



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 33 797 T2** 2006.10.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 044 186 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 33 797.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/08158**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 964 511.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/035123**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.12.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **15.07.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **08.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.10.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 237/20** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**9727521**      **31.12.1997**      **GB**

(73) Patentinhaber:  
**Newron Pharmaceuticals S.p.A., Bresso, IT**

(74) Vertreter:  
**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,  
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:  
**PEVARELLO, Paolo, I-27100 Pavia, IT; VARASI,  
Mario, I-20146 Milan, IT; SALVATI, Patricia, I-20020  
Arese, IT; POST, Claes, S-193 34 Sigtuna, SE**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE 2-BENZYLAMINO-2-PHENYL-ACETAMID-VERBINDUNGEN**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte 2-Benzylamino-2-phenyl-acetamid-Verbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, eine pharmazeutische Zubereitung, die diese Verbindungen enthält, und ihre Verwendung als therapeutische Mittel.

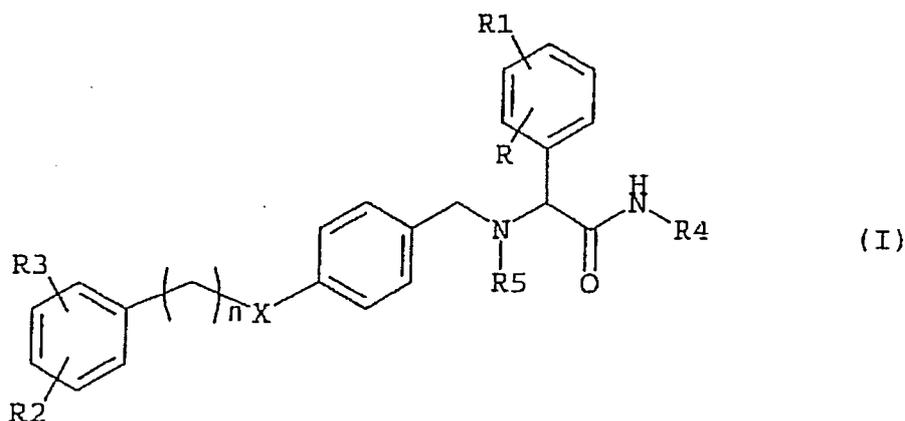
**[0002]** Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Natriumkanalblocker und sie zeigen daher verwertbare pharmakologische Eigenschaften, insbesondere zur Behandlung und Linderung von chronischen und neuropathischen Schmerzen.

**[0003]** Chronische und neuropathische Schmerzen gehen mit verlängerten Gewebeschäden oder Schäden im peripheren oder zentralen Nervensystem einher und sie rühren von einer Anzahl von komplexen Veränderungen in nociceptiven Pfaden, mit Einschluss der Ionenkanalfunktion, einher.

**[0004]** Klinische Manifestationen von chronischen Schmerzen schließen das Gefühl eines Brennens oder eines elektrischen Schocks, das Gefühl einer Körperverwerfung, eine Allodynie und eine Hyperpathie ein.

**[0005]** Trotz der großen Zahl der verfügbaren Analgetika ist ihre Verwendung durch schwere Nebenwirkungen und durch eine nur mäßige Aktivität bei bestimmten Schmerzzuständen eingeschränkt. Es besteht daher eine eindeutige Notwendigkeit, neue Verbindungen zu entwickeln.

**[0006]** Gegenstand der Erfindung sind daher neue Verbindungen der Formel (I)



worin

n null, 1, 2 oder 3 bedeutet;

X -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- oder -NH- bedeutet;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy oder Trifluor-methyl bedeuten;

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeuten; und die pharmazeu-tisch akzeptablen Salze davon.

**[0007]** Eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Kette kann eine verzweigte oder geradkettige Kette sein.

**[0008]** Die Alkyl- und Alkoxygruppen können verzweigte oder geradkettige Gruppen sein. Repräsentative Bei-spiele für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppen schließen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, n- und Isopropyl, n-, iso-, sek.-und tert.-Butyl, ein.

