体の退行変性又は機能不全が存在する又はそのパラダイムが関与する疾病状態に有用である。診断技術及び画像化用途、例えば陽電子射出断層撮影法（PET）においては、本発明化合物の同位元素的に標識化されたバージョンの使用を含むことができる。

10

【0011】

本発明の化合物は、下痢、うつ病、不安症及びストレス関連障害、例えば心的外傷後ストレス障害、恐慌性障害、全般性不安障害、社会的恐怖症、及び強迫性障害；尿失禁、種々の精神的な病気、咳、肺水腫、種々の胃腸障害、例えば便秘、機能性胃腸障害、例えば過敏性腸症候群及び機能性消化不良、パーキンソン病及び他の運動性障害、外傷性脳損傷、卒中、心筋梗塞後の心臓保護、脊髄損傷及び薬物嗜癖（アルコール、ニコチン、オピオイド及び他の薬物乱用の治療を含む）並びに交感神経系の障害、例えば高血圧の治療に有用である。

本発明の化合物は、全身麻酔やモニターによる麻酔治療中に使用する鎮痛剤として有用である。麻酔状態（例えば記憶喪失、痛覚脱失、筋弛緩及び鎮静作用）を維持するために必要な効果のバランスを得るため、しばしば異なる性質の薬剤の組合せが用いられる。この組合せには、吸入麻酔剤、催眠剤、不安緩解放剤、神経筋遮断剤及びオピオイドが含まれる。

20

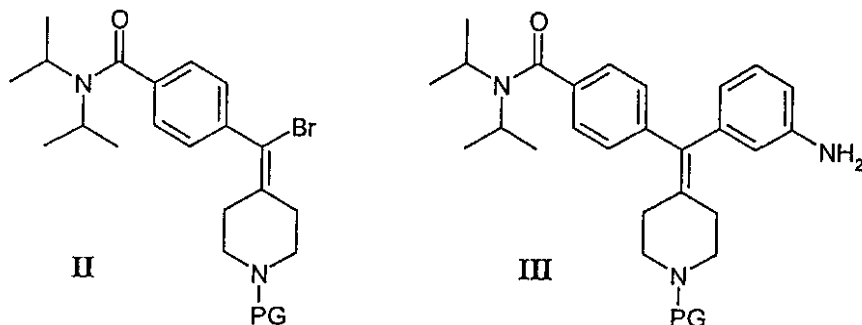
【0012】

また、上で議論したいずれかの状態を治療する医薬の製造における上記式Iのいずれかの化合物の使用は、本発明の範囲である。

本発明のさらなる態様は、上記式Iの化合物の有効量を治療の必要な患者に投与することによって上で議論したいずれかの状態で苦しむ患者を治療する方法である。

本発明のさらなる態様は、一般式II及びIII

【化13】



30

（式中、PGは、ウレタン保護基、例えばBocもしくはCBZ又はベンジルもしくは置換されたベンジル保護基、例えば2,4-ジメトキシベンジルである）の中間体である。

40

【0013】

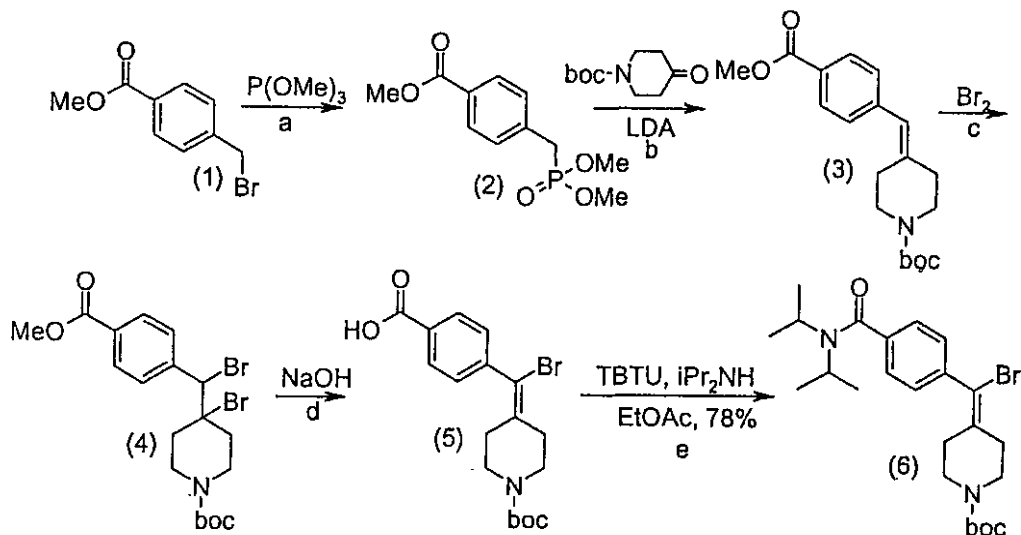
製造方法

実施例

ここで、本発明を以下のスキーム及び実施例によってより詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものとして解釈されることはない。

【化14】

スキーム 1：臭化ビニル中間体 6 の合成



10

【 0 0 1 4 】

中間体 2：4 - (ジメトキシ - ホスホリルメチル) - 安息香酸メチルエステル

出発物質 1 (11.2 g, 49 mmol) 及びトリメチルホスファイト (25 mL) の混合物を N_2 下で 5 時間還流させた。過剰のトリメチルホスファイトをトルエンとの共蒸留によって除去して定量的収率で化合物 2 を得た：

1H NMR ($CDCl_3$) 3.20 (d, 2H, $J=22$ Hz, CH_2), 3.68 (d, 3H 10.8 Hz, OCH_3), 3.78 (d, 3H, 11.2 Hz, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.38 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar-H)。

【 0 0 1 5 】

中間体 3：4 - (t - メトキシカルボニル - ベンジリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

乾燥 THF (200 mL) 中の 2 の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (32.7 mL ヘキサン中 1.5 M, 49 mmol) を -78 で滴加した。次いで、反応混合物を室温に加温させた後、N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリドン (9.76 g, 乾燥 THF 100 mL 中 49 mmol) を添加した。12 時間後、反応混合物を水 (300 mL) で急冷し、酢酸エチル (3 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュにより精製し、白色固形物 (5.64 g, 35%) として 3 を得た：

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

1H NMR ($CDCl_3$) 1.44 (s, 9H), 2.31 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (s, 1H, C H), 7.20 (d $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.94 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 28.3, 29.2, 36.19, 51.9, 123.7, 127.8, 128.7, 129.4, 140.5, 142.1, 154.6, 166.8。

30

40

【 0 0 1 6 】

中間体 4：(4 - メトキシカルボニル - フェニル) - メチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

乾燥ジクロロメタン (200 mL) 中の 3 (5.2 g, 16 mmol) 及び K_2CO_3 (1.0 g) の混合物に 30 mL の CH_2Cl_2 中の臭素 (2.9 g, 18 mmol) の溶液を 0 で加え、室温で 1.5 時間後、 K_2CO_3 を濾過した後、溶液を濃縮した。次に、残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、水 (200 mL)、0.5 M の HCl (200 mL) 及び食塩水 (200 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをメタノールから再結晶して白色固形物 (6.07 g, 78%) として 4 を得た：

50

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

^1H NMR (CDCl_3) 1.28 (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 3.08 (br, 2H), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (br, 3H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H) 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H);

^{13}C NMR (CDCl_3) 28.3, 36.6, 38.3, 40.3, 52.1, 63.2, 72.9, 129.0, 130.3, 130.4, 141.9, 154.4, 166.3。

【 0 0 1 7 】

中間体 5 : 4 - [ブロモ - (4 - カルボキシ - フェニル) - メチレン] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

メタノール (3 0 0 m l) 及び 2 . 0 M N a O H (1 0 0 m l) 中の 4 (5 . 4 g , 1 1 m 10 mol) の溶液を 4 0 で 3 時間加熱した。濾過により固形物を集め、真空下で一晩乾燥させた。乾燥塩を 4 0 % アセトニトリル / 水に溶解し、濃 H C l を用いて p H 2 に調整した。濾過により生成物 5 (3 . 8 g , 8 7 %) を白色粉末として単離した :

^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (s, 9H, ^tBu), 2.22 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.64 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.54 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 7.35 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.3, 31.5, 34.2, 44.0, 115.3, 128.7, 129.4, 130.2, 137.7, 145.2, 154.6, 170.3;。

【 0 0 1 8 】

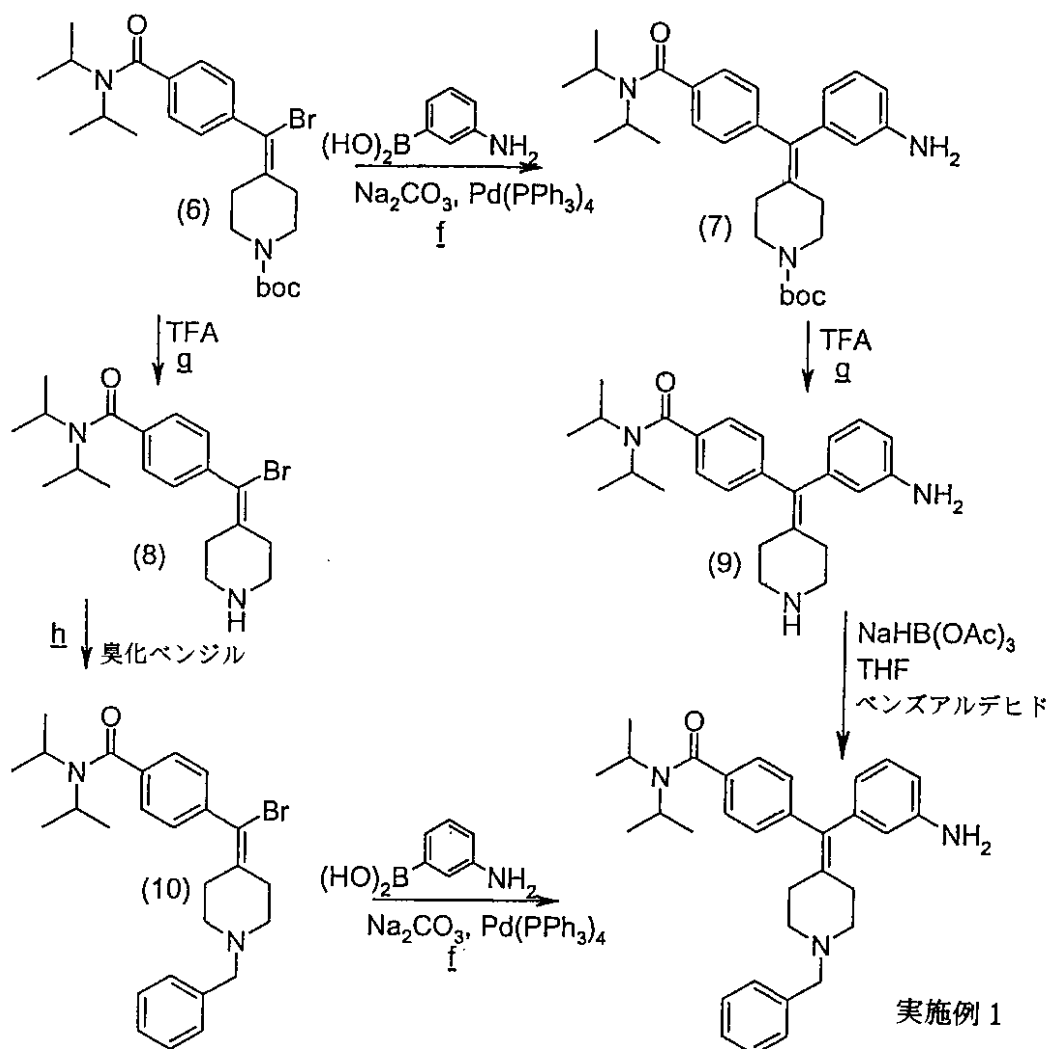
中間体 6 : 4 - [ブロモ - (4 - ジイソプロピルカルバモイル - フェニル) - メチレン] - 20 ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