**[0009]** Repräsentative Beispiele für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppen schließen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, wie Methoxy und Ethoxy, ein.

**[0010]** Eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppe ist z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, insbesondere Cyclo-pentyl oder Cyclohexyl.

**[0011]** Ein Halogenatom ist Fluor, Brom, Chlor oder Iod, insbesondere Chlor oder Fluor.

**[0012]** Pharmazeutisch annehmbare Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen Säureadditions-salze mit anorganischen Säuren, z.B. Salpetersäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Per-

chlorsäure und Phosphorsäure, oder organische Säuren, z.B. Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Oxasäure, Malonsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure und Salicylsäure, ein.

**[0013]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben asymmetrische Kohlenstoffatome, und sie können daher entweder als racemische Gemische oder als die individuellen optischen Isomere (Enantiomere) vorliegen.

**[0014]** Demgemäß umfasst die vorliegende Erfindung innerhalb ihres Rahmens alle möglichen Isomeren und ihre Gemische und sowohl die Metaboliten als auch die pharmazeutisch annehmbaren Biovorläufer (sonst auch als Prodrugs bekannt) der erfindungsgemäßen Verbindungen.

**[0015]** Bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin n 1 oder 2 bedeutet; X -O- bedeutet; R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff oder Halogen bedeuten, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeuten; sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

**[0016]** Beispiele für spezielle Verbindungen gemäß der Erfindung sind:

2-(4-Benzyloxybenzylamino)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[4-(3-Brombenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)-acetamid; und  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)-acetamid, entweder als einziges Isomeres oder als Gemisch davon, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

**[0017]** Durch die Erfindung wird auch eine Verbindung der Formel (I), wie oben definiert, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung als therapeutische Substanz, insbesondere zur Behandlung von chronischen und neuropathischen Schmerzen, zur Verfügung gestellt.

**[0018]** Eine Ausführungsform dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie oben definiert, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Verwendung bei der Behandlung von chronischen und neuropathischen Schmerzen.

**[0019]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung eines Säugers, insbesondere von Menschen, der bzw. die ein Natriumkanalblockierungsmittel benötigt bzw. benötigen, wobei das genannte Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon umfasst.

**[0020]** Somit können neuropathische Schmerzzustände in einem Säuger gelindert und behandelt werden. Beispiele für neuropathische Schmerzzustände, die auf Natriumkanalblockierungsmittel ansprechen, schließen folgende ein:

- periphere Neuropathien, wie trigeminale Neuralgie, posttherapeutische Neuralgien, diabetische Neuropathie, glossopharyngeale Neuralgie, Nervenwurzelerkrankung und Neuropathien, sekundär zu metastatischen Infiltrationen; Adipositas dolorosa und Verbrennungsschmerzen; und
- zentrale Schmerzzustände nach Schlaganfall, thalamischen Läsionen und multipler Sklerose.

**[0021]** Die hierin verwendete Bezeichnung „Behandlung“ umfasst alle beliebigen Behandlungen eines Zustands in einem Säuger, insbesondere einem Menschen, und schließt Folgendes ein:

- (i) das Verhindern des Auftretens einer Erkrankung bei einer Person, die für die Erkrankung prädisponiert sein kann, bei der jedoch die Erkrankung bislang noch nicht diagnostiziert worden ist;
- (ii) die Hemmung des Zustands, d.h. das Anhalten seiner Entwicklung; oder
- (iii) das Mildern des Zustands, d.h. die Bewirkung einer Regression der Erkrankung.

**[0022]** Die hierin verwendete Bezeichnung „Krankheitszustand, der durch Behandlung mit einem Natriumkanalblocker gemildert werden soll“ soll alle Krankheitszustände, von denen im Stand der Technik bekannt ist, dass sie allgemein mit Natriumkanalblockern erfolgreich behandelt werden können, sowie solche Krankheitszustände, von denen festgestellt wurde, dass sie durch die erfindungsgemäße Natriumkanalblockierungsver-



**[0025]** Alle hierin beschriebenen Verfahren sind Analogieverfahren und sie können nach den gut bekannten Methoden der organischen Chemie durchgeführt werden.

**[0026]** Eine Verbindung der Formel (IV) ist eine Verbindung der Formel (I), bei der R<sub>5</sub> die Bedeutung Wasserstoff hat.

**[0027]** Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III), um eine Verbindung der Formel (I) oder (IV) zu erhalten, ist eine reduktive Aminierungsreaktion, die nach gut bekannten Verfahren durchgeführt werden kann. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann sie unter einer Stickstoffatmosphäre und in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. einem niederen Alkohol, insbesondere Methanol, oder in Acetonitril bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis 40°C sowie in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt werden. Als Letzteres ist am besten Natriumcyanoborhydrid geeignet.

**[0028]** Gelegentlich können Molekularsiebe zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden, um die Reaktion zu erleichtern.

**[0029]** Bei einer Verbindung der Formel (V) ist das Halogen W vorzugsweise Iod. Die Alkylierungsreaktion einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, insbesondere in Ethanol, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 50°C durchgeführt werden.

**[0030]** Die Alkylierungsreaktion der Verbindung der Formel (IV) mit einem Aldehyd der Formel (VI) oder einem Keton der Formel (VII) kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Methanol, Ethanol oder Acetonitril, und in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, wie Natriumcyanoborhydrid, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 30°C durchgeführt werden.

**[0031]** Eine erfindungsgemäße Verbindung kann wie oben bereits zum Ausdruck gebracht wurde, durch bekannte Verfahren in eine andere erfindungsgemäße Verbindung umgewandelt werden. Die oben angegebene Verfahrensvariante b) kann als ein Beispiel für die optionale Umwandlung einer Verbindung gemäß der Erfindung in eine andere erfindungsgemäße Verbindung angesehen werden.

**[0032]** Auch kann die optionale Salzbildung einer erfindungsgemäßen Verbindung sowie die Umwandlung eines Salzes in die freie Verbindung nach herkömmlichen Verfahren durchgeführt werden.

**[0033]** Die Verbindungen der Formel (II) und (III), (V), (VI) und (VII) sind bekannte Verbindungen oder sie können nach bekannten Verfahren erhalten werden.

**[0034]** Wenn in den erfindungsgemäßen Verbindungen und ihren Zwischenprodukten Gruppen vorhanden sind, die geschützt werden müssen, bevor die Verbindungen den oben angegebenen Reaktionen unterworfen werden, können sie vor der Umsetzung geschützt werden und dann können die Schutzgruppen wieder abgespalten werden. Dies erfolgt nach Verfahren, die auf dem Gebiet der organischen Chemie gut bekannt sind.

#### PHARMAKOLOGIE

**[0035]** Wie oben bereits zum Ausdruck gebracht wurde, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Natriumkanalblockierungsmittel, was beispielsweise durch die Tatsache belegt wird, dass sie sich an die Stelle-2 (durch <sup>3</sup>H-Batrachotoxin markiert) am Natriumkanal des Rattenhirns binden.

**[0036]** Die Wechselwirkung der Verbindungen mit der Stelle 2 des Natriumkanals wurde in Membranen von Rattenhirn unter Verwendung von <sup>3</sup>H-Batrachotoxin als Ligand nach den publizierten Methoden (Catterall, W.A., J. Biol. Chem., 1981, 256, 8922-8927) bestimmt. So wurden beispielsweise für die repräsentative Verbindung (R)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid, Methansulfonat (innerer Code PNU 190296 E) die folgenden Testwerte erhalten.