酢酸エチル (3 5 0 m l) 中の酸 (5) (5 0 . 2 7 g , 0 . 1 2 7 mol , 1 . 0 当量) の淡い懸濁液に、室温で、ジイソプロピルアミン (7 1 . 1 0 m l , 0 . 5 1 0 mol , 4 . 0 当量) 及び 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U , 4 4 . 9 0 g , 0 . 1 4 0 mol , 1 . 1 当量) を加えた。得られた薄い白色懸濁液を 2 日間攪拌した後に、水 (2 0 0 m l) を加えて反応物を急冷し、二相に分離させた。水性相をジクロロメタン (1 0 0 m l) で 2 回逆抽出した。合わせた有機相を 1 M の H C l 水溶液 (1 5 0 m l) 及び食塩水 (1 0 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して淡黄色油状物を得た。粗生成物を tert - ブチルメチルエーテル (3 0 0 m l) 中で再結晶させた。濾液を、ヘキサン中 30 30 % 酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、酢酸エチル : ヘキサン (1 0 : 9 0) 混合物中で再結晶させた。白色固体生成物を合わせた (4 7 . 2 8 g , 収率 7 8 %) 。

【 0 0 1 9 】

【 化 1 5 】

スキーム 2 : 実施例 1 及び中間体 9 への合成経路



10

20

30

40

50

【 0 0 2 0 】

中間体 7 : N,N - ジイソプロピル - 4 - (3 - アミンフェニル - ピペリジン - 4 - イリデン - メチル) - ベンズアミド

トルエン (1 0 0 m l) 中の臭化ビニル 6 (9 . 0 9 g , 1 8 . 9 6 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、室温で、2 - アミノボロン酸 (3 . 1 2 g , 2 2 . 7 5 m m o l , 1 . 2 当量) 続いてエタノール (2 0 m l) 及び炭酸ナトリウム (2 M 水溶液 , 2 3 . 7 m l , 4 7 . 4 m m o l , 2 . 5 当量) を加えた。系を窒素で 1 5 分間パージした後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 . 5 8 g , 1 . 3 7 m m o l , 0 . 0 7 2 当量) を混合物に加え、次いで、これを 9 0 にした。一夜攪拌した後、反応物を室温に冷まし、相を分離させた。有機相を水 (5 0 m l) で 2 回そして次に食塩水 (5 0 m l) で洗浄した。水性相をジクロロメタン (8 0 m l) で逆抽出した。後者の有機相を水 (5 0 m l) で 2 回そして次に食塩水 (5 0 m l) 洗浄した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 5 0 % 酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した (6 . 0 6 g , 6 5 %) 。

【 0 0 2 1 】

中間体 9 : 4 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - 1 - ピペリジン - 4 - イリデン - メチル] - N,N - ジイソプロピル - ベンズアミド

ジクロロメタン (1 0 0 m l) 中のカルバメート 7 (5 . 2 0 g , 1 0 . 6 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (T F A) (8 . 1 5 m l , 1 0 5 . 8 m m o l , 1 0 . 0 当量) を加えた。3 時間攪拌した後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) を

添加して反応物を急冷した。相を分離した。有機相を2 M水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して所望の化合物3.81 g(92%)を得た。

脱保護されたアミンのアリコート(450 mg, 1.15 mmol)を、逆相分取HPLCによって精製した(勾配: A中の10%~50%のB、A:水中0.1% TFA; B: アセトニトリル中0.1% TFA)。画分を減圧下で濃縮し、2 Mの水酸化ナトリウム水溶液でpH=10に中和した。次いで、混合物を酢酸エチル(20 ml)で2回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。この混合物に、ジエチルエーテル中1 MのHCl溶液(4 ml, 約3.5当量)を加えた。次に、得られた混合物を減圧下で濃縮した。白色固形物をジエチルエーテルで磨砕し、減圧下で濃縮して生成物336.7 mgを得た。 10

$^1\text{H NMR}$ (, ppm) (400MHz, CD_3OD) 7.51 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H); 7.20-7.38 (m, 7H, Ar-H); 3.81 (br s, 1H, NCH); 3.61 (br s, 1H, NCH); 3.26 (m, 4H, NCH_2); 2.59 (m, 4H, NCH_2); 1.48 (br s, 6H, CH_3); 1.13 (brs, 6H, CH_3)

元素分析: 実測値C, 57.88; H, 7.08; N, 7.54。 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \times 3.5\text{HCl}$ についての必要な計算値、C, 57.84; H, 7.09; N, 8.09%。

【実施例1】

【0022】

N,N-ジイソプロピル-4-(3-アミノフェニル-N-ベンジル-ピペリジン-4-イリデン-メチル)-ベンズアミド 20

(i) N,N-ジイソプロピル-4-(プロモ-N-ベンジル-ピペリジン-4-イリデン-メチル)-ベンズアミド(化合物10)の製造

上記で製造した化合物6(2.26 g, 5.0 mmol)を、室温で、ジクロロメタン(25 mL)中のTFA(25 mL)で処理した。2時間後、反応混合物を濃縮し、残留物(化合物8)を得、これをアセトニトリル(20 mL)中に溶解し、室温で2時間、臭化ベンジル(5.0 mmol)と反応させた。反応混合物を縮合し、次いで酢酸エチル(100 mL)に溶解した。有機溶液を NH_4OH 及び食塩水中で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィによって精製し、化合物8を得た。

ジクロロメタン(120 mL)中のアミン(8)(4.76 g, 13.6 mmol)の溶液に、0 でトリエチルアミン(5.7 mL, 41.0 mmol)及び臭化ベンジル(1.8 mL, 15.1 mmol)を加えた。反応物を徐々に室温に加温し、24時間後、反応物を水(1 x 100 mL)で洗浄し、有機層を乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、濃縮した。残留物を、ヘキサン中50%~60%酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物3.80 g(収率64%)を得た。 30

【0023】

(ii) N,N-ジイソプロピル-4-(3-アミノフェニル-N-ベンジル-ピペリジン-4-イリデン-メチル)-ベンズアミド(実施例1)

8.5 gの臭化ビニル(10)を含むフラスコに、キシレン(120 mL)、エタノール(80 mL)及び3-アミノフェニルボロン酸(3.96 g, 1.5当量)を加えた。溶液を脱気し(30分)、次いでカニューレを通して炭酸ナトリウム(29.0 mL, 2 N, 3.0当量, 30分脱気)を加えた。パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(1.67 g, 0.075当量)を加えた。反応混合物を10分間脱気し、次いで80 で一夜撹拌した。次に反応物を冷やし、水で希釈し、そして珪藻土を通して濾過した。有機物を除去し、エーテル(2 x 100 mL)で水性抽出した。合わせた有機物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を、2% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ~ 4% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。 40

【0024】

〔実施例1〕(別の製造法)

N,N-ジイソプロピル-4-(3-アミノフェニル-N-ベンジル-ピペリジン-4- 50

イリデン - メチル) - ベンズアミド

テトラヒドロフラン (20 ml) 中のアミン 9 (375 mg, 0.96 mmol, 1.0 当量) の溶液に、室温で、ベンズアルデヒド (117 μ l, 1.15 mmol, 1.2 当量) を加えた。10 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (265 mg, 1.25 mmol, 1.3 当量) を溶液に加えた。一夜攪拌した後、反応混合物をジクロロメタン (10 ml) 及び 2 M の水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) で希釈した。相を分離し、有機相を食塩水 (15 ml) で洗浄した。前者の水相をジクロロメタン (15 ml) で 3 回逆抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相分取 HPLC (勾配: A 中の 10% ~ 50% B、A: 水中 0.1% TFA; B: アセトニトリル中 0.1% TFA) によって精製した。画分を減圧下で濃縮し、2 M の水酸化ナトリウム水溶液で pH 11 に中和した。次に、混合物を酢酸エチル (30 ml) で 2 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。この混合物に、ジエチルエーテル中の 1 M HCl 溶液 (4 ml, 約 3.5 当量) を加えた。次に得られた混合物を減圧下で濃縮した。白色固形物をジエチルエーテルで磨砕し、減圧下で濃縮して生成物 294 mg (収率 53%) を得た。

^1H NMR (, ppm): (400MHz, DMSO) 7.56 (s, 2H, Ar-H); 7.41 (m, 4H, Ar-H); 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H); 7.08-7.15 (m, 4H, Ar-H); 6.96 (s, 1H, Ar-H); 4.26 (s, 2H, NCH_2Ar); 4.00 (br s, 2H, NH_2); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.32 (br s, 2H, CH_2); 3.00 (br s, 2H, CH_2); 257 (m, 4H, NCH_2); 1.31 (br s, 6H, CH_3); 1.06 (br s, 6H, CH_3)
 元素分析: 実測値: C, 64.33; H, 7.10; N, 6.40。 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \times 3.2\text{HCl}$ について計算値 C, 64.23; H, 7.11; N, 7.02%。

10

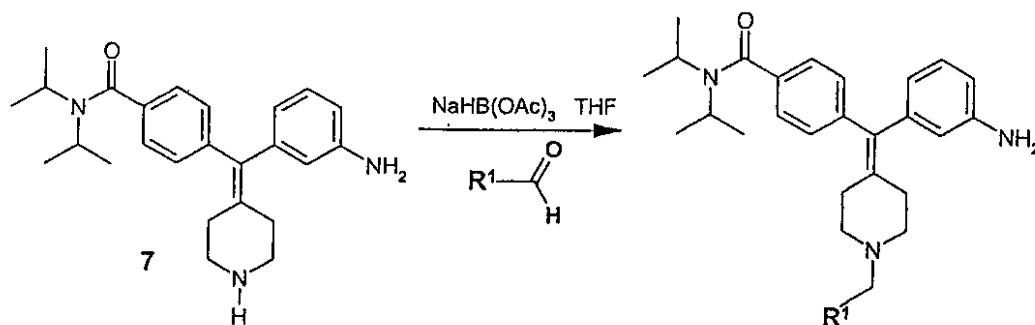
20

【0025】

さらなる実施例 2 ~ 13 を一般的な合成方法に従って製造した。実施例 1 について上記された方法が典型的である。

【0026】

【化 16】



30

【0027】

乾燥テトラヒドロフラン (THF) 中の化合物 7 の溶液にアルデヒド (1 ~ 1.5 当量)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 ~ 1.6 当量) を加えた。反応物を窒素雰囲気下、室温で、反応の完結を確実にするように時間を延長して (6 ~ 48 時間) 攪拌した。次に反応混合物を標準処理方法及び標準精製に付した。THF の量は、重要でない。アミンのグラム当たり約 30 mL に相当する量が好ましい。

40

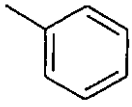
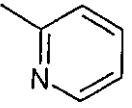
【0028】

合成実施例についての分析データを表 1 に示す。

【0029】

【表 1】

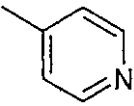
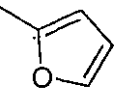
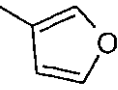
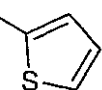
表 1 : 合成実施例についての分析データ

実施例 #	R ¹	名 称	NMRデータ (400MHz)
1		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.56 (s, 2H, Ar-H); 7.41 (m, 4H, Ar-H); 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H); 7.08-7.15 (m, 4H, Ar-H); 6.96 (s, 1H, Ar-H); 4.26 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.00 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.32 (br s, 2H, CH ₂); 3.00 (br s, 2H, CH ₂); 2.57 (m, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
2		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, CD ₃ OD) 8.74 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 8.12 (dd, J=5.4, 5.6Hz, 1H, Ar-H); 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.63 (m, 1H, Ar-H); 7.51 (t, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.20-7.40 (m, 7H, Ar-H); 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.80 (br s, 1H, NCH); 3.61 (br s, 1H, NCH); 3.20-3.25 (m, 4H, CH ₂); 2.70 (m, 4H, NCH ₂); 1.47 (br s, 6H, CH ₃); 1.15 (br s, 6H, CH ₃)