Tabelle 1: Na <sup>+</sup> -Kanalblocker	
Verbindung	<sup>3</sup> H-Batrachotoxinbindung (µM)
PNU 190296E	0,39

**[0037]** Im Hinblick auf ihre biologische Aktivität sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Therapie bei der Regulierung von physiologischen Erscheinungen geeignet, die mit einer Natriumkanalblockade in Verbindung stehen. Beispiele hierfür sind Arrhythmien, Krämpfe, Schmerzen, die mit Beschädigungen oder permanenten Veränderungen des peripheren oder des zentralen Nervensystems einhergehen, beispielsweise periphere Neuropathien, wie trigeminale Neuralgien, posttherapeutische Neuralgie, diabetische Neuropathie, Nervenwurzelerkrankung, glossopharyngeale Neuralgie und Neuropathie sekundär zu Metastaseninfiltration, Adipositas dolorosa und Verbrennungsschmerzen; sowie zentrale Schmerzzustände nach Schlaganfall, thalamischen Läsionen und multipler Sklerose. Der Zustand eines Patienten, der einen Natriumkanalblocker benötigt, kann daher verbessert werden.

**[0038]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer Vielzahl von Dosierungsformen verabreicht werden, z.B. oral, in Form von Tabletten, Kapseln, mit Zucker oder mit Film beschichtete Tabletten, flüssigen Lösungen oder Suspensionen; rektal in Form von Suppositorien; parenteral, z.B. intramuskulär, oder durch intravenöse Injektion oder Infusion.

**[0039]** Die Dosis hängt von dem Alter, dem Gewicht, dem Zustand des Patienten und dem Verabreichungsweg ab; so kann z.B. die Dosis für die orale Verabreichung an Erwachsene, beispielsweise für die repräsentative Verbindung gemäß der Erfindung (R)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid, im Bereich von etwa 1 bis etwa 500 mg pro Dosis, 1 bis 5 mal täglich liegen.

**[0040]** Die Erfindung schließt pharmazeutische Zubereitungen ein, die eine erfindungsgemäße Verbindung als Wirkstoff zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Exzipiens (das ein Träger oder Verdünnungsmittel sein kann) enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, werden gewöhnlich nach herkömmlichen Verfahren hergestellt und werden in pharmazeutisch geeigneter Form verabreicht.

**[0041]** So können z.B. feste orale Verabreichungsformen, zusammen mit dem Wirkstoff, Verdünnungsmittel, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Maisstärke oder Kartoffelstärke, Schmiermittel, z.B. Siliciumdioxid, Talk, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglykole; Bindemittel, z.B. Stärken, Gummi arabicum, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Sprengmittel, z.B. Stärke, Alginsäure, Alginate oder Natriumstärkeglycolat; Brausemischungen; Farbstoffe; Süßmittel; Befeuchtungsmittel, wie Lecithin, Polysorbate, Laurylsulfate; und im Allgemeinen nicht-toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden, enthalten. Die genannten pharmazeutischen Zubereitungen können in bekannter Art und Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Misch-, Granulierungs-, Tablettierungs-, Zuckerbeschichtungs- oder Filmbeschichtungsverfahren.

**[0042]** Die flüssige Dispersion für die orale Verabreichung kann z.B. ein Sirup, eine Emulsion oder eine Suspension sein.

**[0043]** Die Sirupe können als Träger z.B. Saccharose oder Saccharose mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten.

**[0044]** Die Suspensionen und die Emulsionen können als Träger z.B. Naturgummi, Agargummi, Natriumalginat, Pectin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten.

**[0045]** Die Suspensionen oder Lösungen für die intramuskuläre Injektion können zusammen mit dem Wirkstoff einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z.B. steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, z.B. Propylenglykol, und gewünschtenfalls eine geeignete Menge von Lidocainhydrochlorid enthalten. Die Lösungen für die intravenöse Injektion oder Infusion können als Träger, z.B. steriles Wasser enthalten oder sie können vorzugsweise in Form von sterilen wässrigen isotonischen Kochsalzlösungen vorliegen.

**[0046]** Die Suppositorien können zusammen mit dem Wirkstoff einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z.B. Kakaobutter, Polyethylenglykol, ein Polyoxyethylensorbitanfettsäureestertensid oder Lecithin enthalten.

**[0047]** Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, schränken sie jedoch nicht ein.

## Beispiel 1

## 1. D-Phenylglycinamid

**[0048]** 30 g (0,149 mol) D-Phenylglycinmethylester-Hydrochlorid wurden in Dioxan (90 ml) aufgelöst, dann wurden tropfenweise 90 ml einer 30%igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, eingedampft und der rohe Rückstand wurde auf Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/30%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 165/35/3, einer Flashchromatographie unterworfen. Der erhaltene weiße Feststoff wurde in absolutem EtOH aufgelöst und die Lösung wurde mit einem Überschuss von 10% HCl in EtOH angesäuert. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde mit Diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) aufgenommen. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, wodurch 12,2 g (69%) der reinen Verbindung erhalten wurden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +99,6$  (c = 1,1, MeOH)

## 2. (R)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid-Methansulfonat

**[0049]** Ein Gemisch aus D-Phenylglycinamidhydrochlorid (4,45 g; 0,022 mol) und 3A-Molekularsieben (4,45 g) in MeOH (150 ml) wurde unter Stickstoff 10 Minuten lang gerührt und dann mit Natriumcyanoborhydrid (1,09 g; 0,016 mol) und 4-(3-Fluorbenzyloxy)benzaldehyd (5 g; 0,022 mol) behandelt. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der Rückstand wurde eingedampft und auf Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/30%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95/5/0,5, als Elutionsmittel einer Flashchromatographie unterworfen. Es wurden 5,3 g (53%) eines kristallinen weißen Feststoffs nach Behandlung mit einem Überschuss von Methansulfonsäure in Ethylacetat und nach dem Filtrieren erhalten.

Fp. 227-231°C;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -50,2$  (c = 1,1, AcOH);

## Elementaranalyse:

<u>Atom</u>	<u>Berechnet [%]</u>	<u>Gefunden [%]</u>
C	59,98	59,17
H	5,47	5,46
N	6,08	6,04
S	6,96	7,30

**[0050]** In analoger Weise können, ausgehend von dem entsprechenden Aldehyd und Aminoamid, die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

2-(4-Benzyloxybenzylamino)-2-phenyl-acetamidmethansulfonat;

2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamidmethansulfonat;

2-[4-(3-Brombenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamidmethansulfonat;

2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamidmethansulfonat;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(2-fluorphenyl)-acetamidmethansulfonat;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)-acetamidmethansulfonat; und

2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)-acetamidmethansulfonat;

2-[4-(3-Fluorbenzylamino)benzylamino]-2-phenyl-acetamidmethansulfonat; und

2-[4-(3-Fluorbenzylthio)benzylamino]-2-phenyl-acetamidmethansulfonat.

## Beispiel 2

## (R)-2-[[4-(3-Fluorphenyloxy)benzyl]methylamino]-2-phenyl-acetamid

**[0051]** 4 g (0,011 mol) (R)-2-[4-(3-Fluorphenyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid wurden in Methanol (50 ml) aufgelöst und 1,8 g (0,013 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden zu der Lösung gegeben. Methyljodid (1,5 ml; 0,025 mol) wurde in das Gemisch eingetropft, das 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann zur Trockene eingedampft wurde. Der rohe Rückstand wurde auf Silicagel (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol; 95/5) chromatographiert. Es wurden 2,11 g (51%) (R)-2-[[4-(3-Fluorphenyloxy)benzyl]methylamino]-2-phenyl-acetamid erhalten.