10

20

【表 2】

実施例#	R ¹	名 称	NMRデータ (400 MHz)
3		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-ピリジン-4-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400 MHz, DMSO) 8.85 (d, J=5.6Hz, 2H, Ar-H); 8.05 (d, J=5.6Hz, 2H, Ar-H); 7.42 (t, J=8.2Hz, 1H, Ar-H); 7.22 (t, J=7.4Hz, 3H, Ar-H); 7.12 (t, J=7.4Hz, 3H, Ar-H); 7.04 (s, 1H, Ar-H); 4.49 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.58 (br s, 2H, NCH); 3.38 (br s, 2H, CH ₂); 3.06 (br s, 2H, CH ₂); 2.66 (br s, 2H, NCH ₂); 2.49 (br s, 2H, NCH ₂); 2.45 (s, 2H, NH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
4		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-フラン-2-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.76 (d, J=1.9Hz, 1H, Ar-H); 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.21(m, 3H, Ar-H); 7.12 (d, J=8.3 Hz, 3H, Ar-H); 7.01(s, 1H, Ar-H); 6.68 (d, J=3.8 Hz, 1H, Ar-H); 6.52 (t, J=2.8Hz, 1H, Ar-H); 4.35 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.07 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.34 (br s, 2H, CH ₂); 2.99 (br s, 2H, CH ₂); 2.53 (br s, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.19 (br s, 6H, CH ₃)
5		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-フラン-3-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.81 (s, 1H, Ar-H); 7.70 (d, J=2.8Hz, 1H, Ar-H); 7.41 (t, J=8.4Hz, 1H, Ar-H); 7.21 (m, 3H, Ar-H); 7.13 (d, J=8.4Hz, 3H, Ar-H); 7.01 (s, 1H, Ar-H); 6.73 (s, 1H, Ar-H); 4.12(s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.91(br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.36 (m, 2H, CH ₂); 2.95 (br s, 2H, CH ₂); 2.59 (m, 4H, NCH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06(br s, 6H, CH ₃)
6		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-チオフェン-2-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, CD ₃ OD) 7.61 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H); 7.52 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.27-7.35 (m, 5H, Ar-H); 7.23(m, 2H, Ar-H); 7.18(s, 1H, Ar-H); 7.11 (t, J=2.7Hz, 1H, Ar-H); 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.65 (br s, 1H, NCH); 3.57 (m, 3H, NCH, CH ₂); 3.15 (m, 2H, CH ₂); 2.74 (m, 2H, NCH ₂); 2.55 (br s, 2H, NCH ₂); 1.47 (br s, 6H, CH ₃); 1.14 (br s, 6H, CH ₃)

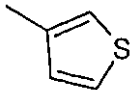
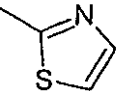
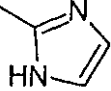
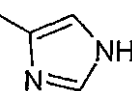
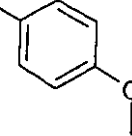
10

20

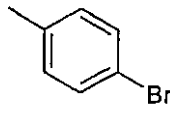
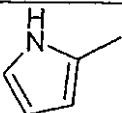
30

40

【表 3】

実施例#	R ¹	名 称	NMRデータ (400MHz)
7		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-チオフェン-3-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.74 (d, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 7.59 (q, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 7.43 (t, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.35 (d, J=5.6Hz, 1H, Ar-H); 7.21(m, 3H, Ar-H); 7.13 (m, 3H, Ar-H); 7.07(s, 1H, Ar-H); 4.26(s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.87 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.32 (br s, 2H, CH ₂); 2.97 (br s, 2H, CH ₂); 2.61 (m, 2H, NCH ₂); 2.52 (m, 2H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
8		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-チアゾール-2-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.91 (dd, J=2.78, 12.1Hz, 2H, Ar-H); 7.42 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.22 (m, 3H, Ar-H); 7.13 (m, 3H, Ar-H); 7.03 (s, 1H, Ar-H); 4.72 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.51 (br s, 2H, CH ₂); 3.15 (br s, 2H, CH ₂); 2.55 (m, 4H, NCH ₂); 1.30 (br s, 6H, CH ₃); 1.04 (br s, 6H, CH ₃)
9		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-[1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジン-4-イリデン]-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.71 (s, 2H, Ar-H); 7.42 (t, J=2.3Hz, 1H, Ar-H); 7.21 (m, 6H, Ar-H); 7.13 (s, 1H, Ar-H); 4.50 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.10 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.23 (br s, 4H, CH ₂); 2.53 (m, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
10		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-[1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-ピペリジン-4-イリデン]-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 9.12 (s, 1H, Ar-H); 7.83 (s, 1H, Ar-H); 7.41 (t, J=8.4Hz, 1H, Ar-H); 7.21 (m, 3H, Ar-H); 7.14 (m, 3H, Ar-H); 7.01 (s, 1H, Ar-H); 4.41 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.99 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.44 (br s, 2H, CH ₂); 3.02 (br s, 2H, CH ₂); 2.58 (m, 4H, NCH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
11		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-ピペリジン-4-イリデン]-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.41 (t, J=6.4Hz, 1H, Ar-H); 7.23 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.17 (m, 1H, Ar-H); 7.11 (m, 3H, Ar-H); 7.00 (s, 1H, Ar-H); 6.95 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 4.19 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.73 (s, 3H, OMe); 3.57 (br s, 2H, NCH); 3.33 (m, 2H, CH ₂); 2.96 (br s, 2H, CH ₂); 2.55 (m, 4H, NCH ₂); 1.36 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)

【表4】

実施例 #	R ¹	名 称	NMRデータ (400MHz)
12		4-{1-(3-アミノ-フェニル)-1-[1-(4-ブロモ-ベンジル)-ピペリジン-4-イリデン]-メチル}-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	(400MHz, DMSO) 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.49 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.33 (m, 1H, Ar-H); 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.11 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.00 (m, 2H, Ar-H); 6.85 (br s, 1H, Ar-H); 4.26 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.57 (m, 4H, NH ₂ , NCH); 3.34 (br s, 2H, CH ₂); 2.99 (br s, 2H, CH ₂); 2.50 (m, 4H, NCH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.07 (br s, 6H, CH ₃)
13		4-[1-(3-アミノ-フェニル)-1-(1-ピロール-2-イルメチル-ピペリジン-4-イリデン)-メチル]-N,N-ジイソプロピル-ベンズアミド	

10

【0030】

医薬組成物

本発明による新規化合物は、経口的に、舌下に、筋内に、皮下に、局所的に、鼻腔内に、腹膜内に、胸腔内に、静脈内に、硬膜外に、髄膜下に、脳室内に、そして関節への注射によって投与することができる。

20

好ましい投与経路は、経口、静脈内又は筋内である。

用量は、投与経路、疾患の重さ、患者の年齢及び体重並びに個々の処方計画及び特定の患者にとって最適な用量レベルを決定する時に主治医によって通常考慮される他の因子に左右される。

【0031】

本発明の化合物から医薬組成物を製造する際、不活性の医薬上許容しうる担体は、固体又は液体であることができる。固形製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤及び坐剤が含まれる。

30

【0032】

また、固体担体は、希釈剤、着香剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁化剤、結合剤又は錠剤崩壊剤として作用することができる1つ以上の物質であることができ、それはまたカプセル化物質であってもよい。

散剤では、担体は微粉碎された活性成分との混合物中にある微粉碎された固形物である。

錠剤では、活性成分を、必要な結合性を有する担体と適切な比率で混合して所望の形状及びサイズに成形する。

坐剤組成物を製造するには、最初に、低融点ろう、例えば脂肪酸グリセリド及びカカオ脂の混合物を溶融し、活性成分を、例えば攪拌によってその中に分散させる。次に、溶融した均質な混合物を、都合のよいサイズの型に注ぎ、冷やして凝固させる。

40

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、砂糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカンタ、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ろう、カカオ脂、等である。

【0033】

塩には、医薬上許容しうる塩が含まれるが、これに限定されるものではない。本発明の範囲内の医薬上許容しうる塩の例には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、酢酸カルシウム、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシル酸塩、フマル酸塩、グルカプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、イ

50

セチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブチル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリエチオジド、及びベンザチンが含まれる。

本発明の範囲内の医薬上許容しえない塩の例には、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、テトラフルオロホウ酸塩が含まれる。医薬上許容しえない塩は、それらの有益な物理的及び／又は化学的性質、例えば結晶化度のため有用である可能性がある。

好ましい医薬上許容しうる塩は、塩酸塩、硫酸塩及び酒石酸水素塩である。塩酸塩及び硫酸塩は、特に好ましい。

10

【0034】

組成物なる用語は、カプセル供給担体としてカプセル化物質を用いた活性成分の製剤を含むものとし、その中で活性成分（他の担体と共に又はなしで）は担体によって囲まれ、担体と会合している。同様に、カシェ剤が含まれる。

【0035】

錠剤、散剤、カシェ剤及びカプセル剤は、経口投与に適切な固体剤形として使用することができる。

組成物の液体には、液剤、懸濁剤及び乳剤が含まれる。活性化合物の滅菌水又は水－プロピレングリコール溶液は、非経口投与に適切な液体製剤の例として記載することができる。また、液体組成物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の液剤として処方することができる。

20

【0036】

経口投与の水性液剤は、活性成分を水中に溶解し、所望の適切な着色剤、着香剤、安定剤及び濃厚化剤を加えることによって製造することができる。経口使用のための水性懸濁剤は、微粉碎された活性成分を、水中で、粘性物質、例えば天然の合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び医薬製剤技術で知られている他の懸濁化剤と共に分散させることによって製造することができる。

【0037】

好ましくは、医薬組成物は、単位剤形である。このような形態では、組成物は適当な量の活性成分を含む単位用量に分割される。単位剤形は、パック製剤、離散量の製剤を含むパッケージ、例えばパケット単位にされた錠剤、カプセル剤及びバイアル又はアンプル中の散剤であることができる。また、単位剤形は、カプセル、カシェ剤又は錠剤それ自体であることができるし、又は適当な数のこれらのいずれかのパック形態であることができる。

30

【0038】

生物学的評価

生体外モデル

細胞培養

A．クローニングされたヒトμ、及び受容体及びネオマイシン耐性を発現するヒト293S細胞を、37及び5%CO₂で、カルシウムを含まないDMEM10%FBS、5%BCS、0.1%Pluronic F-68及び600μg/mlのゲネチシンを含む振盪フラスコ中の懸濁液中で成長させた。

40

【0039】

B．マウス及びラット脳を計量し、氷冷PBS（2.5mMEDTAを含む、pH7.4）中ですすいだ。ポリトロンを用いて、氷冷溶菌緩衝液（50mMトリス、pH7.0、2.5mMEDTA、使用直前に、フェニルメチルスルホニルフルオリドを、DMSO：エタノール中の0.5mM～0.5Mのストックに加えた）中で、脳を15秒間（マウス）又は30秒間（ラット）均質化した。

【0040】

膜調製

細胞をペレット化し、溶菌緩衝液（50mMトリス、pH7.0、2.5mMEDTA、

50

使用直前に P M S F を、エタノール中 0.1 mM ~ 0.1 M のストックに加えた) 中で再懸濁し、氷上で 15 分間インキュベートし、次いでポリトロンで 30 秒間均質化した。懸濁液を 4 で 10 分間、1000 g (最大) で遠心した。上澄液を氷上で保存し、ペレットを再懸濁し、前と同様に遠心した。両遠心からの上澄液を合わせ、46,000 g (最大) で 30 分間遠心した。ペレットを冷トリス緩衝液 (50 mM トリス / Cl, pH 7.0) 中で再懸濁し、再び遠心した。最終的なペレットを、膜緩衝液 (50 mM トリス, 0.32 M スクロース, pH 7.0) 中で再懸濁した。ポリプロピレン管中のアリコート (1 ml) をドライアイス / エタノール中で冷凍し、使用するまで -70 で保存した。S D S を用いて改良された Lowry アッセイによってタンパク質濃度を測定した。

10

【0041】

結合アッセイ

膜を 37 で解凍し、氷冷し、25 ゲージニードルに 3 回通過させ; 結合緩衝液 (50 mM のトリス, 3 mM の MgCl₂, 1 mg / ml の BSA (Sigma A-7888), pH 7.4、これを 0.22 μm フィルタで濾過した後、4 で保存し、これに新しく 5 μg / ml のアプロチニン, 10 μM のベスタチン、10 μM のジプロチンを加えた、D T T は含まない) 中に希釈した。適当な放射性リガンド 100 μl 及び種々の濃度の試験化合物 100 μl を含む氷冷した 12 x 75 mm のポリプロピレン管に、100 μl のアリコートを加えた。全結合 (T B) 及び非特異的 (N S) 結合を、それぞれ 10 μM ナロキソンの非存在下及び存在下で測定した。管をかき混ぜ、25 で 60 ~ 75 分間インキュベートし、この後、内容物を急速に真空濾過し、少なくとも 2 時間、0.1 % のポリエチレンイミン中に前もって浸した G F / B フィルタ (Whatman) を通して、約 12 ml / 管の氷冷洗浄緩衝液 (50 mM のトリス, pH 7.0, 3 mM の MgCl₂) により洗浄した。6 ~ 7 ml のシンチレーション液を含むミニバイアル中に少なくとも 12 時間フィルタを浸した後にベータカウンターを用いてフィルタに保持された放射活性 (d p m) を測定した。アッセイを 96 穴プレートで行う場合、96 箇所の P E I 浸漬ユニフィルタで濾過し、これを 3 x 1 ml の洗浄緩衝液で洗浄し、オーブン中 55 で 2 時間乾燥した。フィルタープレートを、50 μl の M S - 20 シンチレーション液 / 穴を加えた後に TopCount (Packard) で計数した。

20

【0042】

機能性アッセイ

化合物の作動薬活性は、化合物受容体の複合体が、G T P と、受容体が結合する G - タンパク質との結合を活性化する程度を測定することによって評価した。G T P 結合アッセイでは、G T P [³⁵S] を、試験化合物及びクローニングされたヒトオピオイド受容体を発現する H E K - 293 S 細胞からの膜、又は均質化されたラット及びマウス脳からの膜と結合させる。作動薬は、これらの膜中の G T P [³⁵S] の結合を刺激する。化合物の E C₅₀ 及び E_{max} 値は、用量応答曲線から決定する。受容体が作動薬活性に介在することを確認するため、拮抗薬ナルトリンドールによる用量応答曲線の正しいシフトを実施した。

30

【0043】

ラット脳 G T P 法

ラット脳膜を 37 で解凍し、25 - ゲージニードルに 3 回通過させ、G T P S 結合液 (50 mM Hepes, 20 mM の NaOH, 100 mM の NaCl, 1 mM の EDTA, 5 mM の MgCl₂, pH 7.4、新たな 1 mM の D T T, 0.1 % の BSA を加えた) で希釈した。最終的に 120 μM の G D P を膜希釈物に加えた。適当な量の膜タンパク質 (20 μg / 穴) 及び 100000 ~ 130000 d p m の G T P ³⁵S / 穴 (0.11 ~ 0.14 nM) を用いて 300 μl 中で実施した 10 点用量応答曲線から化合物の E C₅₀ 及び E_{max} を評価した。刺激された結合の基底及び最大を 3 μM の S N C - 80 の非存在下及び存在で測定した。

40

【0044】

データ分析

50

特異的結合 (S B) を T B - N S として算出し、そして種々の試験化合物の存在下での S B を、対照 S B のパーセンテージとして示した。特異的に結合した放射性リガンドの置換におけるリガンドの IC_{50} 及びヒル係数 (n_H) の値は、対数プロット又は曲線適合プログラム、例えば Ligand、GraphPad Prism、SigmaPlot もしくは ReceptorFit から算出した。 K_i の数値は、Cheng-Prussoff 式から算出した。 IC_{50} 、 K_i 及び n_H の平均 \pm S.E.M. 値を、少なくとも 3 つの置換曲線で試験したリガンドについて報告した。本発明の化合物の生物活性を表 2 に示す。

【0045】

【表 5】

表 2：生物学データ

実施例 #	HDELTA (nM)			ラット脳 (nM)		マウス脳 (nM)	
	IC_{50}	EC_{50}	%EMax	EC_{50}	%EMax	EC_{50}	%EMax
1-12	0.78-4.85	2.49-55.9	94-114	21.4-430	83-156	26.3-799.3	82-161

【0046】

受容体飽和実験

予想される K 値の 0.2 ~ 5 倍の範囲の濃度 (必要な放射性リガンドの量が可能ならば、10 倍まで) で適当な放射性リガンドを用いて細胞膜における結合アッセイを実施することによって放射性リガンドの K 値を測定した。特異的な放射性リガンド結合は、 $p\text{ mole/mg}$ の膜タンパク質として示した。個々の実験からの K 及び B_{max} の値は、ワンサイトモデル (one-site model) に従って特異結合 (B) 対個体からの nM 遊離 (F) 放射性リガンドの非線形適合から得た。

【0047】

Von Frey 試験を用いた機械性アロディニアの測定

試験は、Chaplan 等 (1994) に記載された方法を用いて 08:00 ~ 16:00 時の間で実施した。底部が脚へのアクセス可能なワイヤーメッシュになっているプレキシガラスケージ中にラットを入れ、10 ~ 15 分間、順化させた。試験部分は、左後脚の足底中央であり、感受性の低い足の肉趾を避けた。硬さが対数的に徐々に増加する一連の 8 種の Von Frey 毛 (0.41、0.69、1.20、2.04、3.63、5.50、8.51 及び 15.14 グラム; Stoelting, III, U S A) を脚に接触させた。von Frey 毛は、脚に対してわずかな反りが生じるのに十分な力で、足底表面に対して垂直にメッシュ床の下側から適用し、約 6 ~ 8 秒間保持した。脚を急激に引っ込める場合、正の反応と記載した。また、毛を除去して直ちに畏縮するのも正の反応とみなした。歩行はあいまいな反応とみなし、このような場合、刺激を繰り返した。

【0048】

試験プロトコール

F C A 処理した群について、手術後日 1 に動物を試験した。50% の引っ込め閾値は、Dixon (1980) のアップ - ダウン法 (up-down method) を用いて測定した。試験は、一連の中程にあたる 2.04 g の毛で開始した。上り又は下りにかかわらず、刺激は常に連続的なやり方で与えた。最初に選択された毛に対して脚の引っ込め反応がなければ、より強い刺激を与え; 脚を引っ込めた場合には、次により弱い刺激を選んだ。この方法による最適閾値の算出には 50% 閾値付近で 6 つの反応が必要であり、これらの 6 つの反応の計数は、反応の最初の変化が生じた時、例えば閾値が最初に超えた時に開始した。閾値が刺激の範囲外になった場合は、それぞれ 15.14 (通常の感度) 又は 0.41 (最大異痛) の値にした。正及び負の反応の得られたパターンを、表記法を用いて表にした。X = 引っ込めなかった; O = 引っ込めた、そして 50% の引っ込め閾値は、式:

10

20

30

40

50

50 % g 閾値 = $10^{(X_f + k)} / 10,000$

を用いて内挿した。式中、 X_f = 使用する最後の von Frey 毛の値 (ログ単位) ; k = 正 / 負の反応パターンについての表の数値 (Chaplan 等 (1994)) ; そして Δ = 刺激間の平均の差分 (ログ単位) である。ここで $\Delta = 0.224$ 。

【0049】

Von Frey 閾値は、Chaplan 等 1994 に従って最大可能な効果 (% M P E) のパーセントに転化した。以下の式は、% M P E を計算するために用いた：

【数 1】

$$\%MPE = \frac{\text{薬物処理した閾値 (g)} - \text{異痛閾値 (g)}}{\text{対照閾値 (g)} - \text{異痛閾値 (g)}} \times 100$$

10

【0050】

試験物質の投与

von Frey 試験前に、試験物質をラットに注射 (皮下、腹膜内、静脈内又は経口的に) し、試験化合物の投与間の時間及び von Frey 試験は、試験化合物の性質に応じて変更した。

【0051】

身もだえ試験

酢酸は、マウスの腹膜内に投与した時に腹筋を収縮させる。次に典型的なパターンでは、これはマウスの身体に広がる。鎮痛薬を投与した時には、この記載した運動はあまり頻繁に観察されず、その薬物は潜在的に良好な候補物質として選ばれる。

20

【0052】

以下の要素：動物が身動きしない；下背部をわずかに下げる、両脚の足底状況が観察可能である；があるときにのみ完全な及び典型的な身もだえ反射とみなした。本アッセイでは、本発明の化合物は、 $1 \sim 100 \mu\text{mol} / \text{kg}$ の経口投薬後、身もだえ反応の有意な阻害を示した。

【0053】

(i) 液剤調製

酢酸 (AcOH) : $0.6\% \text{ AcOH}$ の最終濃度で 20 ml の最終体積にするため $120 \mu\text{l}$ の酢酸を 19.88 ml の蒸留水に加えた。次に、液剤を混合し (かきまぜ)、注射

30

の準備をした。
化合物 (薬物) : 各化合物を製造し、標準方法に従って最も適切なビヒクル中に溶解した。

【0054】

(ii) 液剤投与

化合物 (薬物) を、試験前 20 分、 30 分又は 40 分に (化合物の種類及びその特性による)、 $10 \text{ ml} / \text{kg}$ (平均マウス体重を考慮して) で経口的に、腹膜内に (i.p.) 皮下に (s.c.) 又は静脈内に (i.v.) 投与した。化合物を中枢に供給する時は、心室内に (i.c.v.) 又は髄膜下に (i.t.)、 $5 \mu\text{l}$ の体積を投与した。

試験直前に $10 \text{ ml} / \text{kg}$ (平均マウス体重を考慮して) で、 AcOH を 2 箇所腹膜内 (i.p.) 投与した。

40

【0055】

(iii) 試験

動物 (マウス) を 20 分間観察し、事象 (身もだえ反射) 数を記し、実験終了後にまとめた。接触床を備えた個々の「シューボックス」ケージ中にマウスを保持した。通常、合計 4 匹のマウスを同時に観察した (一つの対照及び 3 つの用量の薬物)。

不安症及び不安症に類似の適応症について、ラットにおける geller - seifter 葛藤試験で有効性を確認した。

機能性胃腸障害の適応症について、Coutinho SV 等, in American Journal of Physiology-Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2): G307-16, 2002 年 2 月に記載されたア

50

ッセイではラットにおける有効性を確認することができる。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094786 A1(51) International Patent Classification: C07D 211/70,
401/06, 405/06, 409/06, A61K 31/445, 31/4523, A61P
25/04, 25/22MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00954

(22) International Filing Date: 16 May 2002 (16.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BR, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GF, GH, GM, GR, GU, HT, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, 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)

— of inventorship (Rule 4.17(vi)) for US only

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SI]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-
Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Québec H4S 1Z9 (CA). WEL, Zhongyong [CA/CA]; As-
traZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,(54) Title: 4-(PHENYL-PIPERIDIN-4-YLIDENE-METHYL)-BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE
TREATMENT OF PAIN ANXIETY OR GASTROINTESTINAL DISORDERS

(57) Abstract: Compounds of general formula I: R¹ is selected from any one of phenyl, pyridinyl, pyrrolyl, thienyl, furanyl, imida-
zolidyl, triazolyl, thiazolidyl and pyridine N-oxide; where each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may optionally and independ-
ently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched C₁-C₆? alkyl, NO₂, CF₃, C₁-C₂ alkoxy,
chloro, fluoro, bromo, and iodo. The substitutions on the phenyl ring and on the heteroaromatic ring may take place in any position
on said ring systems; are disclosed and claimed in the present application, as well as salts and pharmaceutical compositions com-
prising: novel compounds and their use in therapy, in particular in the management of pain, anxiety and functional gastrointestinal
disorders.

WO 02/094786 A1

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

4-(phenyl-piperidin-4-ylidene-methyl)-benzamide derivatives and their use for the treatment of pain, anxiety or gastrointestinal disorders.

Field of the Invention

5 The present invention is directed to novel compounds, to a process for their preparation, their use and pharmaceutical compositions comprising the novel compounds. The novel compounds are useful in therapy, and in particular for the treatment of pain, anxiety and functional gastrointestinal disorders.

Background of the Invention

10 The δ receptor has been identified as having a role in many bodily functions such as circulatory and pain systems. Ligands for the δ receptor may therefore find potential use as analgesics, and/or as antihypertensive agents. Ligands for the δ receptor have also been
15 shown to possess immunomodulatory activities.

The identification of at least three different populations of opioid receptors (μ , δ and κ) is now well established and all three are apparent in both central and peripheral nervous systems of many species including man. Analgesia has been observed in various animal
20 models when one or more of these receptors has been activated.

With few exceptions, currently available selective opioid δ ligands are peptidic in nature and are unsuitable for administration by systemic routes. One example of a non-peptidic δ -agonist is SNC80 (Bilsky E.J. et al., *Journal of Pharmacology and Experimental*
25 *Therapeutics*, 273(1), pp. 359-366 (1995)). There is however still a need for selective δ -agonists having not only improved selectivity, but also an improved side-effect profile.

Thus, the problem underlying the present invention was to find new analgesics having improved analgesic effects, but also with an improved side-effect profile over current μ
30 agonists, as well as having improved systemic efficacy.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

2

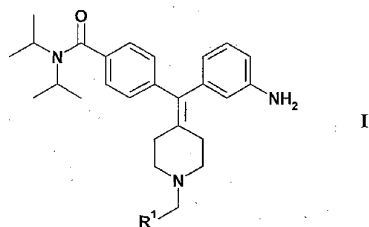
Analgesics that have been identified and are existing in the prior art have many disadvantages in that they suffer from poor pharmacokinetics and are not analgesic when administered by systemic routes. Also, it has been documented that preferred δ agonist compounds, described within the prior art, show significant convulsive effects when administered systemically.

We have now found certain compounds that exhibit surprisingly improved properties, *i.e.* improved δ -agonist potency, in vivo potency, pharmacokinetic, bioavailability, in vitro stability and/or lower toxicity.

10

Outline of the invention

The novel compounds according to the present invention are defined by the formula I



15

wherein

R^1 is selected from any one of

(i) phenyl;

20



WO 02/094786

PCT/SE02/00954

3

(ii) pyridinyl



5 (iii) thienyl



(iv) furanyl



10

(v) imidazolyl



(vi) triazolyl



15

(vii) pyrrolyl



20 (viii) thiazolyl



WO 02/094786

PCT/SE02/00954

4

(ix) pyridyl-N-oxide



where each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may optionally and independently
 5 be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched
 C_1 - C_6 alkyl, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo. The substitutions
 on the phenyl ring and on the heteroaromatic ring may take place in any position on said
 ring systems;

10 A further embodiment of the present invention is a compound according to figure I wherein
 R^1 is as defined above and each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may
 independently be further substituted by a methyl group

A further embodiment of the present invention is a compound according to figure I wherein
 15 R^1 is phenyl, pyrrolyl, pyridinyl, thienyl or furanyl, optionally with 1 or 2 of the preferred
 substituents on the R^1 phenyl or R^1 heteroaromatic ring.

Another embodiment of the present invention is a compound according to figure I wherein
 R^1 is phenyl, pyrrolyl or pyridinyl, optionally with 1 or 2 of the preferred substituents on
 20 the R^1 phenyl or R^1 heteroaromatic ring.

Another embodiment of the present invention is a compound according to figure I wherein
 R^1 is thienyl or furanyl, optionally with 1 or 2 of the preferred substituents on the R^1
 heteroaromatic ring.

25 Within the scope of the invention are also salts and enantiomers of the compounds of the
 formula I, including salts of enantiomers.

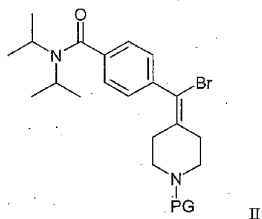
When the R^1 phenyl ring and the R^1 heteroaromatic ring(s) are substituted, the preferred
 substituents are selected from anyone of CF_3 , methyl, iodo, bromo, fluoro and chloro.

WO 02/094786

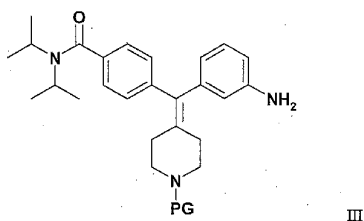
PCT/SE02/00954

5

Reaction step g in Scheme 1, *vide infra*, is performed by reacting an intermediate compound of the general formula II



wherein PG is a urethane or urethane protecting group, such as Boc and CBZ or benzyl or substituted benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl, with 3-aminophenyl boronic acid, using a palladium catalyst, e.g. Pd(PPh₃)₄, in the presence of a base, e.g. Na₂CO₃, to give the compounds of general formula III,



which is thereafter deprotected, under standard conditions and alkylated under reductive conditions with a compound of the general formula R¹-CHO to give compounds of the general formula I.

The novel compounds of the present invention are useful in therapy, especially for the treatment of various pain conditions such as chronic pain, neuropathic pain, acute pain,

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

6

cancer pain, pain caused by rheumatoid arthritis, migraine, visceral pain etc. This list should however not be interpreted as exhaustive.

5 Compounds of the invention are useful as immunomodulators, especially for autoimmune diseases, such as arthritis, for skin grafts, organ transplants and similar surgical needs, for collagen diseases, various allergies, for use as anti-tumour agents and anti viral agents.

10 Compounds of the invention are useful in disease states where degeneration or dysfunction of opioid receptors is present or implicated in that paradigm. This may involve the use of isotopically labelled versions of the compounds of the invention in diagnostic techniques and imaging applications such as positron emission tomography (PET).

15 Compounds of the invention are useful for the treatment of diarrhoea, depression, anxiety and stress-related disorders such as post-traumatic stress disorders, panic disorder, generalized anxiety disorder, social phobia, and obsessive compulsive disorder; urinary incontinence, various mental illnesses, cough, lung oedema, various gastro-intestinal disorders, e.g. constipation, functional gastrointestinal disorders such as Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia, Parkinson's disease and other motor disorders, traumatic brain injury, stroke, cardioprotection following myocardial infarction, spinal
20 injury and drug addiction, including the treatment of alcohol, nicotine, opioid and other drug abuse and for disorders of the sympathetic nervous system for example hypertension.

25 Compounds of the invention are useful as an analgesic agent for use during general anaesthesia and monitored anaesthesia care. Combinations of agents with different properties are often used to achieve a balance of effects needed to maintain the anaesthetic state (eg. amnesia, analgesia, muscle relaxation and sedation). Included in this combination are inhaled anaesthetics, hypnotics, anxiolytics, neuromuscular blockers and opioids.

30 Also within the scope of the invention is the use of any of the compounds according to the formula I above, for the manufacture of a medicament for the treatment of any of the conditions discussed above.

WO 02/094786

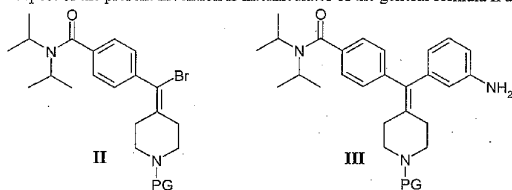
PCT/SE02/00954

7

A further aspect of the invention is a method for the treatment of a subject suffering from any of the conditions discussed above, whereby an effective amount of a compound according to the formula I above, is administered to a patient in need of such treatment.

5

A further aspect of the present invention is intermediates of the general formula II and III,



wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or substituted benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl.

10

Methods of preparation

EXAMPLES

The invention will now be described in more detail by the following Schemes and

15

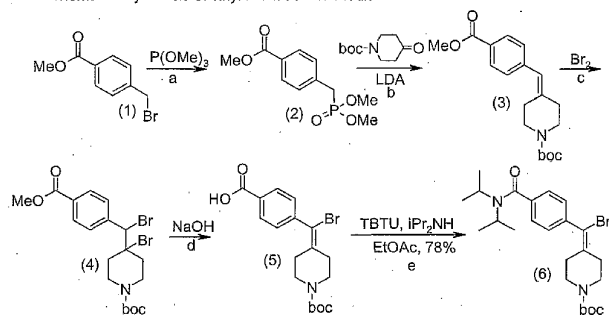
Examples, which are not to be construed as limiting the invention.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

8

Scheme 1: Synthesis of vinyl bromide intermediate 6.

Intermediate 2: 4-(Dimethoxy-phosphorylmethyl)-benzoic acid methyl ester.

A mixture of starting material 1 (11.2 g, 49 mmol) and trimethyl phosphite (25 mL) was refluxed under N_2 for 5 hrs. Excess trimethyl phosphite was removed by co-distillation with toluene to give compound 2 in quantitative yield:

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.20 (d, 2H, $J=22$ Hz, CH_2), 3.68 (d, 3H 10.8 Hz, OCH_3), 3.78 (d, 3H, 11.2 Hz, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.38 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar-H).

Intermediate 3: 4-(t-Methoxycarbonyl-benzylidene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 10 To a solution of 2 in dry THF (200 mL) was added dropwise lithium diisopropylamide (32.7 mL 1.5 M in hexanes, 49 mmol) at $-78^\circ C$. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature prior to addition of *N-tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (9.76 g, 49 mmol in 100 mL dry THF). After 12 hrs, the reaction mixture was quenched with water (300 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The combined organic
- 15 phases were dried over $MgSO_4$ and evaporated to give a crude product, which was purified by flash to provide 3 as a white solid (5.64 g, 35%):

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

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9H), 2.31 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (s, 1H, CH), 7.20 (d $J=6.7$

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

9

H_z, 2H, Ar-H), 7.94 (d, J=6.7 Hz, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 28.3, 29.2, 36.19, 51.9, 123.7, 127.8, 128.7, 129.4, 140.5, 142.1, 154.6, 166.8.

Intermediate 4: (4-methoxycarbonyl-phenyl)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a mixture of **3** (5.2 g, 16 mmol) and K₂CO₃ (1.0 g) in dry dichloromethane (200 mL) was added a solution of bromine (2.9 g, 18 mmol) in 30 mL CH₂Cl₂ at 0 °C. after 1.5 hrs at room temperature, the solution after filtration of K₂CO₃ was condensed. The residue was then dissolved in ethyl acetate (200 mL), washed with water (200 mL), 0.5 M HCl (200 mL) and brine (200 mL), and dried over MgSO₄. Removal of solvents provided a crude product, which was recrystallized from methanol to give **4** as a white solid (6.07 g, 78%):

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

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 3.08 (br, 2H), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (br, 3H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H) 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 28.3, 36.6, 38.3, 40.3, 52.1, 63.2, 72.9, 129.0, 130.3, 130.4, 141.9, 154.4, 166.3.

Intermediate 5: 4-[bromo-(4-carboxy-phenyl)-methylene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A solution of **4** (5.4 g 11 mmol) in methanol (300 mL) and 2.0 M NaOH (100 mL) was heated at 40 °C for 3 hrs. The solid was collected by filtration, and dried overnight under vacuum. The dry salt was dissolved in 40% acetonitrile/water, and was adjusted to pH 2 using concentrated HCl. Product **5** (3.8 g, 87%) was isolated as a white powder by filtration:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H, ^tBu), 2.22 (dd, J=5.5 Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.64 (dd, J=5.5 Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, J=5.5 Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.54 (dd, J=5.5 Hz, 6.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J=6.7 Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, J=6.7 Hz, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 28.3, 31.5, 34.2, 44.0, 115.3, 128.7, 129.4, 130.2, 137.7, 145.2, 154.6, 170.3;

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

10

Intermediate 6: 4-[bromo-(4-diisopropylcarbamoyl-phenyl)-methylene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

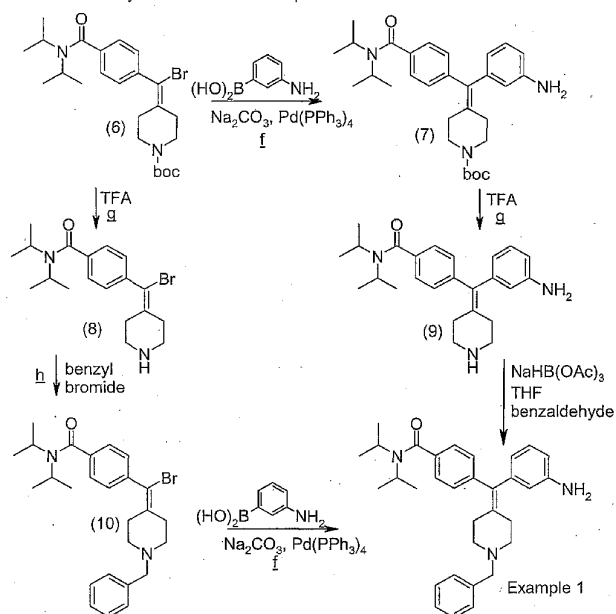
To a light suspension of acid (5) (50.27 g, 0.127 mol, 1.0 equiv.) in ethyl acetate (350 ml) at room temperature is added diisopropylamine (71.10 ml, 0.510 mol, 4.0 equiv.) and 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetra-methyluroniumtetrafluoroborate (TBTU, 44.90 g, 0.140 mol, 1.1 equiv.). After stirring the resulting thin white suspension for two days, the reaction is quenched by adding water (200 ml) and the two phases separated. The aqueous phase is back-extracted twice with dichloromethane (100 ml). The combined organic phases are washed with an aqueous 1M HCl solution (150 ml) and brine (100 ml), dried with sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to a light yellow oil. The crude product was recrystallized in tert-butyl methyl ether (300 ml). The filtrate was purified by flash chromatography eluting with 30% ethyl acetate in hexanes and recrystallized in a (10:90) ethyl acetate:hexanes mixture. The white solid products were combined (47.28g, 78 % yield)

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

11

Scheme 2: Synthetic route to Example 1 and Intermediate 9



Intermediate 7: *N,N*-diisopropyl-4-(3-aminoprop-1-en-1-yl)-benzamide.

- To a solution of vinyl bromide 6 (9.09g, 18.96 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (100 ml) at room temperature was added 2-aminoboronic acid (3.12 g, 22.75 mmol, 1.2 equiv.) followed by ethanol (20 ml) and sodium carbonate (2M aqueous solution, 23.7 ml, 47.4 mmol, 2.5 equiv.). After purging with nitrogen the system for 15 minutes, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.58g, 1.37 mmol, 0.072 equiv.) was added to the mixture which was then brought to 90°C. After stirring overnight, the reaction was cooled down to room temperature and the phases separated. The organic phase was washed
- twice with water (50 ml) and then with brine (50 ml). The aqueous phase was back-

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

12

extracted with dichloromethane (80 ml). The latter organic phase was washed twice with water (50 ml) and then with brine (50 ml). The organic phases were combined, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 50% ethyl acetate in hexanes (6.06 g, 65%).

Intermediate 9: 4-[1-(3-amino-phenyl)-1-piperidin-4-ylidene-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide.

To a solution of the carbamate 7 (5.20g, 10.6 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (100 ml) at room temperature was added trifluoroacetic acid (TFA) (8.15 ml, 105.8 mmol, 10.0 equiv.). After stirring for 3 hours, the reaction was quenched by the addition of a 2M aqueous sodium hydroxide solution (100 ml). The phases were separated. The organic phase was washed twice with 2M aqueous sodium hydroxide solution (50 ml), dried with sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 3.81 g of desired compound (92%).

A aliquot (450 mg, 1.15 mmol) of the deprotected amine was purified by reverse phase preparative HPLC (gradient :10% to 50% B in A, A:0.1%TFA in water; B: 0.1%TFA in acetonitrile). The fraction was concentrated under reduced pressure and neutralized to pH=10 with 2M aqueous sodium hydroxide solution. The mixture is then extracted twice with ethyl acetate (20 ml). The organic phases are combined, dried with sodium sulfate, filtered. To this mixture was added 1M HCl solution in diethyl ether (4 ml, ca. 3.5 equiv.). The resulting mixture was then concentrated under reduced pressure. The white solids were triturated with diethyl ether and concentrated under reduced pressure to yield 336.7 mg of product.

¹H NMR (δ in ppm) (400MHz, CD₃OD) 7.51 (t, J= 8.4Hz, 1H, Ar-H) ; 7.20-7.38 (m, 7H, Ar-H) ; 3.81 (br s, 1H, NCH) ; 3.61 (br s, 1H, NCH) ; 3.26 (m, 4H, NCH₂) ; 2.59 (m, 4H, NCH₂) ; 1.48 (br s, 6H, CH₃) ; 1.13 (br s, 6H, CH₃)

Elemental analysis: Found C, 57.88; H, 7.08; N, 7.54. Calcd for C₂₅H₃₃N₃O x 3.5HCl requires C, 57.84; H, 7.09; N, 8.09%.

Example 1: N,N-diisopropyl-4-(3-aminophenyl)-N-benzyl-piperidin-4-ylidene-methyl)-benzamide.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

13

(i) Preparation of *N,N*-diisopropyl-4-(bromo-*N*-benzyl-piperidin-4-ylidene-methyl)-benzamide (compound 10)

Compound 6 prepared above (2.26 g, 5.0 mmol), is treated with TFA (25 mL) in dichloromethane (25 mL) at room temperature. After 2 h, the reaction mixture is condensed to give a residue (compound 8), which is dissolved in acetonitrile (20 mL), and reacted with benzyl bromide (5.0 mmol) at r.t. for 2 hours. The reaction mixture is condensed, and then dissolved in ethyl acetate (100 mL). The organic solution is washed with 1N NH₄OH and brine, and dried over MgSO₄. Removal of solvents provides a crude product, which is purified by flash chromatography to give compound 8.

To a solution of amine (8) (4.76g, 13.6mmol) in dichloromethane (120mL) at 0°C was added triethylamine (5.7mL, 41.0mmol) and benzyl bromide (1.8mL, 15.1mmol). The reaction was gradually warmed to room temperature and after 24 hours the reaction was washed with water (1x100mL) and the organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography, eluting 50% to 60% ethyl acetate in hexanes to yield 3.80g (64% yield) of product.

(ii) *N,N*-diisopropyl-4-(3-aminophenyl-*N*-benzyl-piperidin-4-ylidene-methyl)-benzamide (example 1)

To a flask containing 8.5g of vinyl bromide (10) is added xylene (120mL), ethanol (80mL) and 3-aminophenyl boronic acid (3.96g, 1.5eq). The solution is degassed (30 minutes) and then sodium carbonate (29.0mL, 2N, 3.0eq, degassed for 30 minutes) was added via cannula. Palladium tetrakis(triphenyl)phosphine (1.67g, 0.075eq) is added. The reaction mixture is degassed for 10 minutes then stirred at 80°C overnight. The reaction is then cooled, diluted with water and filtered through diatomaceous earth. The organics are removed and the aqueous extracted with ether (2 x 100mL). The combined organics are dried with anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. Residue is purified by flash chromatography eluting with 2% MeOH/CH₂Cl₂ to 4% MeOH/CH₂Cl₂.

30

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

14

Example 1 (alternative preparation): *N,N*-diisopropyl-4-(3-aminophenyl-*N*-benzyl-piperidin-4-ylidene-methyl)-benzamide.

To a solution of amine 9 (375 mg, 0.96 mmol, 1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (20 ml) at room temperature was added benzaldehyde (117 μ l, 1.15 mmol, 1.2 equiv.). After stirring for 10 minutes sodium triacetoxyborohydride (265 mg, 1.25 mmol, 1.3 equiv.) was added to the solution. After stirring overnight, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (10 ml) and 2M aqueous sodium hydroxide solution (15 ml). The phases were separated and the organic phase washed with brine (15 ml). The former aqueous phase is back-extracted with dichloromethane three times (15 ml). The organic phases were combined, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC (gradient :10% to 50% B in A, A:0.1%TFA in water; B: 0.1%TFA in acetonitrile). The fraction was concentrated under reduced pressure and neutralized to pH=11 with 2M aqueous sodium hydroxide solution. The mixture is then extracted twice with ethyl acetate (30 ml). The organic phases are combined, dried with sodium sulfate, filtered. To this mixture was added 1M HCl solution in diethyl ether (4 ml, ca. 3.5 equiv.). The resulting mixture was then concentrated under reduced pressure. The white solids were triturated with diethyl ether and concentrated under reduced pressure to yield 294 mg of product (53% yield)

¹H NMR (δ in ppm): (400MHz, DMSO) 7.56 (s, 2H, Ar-H) ; 7.41 (m, 4H, Ar-H) ; 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H) ; 7.08-7.15 (m, 4H, Ar-H) ; 6.96 (s, 1H, Ar-H) ; 4.26 (s, 2H, NCH₂Ar) ; 4.00 (br s, 2H, NH₂) ; 3.60 (br s, 2H, NCH) ; 3.32 (br s, 2H, CH₂) ; 3.00 (br s, 2H, CH₂) ; 2.57 (m, 4H, NCH₂) ; 1.31 (br s, 6H, CH₃) ; 1.06 (br s, 6H, CH₃)

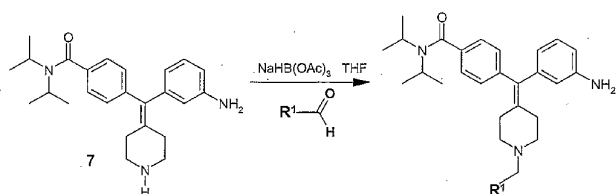
Elemental analysis: Found C, 64.33; H, 7.10; N, 6.40. Calculated for C₃₂H₃₉N₃O x 3.2HCl C, 64.23; H, 7.11; N, 7.02%.

Additional Examples 2-13 were prepared by following the general synthetic procedure below. The procedure described above for Example 1 is typical.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

15



To a solution of compound 7 in dry tetrahydrofuran (THF) is added the aldehyde (1-1.5eq), followed by sodium triacetoxyborohydride (1-1.6eq). The reaction is stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for an extended period of time (6-48 hours) to ensure complete reaction. The reaction mixture is then subjected to a standard work-up procedure and standard purification. The amount of THF is not crucial. An amount corresponding to about 30mL per gram of amine is preferred.

Analytical data for the synthetic Examples is shown in Table 1 below.

Table 1: Analytical data for synthetic Examples.

Ex. #	R ¹	Name	NMR data (400MHz)
1		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-benzyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl - benzamide.	(400MHz, DMSO) 7.56 (s, 2H, Ar-H); 7.41 (m, 4H, Ar-H); 7.22 (d, J=7.4Hz, 2H, Ar-H); 7.08-7.15 (m, 4H, Ar-H); 6.96 (s, 1H, Ar-H); 4.26 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.00 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.32 (br s, 2H, CH ₂); 3.00 (br s, 2H, CH ₂); 2.57 (m, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃).
2		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl - benzamide.	(400MHz, CD ₃ OD) 8.74 (d, J=5.5Hz, 1H, Ar-H); 8.12 (dd, J=5.4, 5.6Hz, 1H, Ar-H); 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.63 (m, 1H, Ar-H); 7.51 (t, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.20-7.40 (m, 7H, Ar-H); 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.80 (br s, 1H, NCH); 3.61 (br s, 1H, NCH); 3.20-3.25 (m, 4H, CH ₂); 2.70 (m, 4H, NCH ₂); 1.47 (br s, 6H, CH ₃); 1.15 (br s, 6H, CH ₃).

Table 1 (continued): Analytical data for synthetic Examples.





Ex. #	R ¹	Name	NMR data (400MHz)
3		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-4-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide.	(400 MHz, DMSO) 8.85 (d, J=5.6Hz, 2H, Ar-H); 8.05 (d, J=5.6Hz, 2H, Ar-H); 7.42 (t, J=8.2Hz, 1H, Ar-H); 7.22 (t, J=7.4Hz, 3H, Ar-H); 7.12 (t, J=7.4Hz, 3H, Ar-H); 7.04 (s, 1H, Ar-H); 4.49 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.58 (br s, 2H, NCH); 3.38 (br s, 2H, CH ₂); 3.06 (br s, 2H, CH ₂); 2.66 (br s, 2H, NCH ₂); 2.49 (br s, 2H, NCH ₂); 2.45 (s, 2H, NH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
4		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide.	(400MHz, DMSO) 7.76 (d, J=1.9Hz, 1H, Ar-H); 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.21(m, 3H, Ar-H); 7.12 (d, J=8.3 Hz, 3H, Ar-H); 7.01(s, 1H, Ar-H); 6.68 (d, J=3.8 Hz, 1H, Ar-H); 6.52 (t, J=2.8Hz, 1H, Ar-H); 4.35 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.07 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.34 (br s, 2H, CH ₂); 2.99 (br s, 2H, CH ₂); 2.53 (br s, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.19 (br s, 6H, CH ₃)
5		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide.	(400MHz, DMSO) 7.81 (s, 1H, Ar-H); 7.70 (d, J=2.8Hz, 1H, Ar-H); 7.41 (t, J=8.4Hz, 1H, Ar-H); 7.21 (m, 3H, Ar-H); 7.13 (d, J=8.4Hz, 3H, Ar-H); 7.01 (s, 1H, Ar-H); 6.73 (s, 1H, Ar-H); 4.12(s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.91(br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.36 (m, 2H, CH ₂); 2.95 (br s, 2H, CH ₂); 2.59 (m, 4H, NCH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06(br s, 6H, CH ₃)
6		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	(400MHz,CD ₃ OD) 7.61 (d, J=6.5Hz, 1H, Ar-H); 7.52 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.27-7.35 (m, 5H, Ar-H); 7.23(m, 2H, Ar-H); 7.18(s, 1H, Ar-H); 7.11 (t, J=2.7Hz, 1H, Ar-H); 4.60 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.65 (br s, 1H, NCH); 3.57 (m, 3H, NCH, CH ₂); 3.15 (m, 2H, CH ₂); 2.74 (m, 2H, NCH ₂); 2.55 (br s, 2H, NCH ₂); 1.47 (br s, 6H, CH ₃); 1.14 (br s, 6H, CH ₃)

Table 1 (continued): Analytical data for synthetic Examples.








Ex. #	R ¹	Name	NMR data (400MHz)
7		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	(400MHz, DMSO) 7.74 (d, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 7.59 (q, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 7.43 (t, J=8.3Hz, 1H, Ar-H); 7.35 (d, J=5.6Hz, 1H, Ar-H); 7.21(m, 3H, Ar-H); 7.13 (m, 3H, Ar-H); 7.07(s, 1H, Ar-H); 4.26(s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.87 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.32 (br s, 2H, CH ₂); 2.97 (br s, 2H, CH ₂); 2.61 (m, 2H, NCH ₂); 2.52 (m, 2H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
8		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiazol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	(400MHz, DMSO) 7.91 (dd, J=2.78, 12.1Hz, 2H, Ar-H); 7.42 (t, J=7.4Hz, 1H, Ar-H); 7.22 (m, 3H, Ar-H); 7.13 (m, 3H, Ar-H); 7.03 (s, 1H, Ar-H); 4.72 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.51 (br s, 2H, CH ₂); 3.15 (br s, 2H, CH ₂); 2.55 (m, 4H, NCH ₂); 1.30 (br s, 6H, CH ₃); 1.04 (br s, 6H, CH ₃)
9		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	(400MHz, DMSO) 7.71 (s, 2H, Ar-H); 7.42 (t, J=2.3Hz, 1H, Ar-H); 7.21 (m, 6H, Ar-H); 7.13 (s, 1H, Ar-H); 4.50 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4.10 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.23 (br s, 4H, CH ₂); 2.53 (m, 4H, NCH ₂); 1.31 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
10		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	(400MHz, DMSO) 9.12 (s, 1H, Ar-H); 7.83 (s, 1H, Ar-H); 7.41 (t, J=8.4Hz, 1H, Ar-H); 7.21(m, 3H, Ar-H); 7.14 (m, 3H, Ar-H); 7.01(s, 1H, Ar-H); 4.41 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.99 (br s, 2H, NH ₂); 3.60 (br s, 2H, NCH); 3.44 (br s, 2H, CH ₂); 3.02 (br s, 2H, CH ₂); 2.58 (m, 4H, NCH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)
11		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(4-methoxy-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	(400MHz, DMSO) 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.41 (t, J=6.4Hz, 1H, Ar-H); 7.23 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.17 (m, 1H, Ar-H); 7.11 (m, 3H, Ar-H); 7.00 (s, 1H, Ar-H); 6.95 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 4.19 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.73 (s, 3H, OMe); 3.57 (br s, 2H, NCH); 3.33 (m, 2H, CH ₂); 2.96 (br s, 2H, CH ₂); 2.55 (m, 4H, NCH ₂); 1.36 (br s, 6H, CH ₃); 1.06 (br s, 6H, CH ₃)

Table 1 (continued): Analytical data for synthetic Examples.

Ex. #	R ¹	Name	NMR data (400MHz)
12		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(4-bromo-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	(400MHz, DMSO) 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.49 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.33 (m, 1H, Ar-H); 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.11 (d, J=8.3Hz, 2H, Ar-H); 7.00 (m, 2H, Ar-H); 6.85 (br s, 1H, Ar-H); 4.26 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 3.57 (m, 4H, NH ₂ , NCH); 3.34 (br s, 2H, CH ₂); 2.99 (br s, 2H, CH ₂); 2.50 (m, 4H, NCH ₂); 1.32 (br s, 6H, CH ₃); 1.07 (br s, 6H, CH ₃)
13		4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyrrol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide	

Pharmaceutical compositions

- 5 The novel compounds according to the present invention may be administered orally, sublingually, intramuscularly, subcutaneously, topically, intranasally, intraperitoneally, intrathoracically, intravenously, epidurally, intrathecally, intracerebroventricularly and by injection into the joints.

- 10 A preferred route of administration is orally, intravenously or intramuscularly.

The dosage will depend on the route of administration, the severity of the disease, age and weight of the patient and other factors normally considered by the attending physician, when determining the individual regimen and dosage level as the most appropriate for a

- 15 particular patient.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets, and suppositories.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

19

A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents; solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, or tablet disintegrating agents; it can also be an encapsulating material.

5 In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

10 For preparing suppository compositions, a low-melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides and cocoa butter is first melted and the active ingredient is dispersed therein by, for example, stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds and allowed to cool and solidify.

15 Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, a low-melting wax, cocoa butter, and the like.

Salts include, but are not limited to, pharmaceutically acceptable salts. Examples of
20 pharmaceutically acceptable salts within the scope of the present invention include: acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bitartrate, bromide, calcium acetate, camsylate, carbonate, chloride, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, glucaptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, isethionate, lactate,
25 lactobionate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, pamoate (embonate), pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, sulfate, tannate, tartrate, teoclate, triethiodide, and benzathine.

Examples of pharmaceutically unacceptable salts within the scope of the present invention
30 include: hydriodide, perchlorate, tetrafluoroborate. Pharmaceutically unacceptable salts

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

20

could be of use because of their advantageous physical and/or chemical properties, such as crystallinity.

Preferred pharmaceutically acceptable salts are hydrochlorides, sulfates and bitartrates.

5 The hydrochloride and sulfate salts are particularly preferred.

The term composition is intended to include the formulation of the active component with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component (with or without other carriers) is surrounded by a carrier which is thus in association with it.

10 Similarly, cachets are included.

Tablets, powders, cachets, and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

15 Liquid from compositions include solutions, suspensions, and emulsions. Sterile water or water-propylene glycol solutions of the active compounds may be mentioned as an example of liquid preparations suitable for parenteral administration. Liquid compositions can also be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

20 Aqueous solutions for oral administration can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavoring agents, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water together with a viscous material such as natural synthetic gums, resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, and other
25 suspending agents known to the pharmaceutical formulation art.

Preferably the pharmaceutical compositions is in unit dosage form. In such form, the composition is divided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing
30 discrete quantities of the preparations, for example, packeted tablets, capsules, and powders

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

21

in vials or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or tablet itself, or it can be the appropriate number of any of these packaged forms.

BIOLOGICAL EVALUATION

5 In vitro model

Cell culture

A. Human 293S cells expressing cloned human μ , δ , and κ receptors and neomycin resistance were grown in suspension at 37°C and 5% CO₂ in shaker flasks containing
10 calcium-free DMEM10% FBS, 5% BCS, 0.1% Pluronic F-68, and 600 μ g/ml geneticin.

B. Mouse and rat brains were weighed and rinsed in ice-cold PBS (containing 2.5mM EDTA, pH 7.4). The brains were homogenized with a polytron for 15 sec (mouse) or
30 sec (rat) in ice-cold lysis buffer (50mM Tris, pH 7.0, 2.5mM EDTA, with
15 phenylmethylsulfonyl fluoride added just prior use to 0.5mM from a 0.5M stock in DMSO:ethanol).

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

22

Membrane preparation

Cells were pelleted and resuspended in lysis buffer (50 mM Tris, pH 7.0, 2.5 mM EDTA, with PMSF added just prior to use to 0.1 mM from a 0.1 M stock in ethanol), incubated on ice for 15 min, then homogenized with a polytron for 30 sec. The suspension was spun at 1000g (max) for 10 min at 4°C. The supernatant was saved on ice and the pellets resuspended and spun as before. The supernatants from both spins were combined and spun at 46,000 g(max) for 30 min. The pellets were resuspended in cold Tris buffer (50 mM Tris/Cl, pH 7.0) and spun again. The final pellets were resuspended in membrane buffer (50 mM Tris, 0.32 M sucrose, pH 7.0). Aliquots (1 ml) in polypropylene tubes were frozen in dry ice/ethanol and stored at -70°C until use. The protein concentrations were determined by a modified Lowry assay with SDS.

Binding assays

Membranes were thawed at 37°C, cooled on ice, passed 3 times through a 25-gauge needle, and diluted into binding buffer (50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7.4, which was stored at 4°C after filtration through a 0.22 µm filter, and to which had been freshly added 5 µg/ml aprotinin, 10 µM bestatin, 10 µM diprotin A, no DTT). Aliquots of 100 µl were added to iced 12x75 mm polypropylene tubes containing 100 µl of the appropriate radioligand and 100 µl of test compound at various concentrations. Total (TB) and nonspecific (NS) binding were determined in the absence and presence of 10 µM naloxone respectively. The tubes were vortexed and incubated at 25°C for 60-75 min, after which time the contents are rapidly vacuum-filtered and washed with about 12 ml/tube iced wash buffer (50 mM Tris, pH 7.0, 3 mM MgCl₂) through GF/B filters (Whatman) presoaked for at least 2h in 0.1% polyethyleneimine. The radioactivity (dpm) retained on the filters was measured with a beta counter after soaking the filters for at least 12h in minivials containing 6-7 ml scintillation fluid. If the assay is set up in 96-place deep well plates, the filtration is over 96-place PEI-soaked unifilters, which were washed with 3 x 1 ml wash buffer, and dried in an oven at 55°C for 2h. The filter plates were counted in a TopCount (Packard) after adding 50 µl MS-20 scintillation fluid/well.

WO 02/094786

23

PCT/SE02/00954

Functional Assays

The agonist activity of the compounds is measured by determining the degree to which the compounds receptor complex activates the binding of GTP to G-proteins to which the receptors are coupled. In the GTP binding assay, GTP[γ]³⁵S is combined with test compounds and membranes from HEK-293S cells expressing the cloned human opioid receptors or from homogenised rat and mouse brain. Agonists stimulate GTP[γ]³⁵S binding in these membranes. The EC₅₀ and E_{max} values of compounds are determined from dose-response curves. Right shifts of the dose response curve by the delta antagonist naltrindole are performed to verify that agonist activity is mediated through delta receptors.

Procedure for rat brain GTP

Rat brain membranes are thawed at 37°C, passed 3 times through a 25-gauge blunt-end needle and diluted in the GTP γ S binding (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, Add fresh: 1 mM DTT, 0.1% BSA), 120 μ M GDP final is added membranes dilutions. The EC₅₀ and E_{max} of compounds are evaluated from 10-point dose-response curves done in 300 μ l with the appropriate amount of membrane protein (20 μ g/well) and 100000-130000 dpm of GTP[γ]³⁵S per well (0.11 -0.14nM). The basal and maximal stimulated binding are determined in absence and presence of 3 μ M SNC-80

Data analysis

The specific binding (SB) was calculated as TB-NS, and the SB in the presence of various test compounds was expressed as percentage of control SB. Values of IC₅₀ and Hill coefficient (n_H) for ligands in displacing specifically bound radioligand were calculated from logit plots or curve fitting programs such as Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, or ReceptorFit. Values of K_i were calculated from the Cheng-Prussoff equation. Mean \pm S.E.M. values of IC₅₀, K_i and n_H were reported for ligands tested in at least three

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

24

displacement curves. Biological activity of the compounds of the present invention is indicated in Table 2.

Table 2: Biological Data.

Ex. #	HDELTA (nM)			RAT BRAIN (nM)		MOUSE BRAIN (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
1-12	0.78-4.85	2.49-55.9	94-114	21.4-430	83-156	26.3-799.3	82-161

Receptor saturation experiments

Radioligand K_D values were determined by performing the binding assays on cell membranes with the appropriate radioligands at concentrations ranging from 0.2 to 5 times the estimated K_D (up to 10 times if amounts of radioligand required are feasible). The specific radioligand binding was expressed as pmole/mg membrane protein. Values of K_D and B_{max} from individual experiments were obtained from nonlinear fits of specifically bound (B) vs. nM free (F) radioligand from individual according to a one-site model.

DETERMINATION OF MECHANO-ALLODYNIA USING VON FREY TESTING

Testing was performed between 08:00 and 16:00h using the method described by Chaplan et al. (1994). Rats were placed in Plexiglas cages on top of a wire mesh bottom which allowed access to the paw, and were left to habituate for 10-15 min. The area tested was the mid-plantar left hind paw, avoiding the less sensitive foot pads. The paw was touched with a series of 8 Von Frey hairs with logarithmically incremental stiffness (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51, and 15.14 grams; Stoelting, Ill, USA). The von Frey hair was applied from underneath the mesh floor perpendicular to the plantar surface with sufficient force to cause a slight buckling against the paw, and held for approximately 6-8 seconds. A positive response was noted if the paw was sharply withdrawn. Flinching immediately upon removal of the hair was also considered a positive response. Ambulation was considered an ambiguous response, and in such cases the stimulus was repeated.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

25

Testing Protocol

The animals were tested on postoperative day 1 for the FCA-treated group. The 50% withdrawal threshold was determined using the up-down method of Dixon (1980). Testing was started with the 2.04 g hair, in the middle of the series. Stimuli were always presented in a consecutive way, whether ascending or descending. In the absence of a paw withdrawal response to the initially selected hair, a stronger stimulus was presented; in the event of paw withdrawal, the next weaker stimulus was chosen. Optimal threshold calculation by this method requires 6 responses in the immediate vicinity of the 50% threshold, and counting of these 6 responses began when the first change in response occurred, e.g. the threshold was first crossed. In cases where thresholds fell outside the range of stimuli, values of 15.14 (normal sensitivity) or 0.41 (maximally allodynic) were respectively assigned. The resulting pattern of positive and negative responses was tabulated using the convention, X = no withdrawal; O = withdrawal, and the 50% withdrawal threshold was interpolated using the formula:

$$50\% \text{ g threshold} = 10^{(X_f + k\delta)} / 10,000$$

where X_f = value of the last von Frey hair used (log units); k = tabular value (from Chaplan et al. (1994)) for the pattern of positive / negative responses; and δ = mean difference between stimuli (log units). Here $\delta = 0.224$.

Von Frey thresholds were converted to percent of maximum possible effect (% MPE), according to Chaplan et al. 1994. The following equation was used to compute % MPE:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Drug treated threshold (g)} - \text{allodynia threshold (g)}}{\text{Control threshold (g)} - \text{allodynia threshold (g)}} \times 100$$

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

26

ADMINISTRATION OF TEST SUBSTANCE

Rats were injected (subcutaneously, intraperitoneally, intravenously or orally) with a test substance prior to von Frey testing, the time between administration of test compound and the von Frey test varied depending upon the nature of the test compound.

WRITHING TEST

Acetic acid will bring abdominal contractions when administered intraperitoneally in mice. These will then extend their body in a typical pattern. When analgesic drugs are administered, this described movement is less frequently observed and the drug selected as a potential good candidate.

A complete and typical Writhing reflex is considered only when the following elements are present: the animal is not in movement; the lower back is slightly depressed; the plantar aspect of *both* paws is observable. In this assay, compounds of the present invention demonstrate significant inhibition of writhing responses after oral dosing of 1-100 $\mu\text{mol/kg}$.

(i) Solutions preparation

Acetic acid (AcOH): 120 μL of Acetic Acid is added to 19.88 ml of distilled water in order to obtain a final volume of 20 ml with a final concentration of 0.6% AcOH. The solution is then mixed (vortex) and ready for injection.

Compound (drug): Each compound is prepared and dissolved in the most suitable vehicle according to standard procedures.

(ii) Solutions administration

The compound (drug) is administered orally, intraperitoneally (i.p.), subcutaneously (s.c.) or intravenously (i.v.) at 10 ml/kg (considering the average mice body weight) 20, 30 or 40 minutes (according to the class of compound and its characteristics) prior to testing. When the compound is delivered centrally: Intraventricularly (i.c.v.) or intrathecally (i.t.) a volume of 5 μL is administered.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

27

The AcOH is administered intraperitoneally (i.p.) in two sites at 10 ml/kg (considering the average mice body weight) immediately prior to testing.

5 (iii) Testing

The animal (mouse) is observed for a period of 20 minutes and the number of occasions (Writhing reflex) noted and compiled at the end of the experiment. Mice are kept in individual "shoe box" cages with contact bedding. A total of 4 mice are usually observed at the same time: one control and three doses of drug.

10

For the anxiety and anxiety-like indications, efficacy has been established in the geller-seifter conflict test in the rat.

15

For the functional gastrointestinal disorder indication, efficacy can be established in the assay described by Coutinho SV *et al*, in American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2):G307-16, 2002 Feb, in the rat.

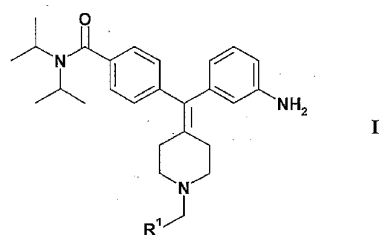
WO 02/094786

28

PCT/SE02/00954

CLAIMS

1. A compound of the formula I



5 wherein

R¹ is selected from any one of

(i) phenyl;



10

(ii) pyridinyl



15 (iii) thienyl



WO 02/094786

PCT/SE02/00954

29

(iv) furanyl



5 (v) imidazolyl



(vi) triazolyl



10

(vii) pyrrolyl



(viii) thiazolyl



15

(ix) pyridyl-N-oxide



where each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from straight and branched C₁-C₆ alkyl, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo, as well as salts thereof.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

30

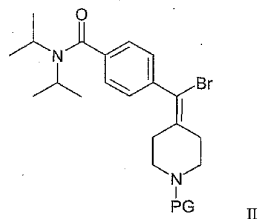
2. A compound according to claim 1, wherein each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from methyl, CF₃, chloro, fluoro, bromo, and iodo.
- 5 3. A compound according to claim 1, wherein each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may independently be further substituted by a methyl group.
4. A compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl, pyrrolyl, pyridinyl, thienyl or
10 furanyl.
5. A compound according to claim 1, selected from any one of:
 - 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-benzyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 15 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyridin-4-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 20 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-furan-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 25 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiophen-3-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-thiazol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,
 - 30 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide,

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

31

- 4-{1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl}-N,N-diisopropyl-benzamide,
 4-{1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(4-methoxy-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl}-N,N-diisopropyl-benzamide,
 4-{1-(3-Amino-phenyl)-1-[1-(4-bromo-benzyl)-piperidin-4-ylidene]-methyl}-N,N-diisopropyl-benzamide, and
 4-[1-(3-Amino-phenyl)-1-(1-pyrrol-2-ylmethyl-piperidin-4-ylidene)-methyl]-N,N-diisopropyl-benzamide.
6. A compound according to any of the preceding claims, in form of its hydrochloride, dihydrochloride, sulfate, tartrate, ditrifluoroacetate or citrate salts.
7. A process for preparing a compound of formula I, comprising the reacting a compound of the general formula II

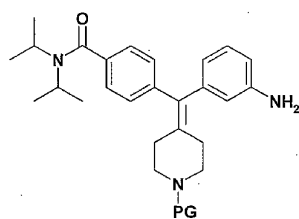


wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or substituted benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl, with 3-aminophenyl boronic acid, using a palladium catalyst, e.g. Pd(PPh₃)₄, in the presence of a base, e.g. Na₂CO₃, to give the compounds of general formula III,

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

32



III

which is thereafter deprotected, under standard conditions and alkylated under reductive conditions with a compound of the general formula $\text{R}^1\text{-CHO}$ to give compounds of the general formula I.

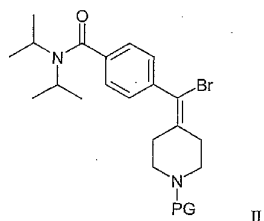
8. A compound according to claim 1 for use in therapy.
9. Use of a compound according to formula I of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of pain, anxiety, and functional gastrointestinal disorders.
10. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I according to claim 1 as an active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.
11. A method for the treatment of pain, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1 is administered to a subject in need of pain management.
12. A method for the treatment of functional gastrointestinal disorders, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1, is administered to a subject suffering from said functional gastrointestinal disorder.
13. A method for the treatment of anxiety, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1, is administered to a subject suffering from said anxiety.

WO 02/094786

PCT/SE02/00954

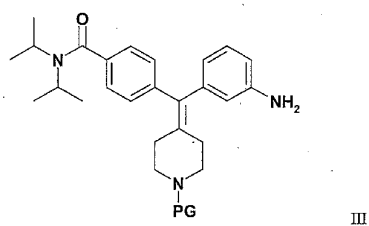
33

14. A compound of the general formula II



wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or substituted
5 benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl.

15. A compound of the general formula III



wherein PG is a urethane protecting group such as Boc or CBZ, or a benzyl or substituted
10 benzyl protecting group, such as 2,4-dimethoxybenzyl.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International PCT/SE 02/00954
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 211/70, C07D 401/06, C07D 405/06, C07D 409/06, A61K 31/445, A61K 31/4523, A61P 25/04, A61P 25/22 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)		
IPC7: C07B, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CHEM ABS DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9828275 A1 (ASTRA PHARMA INC. ET AL), 2 July 1998 (02.07.98) -- -----	1-12, 14-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 Sept 2002		18-09-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Solveig Gustavsson/MP Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/00954
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 11-13 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: See extra sheet.	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a):	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically: claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

Interns
PCT/SE02/00954

Claims 11-13 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

02/09/02

International

PCT/SE 02/00954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828275 A1	02/07/98	AU 737999 B	06/09/01
		AU 5351298 A	17/07/98
		BR 9714055 A	09/05/00
		CN 1246111 A	01/03/00
		CZ 9902199 A	17/11/99
		EE 9900256 A	15/12/99
		EP 0946511 A	06/10/99
		IL 130535 D	00/00/00
		JP 2001507350 T	05/06/01
		NO 993022 A	20/08/99
		NZ 336029 A	30/03/01
		PL 334374 A	28/02/00
		SE 9604785 D	00/00/00
		SK 76299 A	08/11/99
		TR 9901417 T	00/00/00
		US 6187792 B	13/02/01
		US 2001021715 A	13/09/01
		ZA 9711059 A	22/06/98
		HU 0000610 A	28/09/00
		SE 9702535 D	00/00/00

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 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/10	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 1/12	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/14	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 405/06	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 409/06	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 417/06	C 0 7 D 417/06	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,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,DE,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,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ウィリアム・ブラウン

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 クリストファー・ウォルポール

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 チョンヨン・ウェイ

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC02 CC03 DD01 EE01 FF05 FF16 FF18

4C063 AA01 BB03 CC12 CC25 CC41 CC62 CC75 CC92 DD04 DD10

EE01

4C086	AA01	AA02	AA03	BC21	BC38	BC60	BC82	GA02	GA04	GA07
	GA08	GA10	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA05	ZA08	ZA12	ZA18
	ZA36	ZA40	ZA42	ZA59	ZA62	ZA66	ZA72	ZA73	ZA96	ZB07
	ZB08	ZB11	ZB13	ZB26	ZB33	ZC39				