## Elementaranalyse:

<u>Atom</u>	<u>Berechnet</u>	<u>Gefunden</u>
C	73,00	73,35
H	6,13	6,18
F	5,02	5,00
N	7,40	7,29

**[0052]** In analoger Weise können die folgenden Verbindungen hergestellt und erforderlichenfalls mit einem geeigneten sauren Mittel entsprechend bekannten Verfahren in das Salz umgewandelt werden:

(R)-2-[[4-(3-Chlorphenoxy)benzyl]methylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 (S)-2-[[4-(3-Fluorphenoxy)benzyl]methylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 (R)-2-[[4-(3-Bromphenoxy)benzyl]methylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 (R)-2-[[4-(3-Fluorphenoxy)benzyl]ethylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 (R)-2-[[4-(Phenoxybenzyl)methylamino]-2-phenyl-acetamid;  
 (S)-2-[[4-(Phenoxybenzyl)methylamino]-2-phenyl-acetamid; und  
 (R)-2-[[4-(3-Fluorphenoxy)benzyl]cyclopropylamino]-2-phenyl-acetamid.

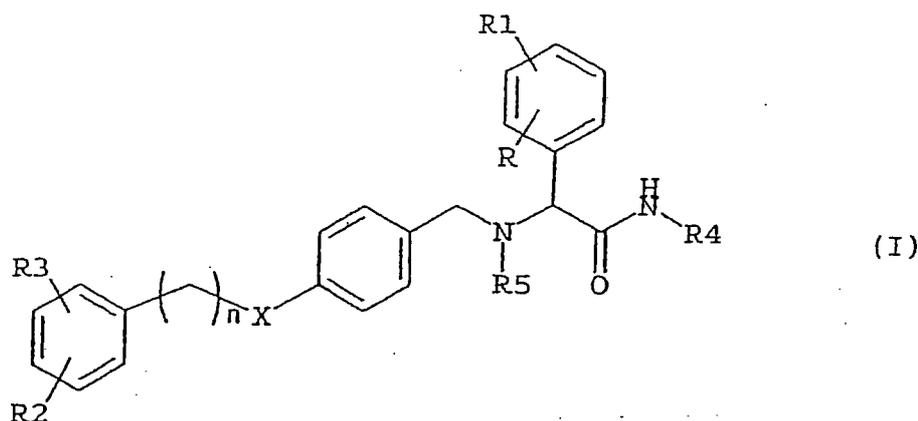
## Beispiel 3

**[0053]** Unter Anwendung der üblichen Verfahren der pharmazeutischen Technik können Kapseln mit folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

(R)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid-Methansulfonat	50 mg
Talk	2 mg
Maisstärke	2 mg
Mikrokristalline Cellulose	6 mg
Magnesiumstearat	1 mg

## Patentansprüche

1. Eine Verbindung, nämlich substituiertes 2-Benzylamino-2-phenyl-acetamid der Formel (I)



worin

n null, 1, 2 oder 3 bedeutet;

X -O-, -S-, CH<sub>2</sub>- oder -NH- bedeutet;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Trifluormethyl bedeuten;

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeuten;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, entweder als racemische Gemische oder als einzelne optische Isomere.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, worin

n 1 oder 2 bedeutet;

X -O- bedeutet;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeuten.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

2-(4-Benzoyloxybenzylamino)-2-phenyl-acetamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;

2-[4-(3-Brombenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;

2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenyl-acetamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)-acetamid;

und 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)-acetamid,

entweder als einzelnes Isomer oder als Gemisch davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Eine pharmazeutische Zubereitung, umfassend ein pharmazeutisch annehmbares Exzipiens und, als aktives Mittel, eine Verbindung nach Anspruch 1.

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1 für die Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

6. Eine Verbindung nach Anspruch 5 für die Verwendung bei der Regulierung eines physiologischen Zustands im Zusammenhang mit der Blockierung von Natriumkanälen.

7. Eine Verbindung nach Anspruch 5 für die Verwendung bei der Behandlung von chronischen oder neuropathischen Schmerzen.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Säugers, einschließlich eines Menschen, der eines Natriumkanalblockers bedarf.

9. Verwendung nach Anspruch 8, worin der Säuger an chronischen oder neuropathischen Schmerzen leidet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen