

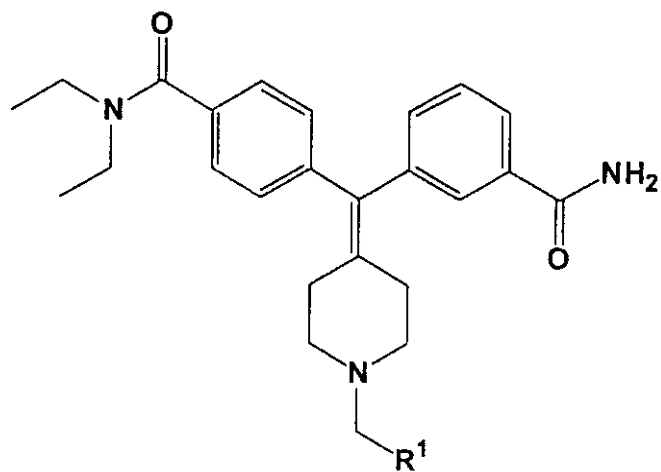
[式中、 R^1 は、フェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピロリルおよびトリアゾリルのいずれか1つから選択され；ここで、各 R^1 フェニル環および R^1 複素芳香環は、場合により、そして独立して、直鎖状または分枝鎖状の $C_1 - C_6$ アルキル、 NO_2 、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、クロロ、フルオロ、プロモ、およびヨードから独立して選択される1、2または3個の置換基で更に置換されていてもよく、該フェニル環

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

10

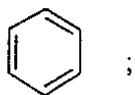
[式中、

R¹ は、

(i) フェニル

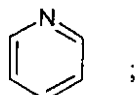
20

【化 2】



(ii) ピリジニル

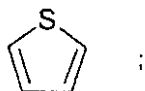
【化 3】



(iii) チエニル

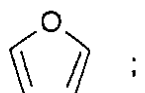
30

【化 4】



(iv) フラニル

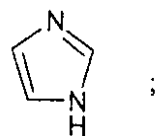
【化 5】



(v) イミダゾリル

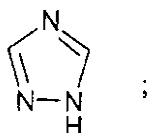
40

【化 6】



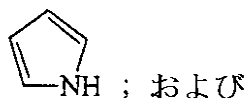
(vi) トリアゾリル

【化 7】



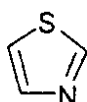
(vii) ピロリル

【化 8】



(viii) チアゾリル

【化 9】



のいずれか 1 つから選択され、ここで、各 R^1 フェニル環および R^1 複素芳香環は、独立して、直鎖状または分枝鎖状の $C_1 - C_6$ 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、およびヨードから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で更に置換されていてよい]

10

20

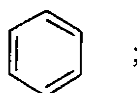
の化合物およびその塩。

【請求項 2】

 R^1 が、

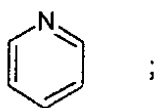
(i) フェニル

【化 10】



(ii) ピリジニル

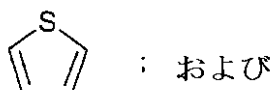
【化 11】



30

(iii) チエニル

【化 12】



(iv) フラニル

【化 13】



40

のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

各 R^1 フェニル環および R^1 複素芳香環が、場合により、そして独立して、メチル、 CF_3 、クロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で更に置換されていてよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

50

N,N - ジエチル - 4 - [ピペリジン - 4 - イリデン (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - チオフェン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - フルフリル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (3 - フルフリル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

10

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (3 - チオフェン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - チアゾール) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (3 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - ピロール) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (4 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ; および、

20

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (4 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド ;

のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

ヒドロクロリド、ジヒドロクロリド、スルフェート、タートレート、ジトリフルオロアセテートまたはシトレートの塩の形態の、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

治療における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

治療が、疼痛の処置である、請求項 6 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

治療が、胃腸疾患を対象としている、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

治療が、脊髄損傷を対象としている、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

治療が、交感神経系の障害を対象としている、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

疼痛の治療に使用する医薬の製造のための、請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 12】

胃腸疾患の治療に使用する医薬の製造のための、請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

40

【請求項 13】

脊髄損傷の治療に使用する医薬の製造のための、請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 14】

製薬的に許容される担体と共に、活性成分として請求項 1 に記載の式 I の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 15】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物を、疼痛処置に必要な患者に投与することによる、疼痛を治療する方法。

【請求項 16】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物を、胃腸疾患に罹った患者に投与すること

50

による、該胃腸疾患を治療する方法。

【請求項 17】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物を、脊髄損傷を受けた患者に投与することによる、該脊髄損傷を治療する方法。

【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、その使用および該新規化合物を含む医薬組成物に関する。該新規化合物は、治療、特に疼痛の治療に有用である。

【背景技術】

10

【0002】

受容体は、循環系および疼痛系のような、多くの生体機能に役割を有することが明らかになっている。従って、受容体のリガンドは、鎮痛剤としておよび/または抗高血圧剤として使用され得る。受容体のリガンドはまた、免疫調節活性を有することが示されている。

【0003】

現在、少なくとも 3 種の異なる群のオピオイド受容体 (μ 、および) が明らかになっており、3 種全てが、ヒトを含む多くの種の、中枢および末梢神経系の両方において見出されている。1 種またはそれ以上のこれらの受容体が活性化されている場合、様々な動物モデルにおいて痛覚脱失が観察されている。

20

【0004】

一部の例外を除いて、現在利用できる選択的オピオイド リガンドは、天然においてペプチド性であり、全身経路による投与には適さない。非ペプチド性 - アゴニストの一例として、SNC80 (Bilsky E. J. ら, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), 359-366頁(1995)) が挙げられる。しかしながら、改良された選択性だけでなく、改良された副作用特性を有する選択的 - アゴニストが、今もなお必要とされている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

30

従って、本発明の第一の問題は、現在の μ アゴニストよりも改良された鎮痛効果を有するだけでなく、改良された副作用特性を持ち、そして、改良された全身的效果を有する、新規の鎮痛剤を見つけることであった。

【0006】

先行技術において同定され、存在している鎮痛剤は、薬物動態学的に不良であり、全身経路により投与された場合、鎮痛性ではないという欠点を持っている。また、先行技術において記載されている好ましい アゴニスト化合物が、全身投与時に有意の痙攣性効果を示すことが実証されている。

【0007】

今回、本発明者らにより、具体的に開示されていないが、WO 98/28275 の範囲内に含まれるある種の化合物が、驚くべき改良された - アゴニスト特性およびインビボ効能を示すことが分かった。

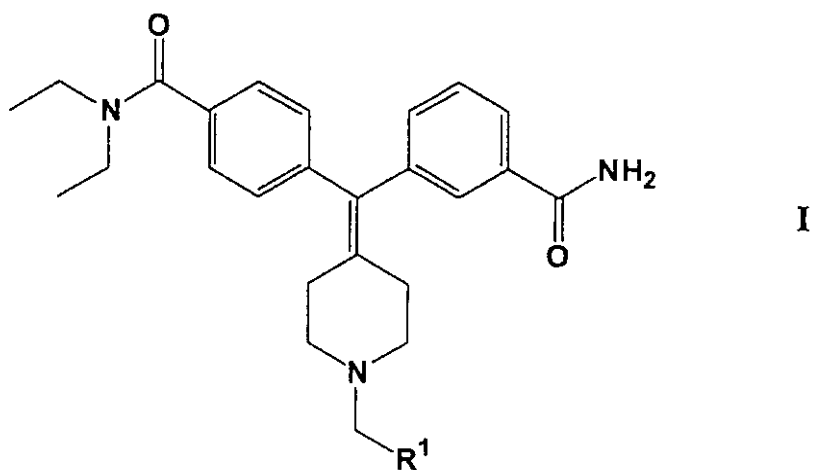
40

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の新規化合物は、式 I

【化 1】



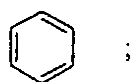
10

[式中、

 R^1 は、

(i) フェニル

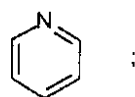
【化 2】



20

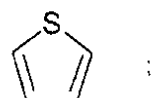
(ii) ピリジニル

【化 3】



(iii) チエニル

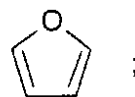
【化 4】



30

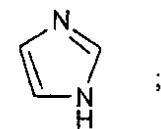
(iv) フラニル

【化 5】



(v) イミダゾリル

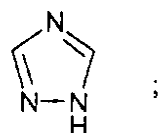
【化 6】



40

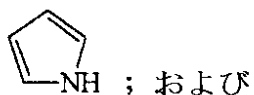
(vi) トリアゾリル

【化 7】



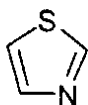
(vii) ピロリル

【化 8】



(viii) チアゾリル

【化 9】



のいずれか 1 つから選択され、ここで、各 R^1 フェニル環および R^1 複素芳香環は、場合に
 より、そして独立して、直鎖状または分枝鎖状の $C_1 - C_6$ 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、およびヨードから独立して選択される 1
 、2 または 3 個の置換基で更に置換されていてよい。ここで、フェニル環上、および複素
 芳香環上の置換は、該環系上の任意の位置で起こり得る」により定義される。

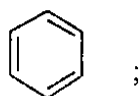
【0009】

特に、本発明の新規化合物は、式 I

[式中、 R^1 は、

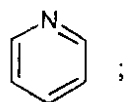
(i) フェニル

【化 10】



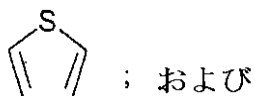
(ii) ピリジニル

【化 11】



(iii) チエニル

【化 12】



(iv) フラニル

【化 13】



のいずれか 1 つから選択される」

により定義される。

【0010】

また、本発明の範囲には、式 I の化合物の塩およびエナンチオマーが含まれる。

【0011】

フェニル環およびこれらの複素芳香環が置換されている場合、好ましい置換基は、独立し
 て、 CF_3 、メチル、ヨード、ブロモ、フルオロ、およびクロロのいずれか 1 つから選択
 される。

【0012】

本発明の新規化合物は、治療、特に慢性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、癌疼痛、リウ
 マチ性関節炎により生じる疼痛、偏頭痛、内臓の疼痛などのような、種々の疼痛状態の治
 療に有用である。しかしながら、この例は網羅的なものとして解釈されるべきではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

本発明の化合物は免疫調節剤として、特に関節炎のような自己免疫疾患のために、植皮、臓器移植および類似した外科的要求のために、膠原病、種々のアレルギーのために、抗腫瘍剤および抗ウイルス剤としての使用のために、有用である。

【 0 0 1 4 】

本発明の化合物は、そのパラダイムにオピオイド受容体の変性または機能不全が存在する、または関与するような疾患状態に有用である。これは、診断技術および陽電子放出X線断層撮影 (PET) のような画像化における、本発明の化合物の同位体標識種の使用を包含し得る。

【 0 0 1 5 】

本発明の化合物は、下痢、うつ病、不安症、尿失禁、種々の精神障害、咳、肺浮腫、種々の胃腸疾患、脊髄損傷および薬物中毒の治療に有用であり、アルコール、ニコチン、オピオイドおよび他の薬物濫用の治療を含み、そして、交感神経系の障害、例えば高血圧に有用である。

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物は、全身麻酔およびモニター (monitored) 麻酔処置中に使用するための鎮痛剤として有用である。異なる特性を有する薬剤の組み合わせが、麻酔状態 (例えば、記憶消失、痛覚脱失、筋肉弛緩、および鎮静) を維持することが必要とされる効果のバランスを得るために、しばしば使用される。この組合せに含まれる薬剤としては、吸入麻酔剤、睡眠剤、抗不安剤、神経筋遮断剤およびオピオイドがある。

【 0 0 1 7 】

また、上述したいずれかの状態を治療する医薬の製造のための、上記式 I のいずれかの化合物の使用も、本発明の範囲に含まれる。

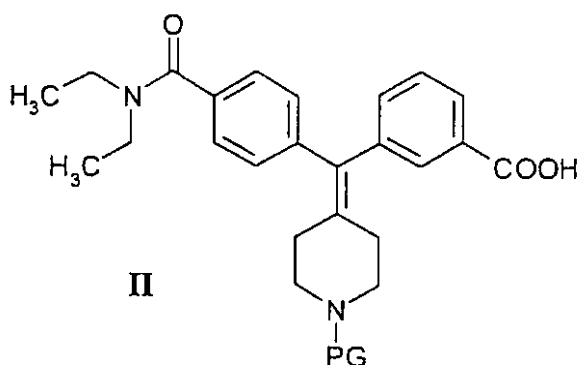
【 0 0 1 8 】

本発明の更なる態様は、有効量の上記式 I の化合物を、治療が必要な患者に投与することによる、上述したいずれかの症状に罹った患者の治療方法である。

【 0 0 1 9 】

本発明の更なる態様は、一般式 II ;

【 化 1 4 】



[式中、PG は、Boc または Cbz のようなウレタン保護基であるか、またはベンジルもしくは置換ベンジル保護基、例えば 2,4 - ジメトキシベンジルである] の中間体である。

【 0 0 2 0 】

製造方法

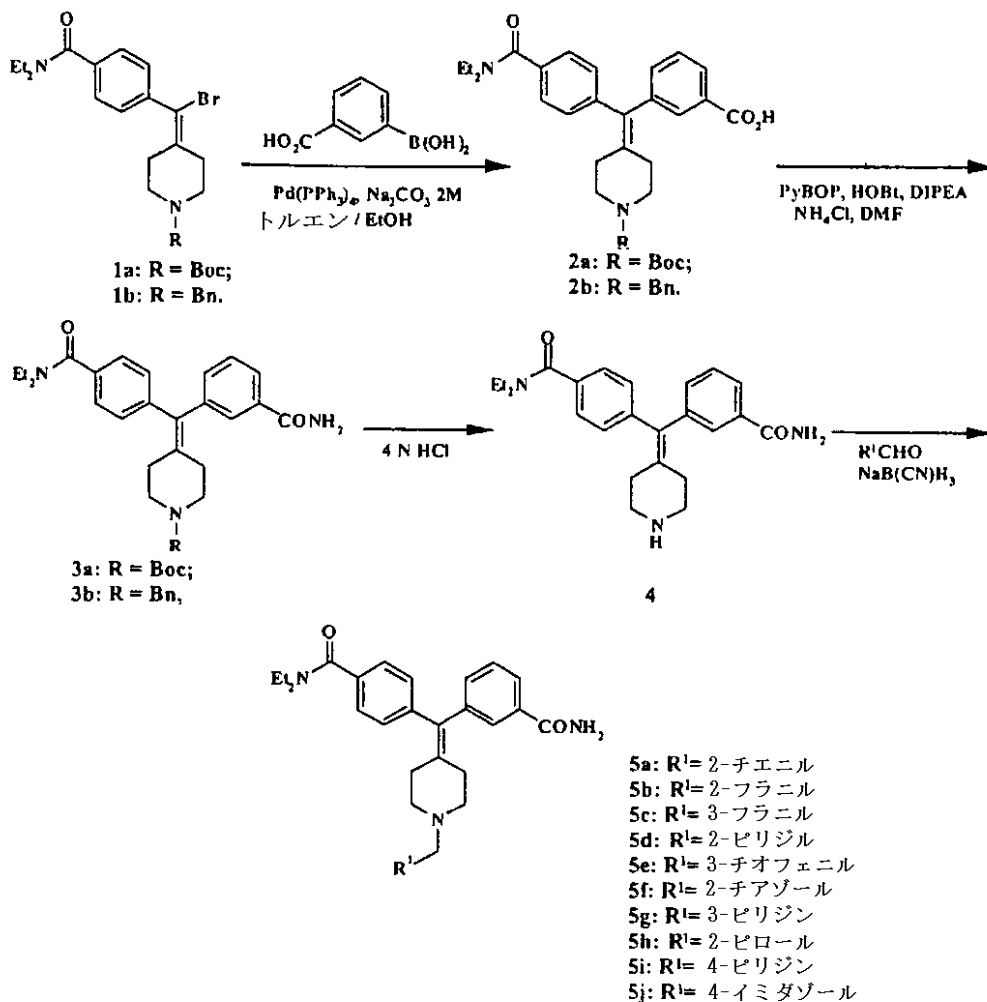
〔 実施例 〕

本発明を以下のスキームおよび実施例により、より詳細に説明するが、これは本発明を制限するものとして解釈されるべきではない。

【 0 0 2 1 】

【 化 1 5 】

スキーム 1：本発明の化合物の合成経路



10

20

30

40

50

【0022】

N,N-ジエチル-4-[N-Boc-ピペリジン-4-イリデン(3-カルボキシフェニル)-メチル]-ベンズアミド(2a)

トルエン(脱気、10 mL)およびエタノール(脱気、10 mL)中の、4-[プロモ-(4-ジエチルカルバモイル-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(1a、451 mg、1.0 mmol)、3-カルボキシフェニルボロン酸(330 mg、2.0 mmol)、2M Na₂CO₃(3 mL)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(25 mg)の混合物を、N₂下で4時間、90℃で還流した。次いで、反応混合物を0℃に冷却後、NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして蒸発して粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルカラムで精製し、所望の化合物2a(345 mg、70%)を得た：

¹H NMR (CDCl₃) 1.15 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1.23 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.31 (2H, m, ピペリジン CH-), 2.35 (2H, m, ピペリジン CH-), 3.30 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.48 (4H, m, ピペリジン CH-), 3.54 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.24 (1H, m, ArH), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.42 (1H, t, J = 7.6 Hz, ArH), 7.86 (1H, s, ArH), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz, ArH). IR (NaCl) 2976, 1718, 1691, 1598, 1430, 1233, 1166 cm⁻¹.

【0023】

N,N-ジエチル-4-[1-(ベンジル-ピペリジン-4-イリデン-(3-カルボキシフェニル)-メチル)-ベンズアミド(2b)]

2 a について記載した方法で、1 b (4 4 1 m g、1 . 0 m m o l) および 3 - カルボキシフェニルボロン酸 (3 3 0 m g、2 . 0 m m o l) を用いて、2 b (3 2 5 m g、6 7 %) を得た :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.11 (3H, br m, CH_3CH_2-), 1.22 (3H, br m, CH_3CH_2-), 2.63 (4H, m, ピペリジン CH_2-), 2.90 (4H, m, ピペリジン CH_2-), 3.26 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 3.52 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 4.00 (2H, s, $\text{CH}_2\text{N}-$), 7.11 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.16 (1H, m, ArH), 7.30 (6H, m, ArH), 7.42 (2H, m, ArH), 7.84 (1H, s, ArH) 7.96 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$, ArH)。

【 0 0 2 4 】

N, N - ジエチル - 4 - [1 - ベンジルピペリジン - 4 - イリデン (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] ベンズアミド (3 b) 10

N, N - ジエチル - 4 - [ピペリジン - 4 - イリデン (3 - カルボキシフェニル) - メチル] - ベンズアミド (2 b) 2 4 1 m g (0 . 5 m m o l)、PyBOP 7 8 0 m g (1 . 5 m m o l)、および HOBt 2 0 0 m g (1 . 5 m m o l) を、DMF 4 m L、DIPEA 0 . 5 8 m L (4 m m o l) に溶解し、続けて NH_4Cl 5 0 m g (1 0 . 0 m m o l) を加えた。室温で 0 . 5 時間攪拌後、反応混合物を水およびエチルエーテルでクエンチした。所望の生成物として白色沈殿を回収した (3 b、1 5 2 m g、6 3 %) :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.10 (3H, br m, CH_3CH_2-), 1.21 (3H, br m, CH_3CH_2-), 2.62 (4H, m, ピペリジン CH_2-), 2.89 (4H, m, ピペリジン CH_2-), 3.26 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 3.52 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 4.00 (2H, s, $\text{CH}_2\text{N}-$), 7.11 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.16 (1H, m, ArH), 7.30 (6H, m, ArH), 7.42 (2H, m, ArH), 7.84 (1H, s, ArH), 7.96 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$, ArH); 元素分析 ; $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 6.0\text{HCl}$ としての計算値 : C, 53.16% ; H, 5.90% ; 実測値 C, 53.07% ; H, 5.54%。 20

【 0 0 2 5 】

N, N - ジエチル - 4 - [ピペリジン - 4 - イリデン (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (4)

3 b について記載した方法で、2 a (1 5 0 m g、0 . 3 0 m m o l) を用いて、3 a (1 0 5 m g、7 0 %) を得た :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.14 (3H, br m, CH_3CH_2-), 1.22 (3H, br m, CH_3CH_2-), 1.46 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.28 (2H, m, ピペリジン CH_2-), 2.33 (2H, m, ピペリジン CH_2-), 3.30 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 3.46 (4H, m, ピペリジン CH_2-), 3.55 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 7.13 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.30 (3H, m, ArH), 7.39 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$, ArH), 7.61 (1H, s, ArH), 7.68 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$, ArH)。 30

【 0 0 2 6 】

上記生成物 (3 a) を、室温で 4 時間、ジオキサン (1 0 m L) 中の 4 . 0 M HCl で処理した。蒸発後、残留物を H_2O (1 0 m L) に溶解し、不純物を酢酸エチル (2 \times 2 0 m L) で抽出した。水相を、 NH_4OH で塩基性化し、酢酸エチル (3 \times 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、蒸発して、定量的な収量で 4 を得た :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.15 (3H, br m, CH_3CH_2-), 1.23 (3H, br m, CH_3CH_2-), 1.90 (2H, br, N H_2), 2.31 (2H, m, ピペリジン CH_2-), 2.34 (2H, m, ピペリジン CH_2-), 2.92 (4H, m, ピペリジン CH_2-), 3.32 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 3.55 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-$), 7.13 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.30 (3H, m, ArH), 7.38 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$, ArH), 7.58 (1H, s, ArH), 7.66 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$, ArH)。IR (NaCl) 3307, 2973, 1668, 1615, 1435, 1383, 1289 cm^{-1} ; 元素分析 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2.8\text{HCl}$ としての計算値 : C, 58.40% ; H, 6.49% ; 実測値 : C, 58.46% ; H, 6.57%。 40

【 0 0 2 7 】

N, N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - チオフェン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5 a) 50

MeOH (10 mL) 中の N,N - ジエチル - 4 - [ピペリジン - 4 - イリデン (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (4.196 mg、0.5 mmol)、2 - チオフェンカルボキシアルデヒド (1.12 mg、1.0 mmol)、酢酸 (0.1 mL) の混合物に、NaBH₃(CN) (200 mg) を数回に分けて加えた。反応混合物を、室温で 4 時間攪拌し、次いで NH₄Cl 水溶液で急冷し、CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、蒸発して粗成生物を得、これをフラッシュシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物 (5a、216 mg、89%) を得た：

¹H NMR(CDCl₃) 1.13 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1.22 (3H, br m, CH₃CH₂-), 2.36 (2H, m, ピペリジンCH-), 2.42 (2H, m, ピペリジン CH-), 2.54 (4H, m, ピペリジン CH-), 3.26 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.52 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.76 (2H, s, CH₂N-), 5.60 (1H, br, NH), 6.06 (1H, br, NH), 6.91 (1H, s, ArH), 6.94 (1H, m, ArH), 7.12 (2H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.26 (1H, m, ArH), 7.30 (3H, m, ArH), 7.37 (1H, t, J = 7.6Hz, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 7.64 (1H, d, J = 7.6Hz, ArH). IR(NaCl) 3352, 2973, 1668, 1614, 1434, 1290 cm⁻¹; 元素分析; C₂₉H₃₃N₃O₂S 2.3HCl としての計算値 : C, 60.95 %; H, 6.23 %; 実測値 : C, 60.96 %; H, 6.42 %。

【 0 0 2 8 】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - フルフルル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5b)

5a について記載した方法で、4 (196 mg、0.5 mmol) および 2 - フルアルデヒド (96 mg、1.0 mmol) を用いて、5b (158 mg、67%) を得た：

¹H NMR(CDCl₃) 1.12 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1.22 (3H, br m, CH₃CH₂-), 2.41 (4H, m, ピペリジンCH-), 2.83 (4H, m, ピペリジンCH-), 3.27 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.52 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.88 (2H, s, CH₂N-), 6.18 (1H, br, NH), 6.35 (1H, m, ArH), 6.42 (1H, m, ArH), 6.86 (1H, m, NH), 7.12 (2H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.27 (3H, m, ArH), 7.32 (1H, m, ArH), 7.41 (1H, s, ArH), 7.61 (1H, s, ArH), 7.69 (1H, d, J = 7.6Hz, ArH); 元素分析; C₂₉H₃₃N₃O₃ 3.0 HCl としての計算値 : C, 59.95 %; H, 6.25 %; 実測値 : C, 59.68 %; H, 5.98 %。

【 0 0 2 9 】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (3 - フルフルル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5c)

5a について記載した方法で、4 (196 mg、0.5 mmol) および 3 - フルアルデヒド (96 mg、1.0 mmol) を用いて、5c (143 mg、61%) を得た：

¹H NMR (CDCl₃) 1.13 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1.25 (3H, br m, CH₃CH₂-), 2.42 (4H, m, ピペリジンCH-), 2.70 (4H, m, ピペリジンCH-), 3.26 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.52 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.62 (2H, s, CH₂N-), 5.80 (1H, br, NH), 6.42 (1H, br, NH), 6.46 (1H, s, ArH), 7.12 (2H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.28 (3H, m, ArH), 7.36 (1H, t, J = 7.6Hz, ArH), 7.42 (2H, m, ArH), 7.59 (1H, s, ArH), 7.66 (1H, d, J = 7.6Hz, ArH); 元素分析; C₂₉H₃₃N₃O₃ 3.1HCl としての計算値 : C, 59.58 %; H, 6.22 %; 実測値 : C, 59.44 %; H, 6.45 %。

【 0 0 3 0 】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5d)

5a について記載した方法で、4 (196 mg、0.5 mmol) および 2 - ピリジンカルボキシアルデヒド (107 mg、1.0 mmol) を用いて、5d (35 mg、15%) を得た：

¹H NMR (CDCl₃) 1.13 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1.24 (3H, br m, CH₃CH₂-), 2.38 (2H, m, ピペリジンCH-), 2.42 (2H, m, ピペリジンCH-), 2.56 (4H, m, ピペリジンCH-), 3.26 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.54 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.68 (2H, s, CH₂N-), 5.64 (1H, br, NH), 6.12 (1H, br, NH), 7.14 (3H, m, ArH), 7.31 (3H, m, ArH), 7.35 (1H, m, 40

ArH), 7.38 (1H, m, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 7.65 (2H, m, ArH), 8.58 (1H, m, ArH)。

【0031】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (3 - チオフェン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5 e)

5 a について記載した方法で、4 (196 mg、0.5 mmol) および 3 - チオフェンカルボキシアルデヒド (112 mg、1.0 mmol) を用いて、5 e (185 mg、76%) を得た：

¹H NMR (CDCl₃) 1.13 (3H, br m, CH₃CH₂-), 1.24 (3H, br m, CH₃CH₂-); 2.46 (4H, m, ピペリジンCH-), 2.84 (4H, m, ピペリジンCH-), 3.26 (2H, br m, CH₃CH₂N-), 3.52 (2 H, br m, CH₃CH₂N-), 3.91 (2H, s, CH₂N-), 5.72 (1H, br, NH), 6.44 (1H, br, NH), 7.13 (3H, m, ArH), 7.26 (3H, m, ArH), 7.36 (3H, m, ArH), 7.61 (1H, s, ArH), 7.68 (1H, d, J = 7.6Hz, ArH); 元素分析 ; C₂₉H₃₃N₃O₂S 2.5 HClとしての計算値 : C, 60.18% ; H, 6.18% ; 実測値 : C, 60.16% ; H, 6.49%。

【0032】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - チアゾール) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5 f)

1, 2 - ジクロロエタン (15 mL) 中の N,N - ジエチル - 4 - [ピペリジン - 4 - イリデン (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (4、300 mg、0.8 mmol) の溶液に、2 - チアゾールカルボキシアルデヒド (94 μL、1.1 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (228 mg、1.1 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で20時間攪拌し、次いでNaHCO₃水溶液でクエンチした。水相をCH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発した。粗成生物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、黄色泡状物として生成物 (5 f) を得た (234 mg、63% 収率)。

【0033】

ジクロロメタン (5 mL) に溶解した生成物を、エーテル中のHCl溶液 (1 N、1.4 mL、3等量) を加えた。30分後、懸濁液を濃縮し、固体を乾燥した。

¹H NMR (CDCl₃) 1.10 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 1.21 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 2.64 (4H, br s, CH₂); 3.27-3.31 (4H, m, CH₂); 3.48-3.53 (2H, m, CH₂); 3.67 (2H, br s, CH₂); 4.77 (2H, s, NCH₂Ar); 7.27 (2H, d, J=8.5Hz, Ar-H); 7.33-7.37 (3H, m, Ar-H); 7.44 (1H, t, J=7.5Hz, Ar-H); 7.68-7.69 (1H, m, Ar-H); 7.75-7.78 (2H, m, Ar-H); 7.94 (1H, d, J=3.5Hz, Ar-H)。元素分析 ; C₂₈H₃₂N₄O₂Sx2.5HClとしての計算値 : C, 58.00% ; H, 6.00% ; N, 9.66% ; 実測値 : C, 58.00% ; H, 5.95% ; N, 9.43%。

【0034】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (3 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5 g)

5 f について記載した方法で、4 (176 mg、0.45 mmol) および 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (60 μL、0.6 mmol) を用いて、5 g (91.5 mg、42%) を得た：

¹H NMR (CDCl₃) 1.09 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 1.21 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 2.68-2.75 (4H, m, CH₂); 3.26-3.28 (4H, m, CH₂); 3.43-3.60 (4H, m, CH₂); 4.65 (2H, s, NCH₂Ar); 7.27 (2H, d, J=8.5Hz, Ar-H); 7.32-7.36 (3H, m, Ar-H); 7.43 (1H, t, J=8Hz, Ar-H); 7.70-7.71 (1H, m, Ar-H); 7.75-7.78 (1H, m, Ar-H); 8.19 (1H, dd, J=6.8Hz, Ar-H); 8.88 (1H, d, J=8Hz, Ar-H); 8.98 (1H, d, J=6Hz, Ar-H); 9.21 (1H, s, Ar-H)。元素分析 ; C₃₀H₃₄N₄O₂ x 3.1 HCl x 0.4 H₂Oとしての計算値 : C, 59.77% ; H, 6.34% ; N, 9.29% ; 実測値 : C, 59.70% ; H, 6.36% ; N, 9.17%。

【0035】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (2 - ピロール) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5 h)

5 f について記載した方法で、4 (261 mg、0.7 mmol) および 2 - ピロールカルボキシアリデヒド (89 mg、0.9 mmol) を用いて、5 h (118.5 mg、38 %) を得た :

^1H NMR (CDCl_3) 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 1.21 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 2.46-2.53 (2H, m, CH_2); 2.65-2.77 (2H, m, CH_2); 2.97-3.04 (2H, m, CH_2); 3.26-3.30 (2H, m, CH_2); 3.46-3.52 (4H, m, CH_2); 4.30 (2H, s, NCH_2Ar); 6.33-6.34 (1H, m, Ar-H); 6.85-6.86 (1H, m, Ar-H); 7.24-7.26 (2H, m, Ar-H); 7.30-7.36 (4H, m, Ar-H); 7.40-7.45 (1H, m, Ar-H); 7.67-7.68 (1H, m, Ar-H); 7.75-7.77 (1H, m, Ar-H). 元素分析; $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \times 1.1 \text{HCl} \times 1.8 \text{H}_2\text{O}$ としての計算値: C, 64.13%; H, 7.18%; N, 10.32%; 実測値: C, 64.26%; H, 7.15%; N, 9.94%。

10

【0036】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (4 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5 i)

5 f について記載した方法で、4 (329 mg、0.8 mmol) および 4 - ピリジンカルボキシアリデヒド (112 μL 、1.2 mmol) を用いて、5 i (217 mg、54 %) を得た :

^1H NMR (CDCl_3) 1.12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 2.67-2.82 (4H, m, CH_2); 3.22-3.34 (4H, m, CH_2); 3.49-3.65 (4H, m, CH_2); 4.72 (2H, s, NCH_2Ar); 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$, Ar-H); 7.33-7.40 (3H, m, Ar-H); 7.46 (1H, t, $J=8\text{Hz}$, Ar-H); 7.72-7.73 (1H, m, Ar-H); 7.78-7.80 (1H, m, Ar-H); 8.37 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, Ar-H); 9.00 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, Ar-H)。

20

【0037】

N,N - ジエチル - 4 - [1 - (4 - ピリジン) メチル - ピペリジン - 4 - イリデン - (3 - カルバモイルフェニル) - メチル] - ベンズアミド (5 j)

5 f について記載した方法で、4 (313 mg、0.8 mmol) および 4 - イミダゾールカルボキシアリデヒド (108 mg、1.1 mmol) を用いて、5 j (68.2 mg、18 %) を得た :

^1H NMR (CDCl_3) 1.12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 2.63 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_2); 2.68 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_2); 3.26-3.36 (6H, m, CH_2); 3.54 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2); 4.45 (2H, s, NCH_2Ar); 7.28 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, Ar-H); 7.32-7.40 (3H, m, Ar-H); 7.45 (1H, t, $J=8\text{Hz}$, Ar-H); 7.66 (1H, s, Ar-H); 7.71 (1H, t, $J=2\text{Hz}$, Ar-H); 7.76-7.82 (1H, m, Ar-H); 8.61 (1H, s, Ar-H)。

30

【0038】

医薬組成物

本発明の新規化合物は、経口で、筋肉内に、皮下に、局所に、鼻腔内に、腹腔内に、胸腔内に、静脈内に、硬膜外に、胸郭内に、脳室内に、および注射により関節に投与できる。

【0039】

好ましい投与経路は、経口、静脈内、または筋肉内経路である。

【0040】

投与量は、投与経路、疾患の重篤度、患者の年齢および体重、並びに、特定の患者に最適とされる個々の投薬計画および投薬レベルを決定する際に、主治医により通常考慮される他の因子に依存する。

40

【0041】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するには、不活性で薬学的に許容される担体は、固形であっても液状であってもよい。固形形態の製剤としては、散剤、錠剤、顆粒分散剤、カプセル剤、カシェ剤、および坐剤が挙げられる。

【0042】

固形担体は、希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、または錠剤崩壊剤として作用する、1種またはそれ以上の物質であってよく；また、被覆物質であってもよい。

50

【0043】

散剤において、担体は、微細に分割された活性成分との混合物中における、微細分割固体である。錠剤において、活性成分は、適当な割合で、必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形と大きさに成形される。

【0044】

坐剤組成物を製造するには、まず、脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物のような低融解ワックスを融解し、そしてその中に、例えば攪拌により活性成分を分散させる。次いで、融解した均一な混合物を、適当な大きさの鋳型に注ぎ、冷まして固める。

【0045】

適当な担体は、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、糖、ペクチン、デキストリン、スターチ、トラガカント、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、低融解ワックス、カカオ脂等である。 10

【0046】

塩は、薬学的に許容される塩が挙げられるが、これに限定されない。本発明の範囲内の薬学的に許容される塩の例としては、：アセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、重炭酸塩、重酒石酸塩、プロミド、カルシウムアセテート、カムシレート、カーボネート、クロリド、シトレート、ジヒドロクロリド、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フマレート、グルカプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレソルシネート、ヒドラバミン、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロキシナフトエート、イセチオネート、ラクテート、ラクトビオネート、マ 20
レート、マレエート、マンデレート、メシレート、メチルプロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、ニトレート、パモエート（エンボネート）、パントテネート、ホスフェート/ジホスフェート、ポリガラクトツロネート、サリチレート、ステアレート、サブアセテート、スクシネート、スルフェート、タンネート、タートレート、テオクレートが挙げられる。本発明の範囲内に含まれる薬学的に許容されない塩の例としては：ヒドロヨージド、パークロレート、およびテトラフルオロボレートが挙げられる。

【0047】

薬学的に許容される好ましい塩は、ヒドロクロリド、スルフェートおよび重酒石酸塩である。 30

【0048】

ヒドロクロリドおよびスルフェートの塩が、特に好ましい。

【0049】

組成物という用語は、カプセルを与える担体としての被覆物質を有する活性成分の製剤を包含することが意図され、これにおいて、活性成分は、（他の担体と共に、または他の担体を含まずに）該担体により被覆されており、このようにして、担体は成分と共存している。同様に、カシェ剤が含まれる。錠剤、散剤、カシェ剤、およびカプセル剤は、経口投与に適当な固体投薬形態として用いることができる。

【0050】

液状形態の組成物としては、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。活性化合物の滅菌水溶液または水-プロピレングリコール溶液が、非経口投与に適当な液状製剤の例として挙げられ得る。液状組成物はまた、ポリエチレングリコール水溶液の液剤として処方され得る。 40

【0051】

経口投与用水溶性液剤は、活性成分を水中に溶解し、所望により適当な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤、および増粘剤を加えることにより製造できる。経口用途の水溶性懸濁剤は、微細に分割した活性成分を、天然合成ガム、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、および医薬製剤分野で公知の他の懸濁化剤と共に、水中に分散させることにより製造できる。

【0052】

好ましくは、医薬組成物は、単位投薬形態である。このような形態において、組成物は適当量の活性成分を含む単位用量に分けられる。単位投薬形態は、パッケージ製剤、個別量の製剤（例えばパケット単位に区切られた錠剤、カプセル剤およびバイアルまたはアンプル中の散剤）を含むパッケージであることができる。単位投薬形態はまた、カプセル剤、カシェ剤、もしくは錠剤そのものであってもよく、または適当な数の任意のこれらのパッケージ製剤であってよい。

【0053】

生物学的評価

インビトロモデル

細胞培養

10

A. クローン化されたヒトμ、および受容体、並びにネオマイシン耐性を発現するヒト293S細胞を、カルシウム非含有DMEM 10% FBS、5% BCS、0.1% ブロニックF-68、および600 μg/ml ゲネチシンを入れた振蕩フラスコ中で、37、5% CO₂で懸濁培養した。

【0054】

B. マウスおよびラット脳を計量し、氷冷PBS (2.5 mM EDTA、pH 7.4を含む) でリンスした。脳を、氷冷リシスバッファ (50 mM Tris、pH 7.0、2.5 mM EDTA、フェニルメチルスルホニルフルオリドを使用直前にDMSO: エタノール中の0.5 Mストック溶液から0.5 mMとなるように添加) 中で、ポリトロンで15秒間 (マウス) または30秒間 (ラット) ホモジナイズした。

20

【0055】

膜調製

細胞をペレット化して、リシスバッファ (50 mM Tris、pH 7.0、2.5 mM EDTA、PMSFを使用直前にエタノール中の0.1 Mストック溶液から0.1 mMとなるように添加) に再懸濁し、氷上で15分間インキュベートし、ポリトロンで30秒間ホモジナイズした。懸濁液を、4で10分間、1000 g (最大) で遠心した。上清を氷上に保存し、ペレットを再懸濁して前と同様に遠心した。両方の遠心からの上清を合わせて、30分間46,000 g (最大) で遠心した。ペレットを冷Trisバッファ (50 mM Tris/Cl、pH 7.0) に再懸濁し、再び遠心分離した。最終的なペレットを、膜バッファ (50 mM Tris、0.32 Mスクロース、pH 7.0) に再懸濁した。ポリプロピレンチューブ中のアリコート (1 ml) をドライアイス/エタノール中で凍結し、使用するまで-70で保存した。タンパク質濃度を、ナトリウムドデシルスルフェートを用いた改変Lowry分析で測定した。

30

【0056】

結合アッセイ

膜を、37で解凍し、氷上で冷却し、25ゲージ針を3回通して、結合バッファ (50 mM Tris、3 mM MgCl₂、1 mg/ml BSA (Sigma A-7888)、pH 7.4、これに5 μg/ml アプロチニン、10 μM ベスタチン、10 μM ジブロチンAを新たに添加 (DTTは加えない) した後に、0.22 μm フィルターを通してろ過し、4で保存) に希釈した。アリコート 100 μl を、適当な放射性リガンド 100 μl、および試験化合物 100 μl を様々な濃度で含む氷冷12 x 75 mm ポリプロピレンチューブに加えた。全体の (TB) および非特異的 (NS) 結合を、ナロキソン 10 μM の存在下および非存在下のそれぞれで測定した。チューブをボルテックスし、25で60~75分間インキュベートした後、内容物を0.1% ポリエチレンイミンに少なくとも2時間浸したGF/Bフィルター (Whatman) を通して、迅速に吸引ろ過し、氷冷洗浄バッファ (50 mM Tris、pH 7.0、3 mM MgCl₂) 約12 ml / チューブで洗浄した。フィルターをシンチレーション流体 6~7 ml を含むミニバイアル中に少なくとも12時間浸した後に、フィルター上に残った放射活性 (dpm) をベータカウンターで計測した。96-深穴プレートでアッセイを行う場合は、96-PEI-浸漬ユニフィルター上でろ過し、これを洗浄バッファ 1 ml x 3で洗浄し、55のオーブンで

40

50

2 時間乾燥した。各ウェルについてMS - 20 シンチレーション流体 50 μ l を加えた後に、フィルタープレートでTopCount (Packard) で計数した。

【0057】

機能アッセイ

化合物受容体複合体が、受容体が結合するGタンパク質へのGTPの結合を活性化する度合いを評価することで、化合物のアゴニスト活性を測定した。GTP結合アッセイにおいて、GTP [3 H] を、試験化合物と、クローン化されたヒトオピオイド受容体を発現するHEK-293S細胞からの膜、またはホモジナイズされたラットおよびマウス脳からの膜と混合した。アゴニストは、GTP [3 H] のこれらの膜における結合を促す。化合物のEC₅₀値およびE_{max}値を、用量-反応曲線から決定した。アゴニスト活性がデルタ受容体を介していることを確認するために、デルタアンタゴニストナルトリンドールにより、用量反応曲線の右シフトを行った。

10

【0058】

データ分析

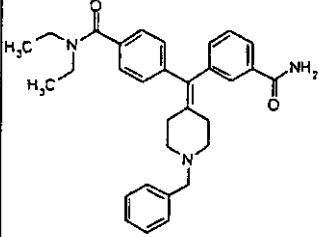
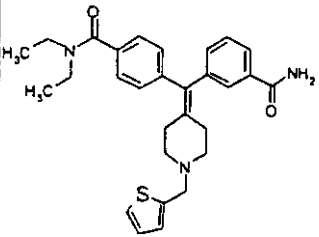
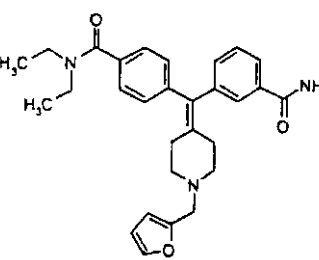
特異的結合(SB)を、TB-NSとして計算し、様々な試験化合物の存在下でのSBを、対照SBの百分率として表した。特異的結合を放射性リガンドで置換することにおける、リガンドのIC₅₀値およびHill係数(n_H)を、ロジットプロットまたはLigand、Graph Pad Prism、SigmaPlotもしくはReceptorFitのような曲線当てはめプログラムから算出した。K_i値を、Cheng-Prussoff式から算出した。IC₅₀、K_iおよびn_Hの、平均±S.E.M.値を、少なくとも3置換曲線において試験されたリガンドについて記録した。生物学的データを、以下の表1に示した。

20

【0059】

【表1】

表 1 : 生物学的データ

実施例 番号	分子構造	H デルタ (nM)			ラット脳		マウス脳	
		IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
3b		0.548	0.091	93.775	0.403	178.94	0.539	164.82
5a		0.373	0.158	98.107	0.613	181.01	0.818	170.24
5b		0.282			0.633	149.28		

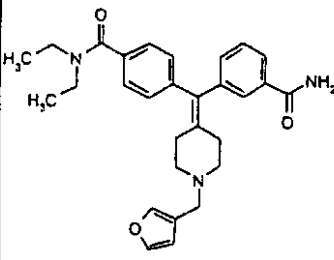
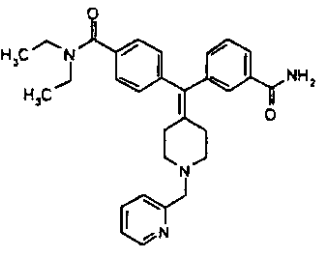
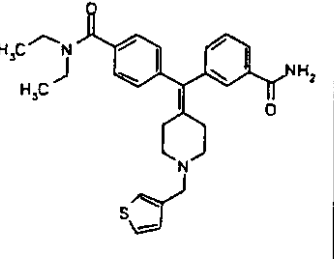
【 0 0 6 0 】

【 表 2 】

10

20

30

5c		0.246			0.367	170.4		
5d		0.278			0.396	179.89		
5e		0.235						

10

20

【0061】

受容体飽和実験

適当な放射性リガンドを、予想される K 値の 0.2 ~ 5 倍の濃度範囲で（必要な放射性リガンド量が適当であるならば、10 倍までの濃度範囲で）用いて、細胞膜上の結合アッセイを行うことにより、放射性リガンド K 値を測定した。特異的放射性リガンド結合を、 pmol/mg 膜タンパク質として表した。個々の実験からの K および B_{max} 値を、1 - 位置 (one-site) モデルに従う各個からの、特異的結合 (B) 対 nM 遊離 (F) 放射性リガンドの非線形適合により求めた。

【0062】

Von Frey試験を用いたMechano-Allodyniaの測定

Chaplanら (1994) により記載されている方法を使用して、08:00 から 16:00 時間で試験を行った。肢に接触できるようなワイヤメッシュ底の上のPlexiglasケージ中にラットを入れ、10 ~ 15 分間そのままにして慣らした。試験される区域は、左後肢の足底中央であり、感度の低い肢パッドは避けた。対数的に増加する剛性 (0.41、0.69、1.20、2.04、3.63、5.50、8.51、および 15.14 グラム; Stoelting, III, USA) を有する一連のVon Frey 毛 8 種を、肢に接触させた。Von Frey 毛を、メッシュ床の下から足底へ垂直に、肢に対し、わずかな引き上げ (buckling) を引き起こすのに十分な力で用いて、約 6 ~ 8 秒間保持した。肢が鋭敏に引き上げられる場合に、陽性反応を記録した。毛の除去に対し即座に肢を縮める (flinching) ことも、陽性反応とみなした。動き回る (ambulation) は、不明瞭な反応とみなし、この場合は、刺激を繰り返した。

【0063】

試験プロトコル

FCA - 処理群の動物を術後 1 日に試験した。Dixon (1980) の上下 (up-down) 方法を用いて、50% 引っ込み閾値を測定した。試験は、系列の中央である、2.04 g 毛で

50

開始した。刺激を連続的に上げていくか、または下げていくかして、常に存在させた。最初に選択された毛に対する肢の引っ込み反応が無いときは、より強い刺激を与え；肢の引っ込み反応が現れたときは、次により弱い刺激を選択した。この方法による至適閾値計算は、50%閾値の近似値における6回の反応を必要とし、この6回の反応を、反応が起こる最初の変化、例えば閾値が最初に交差したときに計測し始めた。閾値が刺激の範囲の外にあった場合は、15.14（正常の感度）または0.41（最重度アロディニア）の値を、それぞれ用いた。

【0064】

得られた陽性および陰性反応のパターンを、慣例、X = 引っ込みなし；O = 引っ込み、を用いて表にして、50%引っ込み閾値を式：

10

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

[ここで、X_f = 最後に使用したVon Frey 毛の値（ログ単位）；k = 陽性 / 陰性反応パターンのための表計算値（Chaplanら（1994））；および、 = 刺激間の差の平均値（ログ単位）である。ここで = 0.224]

を用いて内挿した。

【0065】

Von Frey 閾値を、Chaplanら1994に従い、最大可能効果の百分率（%MPE）に変換した。下記の式を%MPEを算出するのに用いた：

【数1】

$$\%MPE = \frac{\text{薬剤処理閾値 (g)} - \text{アロディニア閾値 (g)} \times 100}{\text{対照閾値 (g)} - \text{アロディニア閾値 (g)}}$$

20

【0066】

試験物質の投与

Von Frey試験前に、ラットに試験物質を（皮下に、腹腔内に、静脈内に、または経口的に）注入し、試験化合物投与から、von Frey試験までの時間は、試験化合物の性質に応じて変化させた。

【0067】

もだえ（writhing）試験

30

酢酸をマウスに腹腔内投与した場合、腹部収縮が引き起こされる。これらは次いで、典型的傾向において、その体に拡がっていく。鎮痛剤が投与される場合、この記載された動きはあまり見られなくなり、そして、薬剤は可能性のある優れた候補として選択される。

【0068】

以下の要素：動物は移動しない；腰部をわずかに押し下げる；両肢の足底面が見られる；が現れたときのみ、完全で典型的なもだえ反射とみなされる。このアッセイにおいて、本発明の化合物は、1 ~ 100 μmol / kgで経口投与後に、もだえ反応の有意な阻害を示した。

（i） 溶液調製

酢酸（AcOH）： 酢酸 120 μLを蒸留水 19.88 mLに加え、終量20 mL、終濃度0.6%のAcOHを得た。次いで溶液を混合（ボルテックス）して、注射用とした。

化合物（薬剤）： 各化合物を製造し、標準の手順に従い最も適当なビヒクルに溶解した。

（ii） 溶液の投与

化合物（薬剤）を、経口で、腹腔内に（i.p.）、皮下に（s.c.）または静脈内に（i.v.）、（平均マウス体重を考慮して）10 mL / kgで、（化合物のクラスおよびその特性に従い）試験の20、30または40分前に投与した。化合物を中枢に供給する場合は、5 μLの容量を、脳室内に（i.c.v.）、または髄膜下に（i.t.）投与した。

AcOHを、試験の直前に、（マウスの平均体重を考慮して）10 mL / kgで2箇所

50

腹腔内 (i . p .) 投与した。

(i i i) 試験

動物 (マウス) を、 2 0 分間観測し、事象 (もだえ反射) の回数を記録し、実験の最後に集計した。マウスは、個々に、接触床 (contact bedding) を有する「靴箱型」ケージに入れて保持した。通常、全部で 4 匹のマウスを同時に観察し： 1 匹は対照であり、 3 匹には薬剤を投与した。

【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
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/029215 A1(51) International Patent Classification: C07D 211/70,
401B06, 407B06, 409B06, 417B06, A61K 31/4523, 31/445,
A61P 25/04Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
Québec H4S 1Z9 (CA). WEI, Zhongyong [CA/CA]; As-
traZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(21) International Application Number: PCT/SI02/01804

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 2 October 2002 (02.10.2002)

(25) Filing Language: English

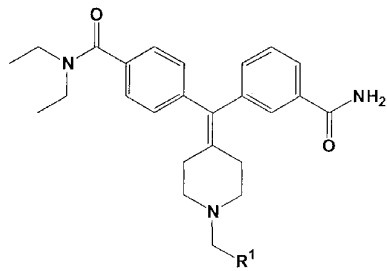
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GH,
GM, GT, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0103313-3 3 October 2001 (03.10.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).(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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: 4-PIPERIDIN-4-YLIDEN-(3-CARBAMOYLPHENYL)METHYL BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE
FOR THE TREATMENT OF PAIN, SPINAL INJURIES OR GASTROINTESTINAL DISORDERS(57) Abstract: Compounds of general formula (I) wherein R¹ is selected from any one of phenyl, pyridinyl, thienyl, furanyl, imi-
dazolyl, pyrrolyl and triazolyl; where each R¹ phenyl ring and R¹ heteroaromatic ring may optionally and 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. 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 their pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutical compositions
comprising the novel compounds and their use in therapy, in particular in the management of pain.

WO 03/029215 A1

WO 03/029215 A1 **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: AF, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, 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, BF, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

of inventorship (Rule 4.17(v)) 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.

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

4[piperidin-4-yliden-(3-carbamoylphenyl)methyl] benzamide derivatives and their use for the treatment of pain, spinal injuries or gastrointestinal disorders

Field of the Invention

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.

Background of the Invention

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 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 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 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 agonists, as well as having improved systemic efficacy.

Analgesics that have been identified and exist 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.

WO 03/029215

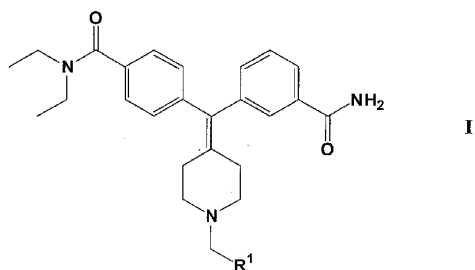
PCT/SE02/01804

2

We have now found that certain compounds not specifically disclosed by, but included within the scope of WO 98/28275, exhibit surprisingly improved δ -agonist properties and in vivo potency.

Outline of the invention

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



R^1 is selected from any one of

(i) phenyl;



(ii) pyridinyl



15

(iii) thienyl



(iv) furanyl



WO 03/029215

PCT/SE02/01804

3

(v) imidazolyl



5

(vi) triazolyl



(vii) pyrrolyl



; and

(viii) thiazolyl



;

10 where each R^I phenyl ring and R^I heteroaromatic ring may optionally and independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents independently 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.

Particularly, novel compounds according to the present invention are defined by the formula

15 I

wherein R^I is selected from any one of

(i) phenyl



;

(ii) pyridinyl



20

(iii) thienyl



and

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

4

(iv) furanyl



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

5 When the phenyl ring and the heteroaromatic ring(s) are substituted, the preferred substituents are independently selected from any one of CF₃, methyl, iodo, bromo, fluoro and chloro.

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

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.

15 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).

20 Compounds of the invention are useful for the treatment of diarrhoea, depression, anxiety, urinary incontinence, various mental illnesses, cough, lung oedema, various gastro-intestinal disorders, spinal 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 (e.g. amnesia, analgesia, muscle relaxation and sedation). Included in this combination are inhaled anaesthetics, hypnotics, anxiolytics, neuromuscular blockers and opioids.

Also within the scope of the invention is the use of any of the compounds according to the

WO 03/029215

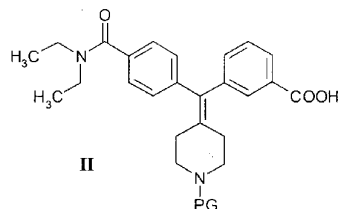
PCT/SE02/01804

5

formula I above, for the manufacture of a medicament for the treatment of any of the conditions discussed above.

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.

A further aspect of the present invention is intermediates 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.

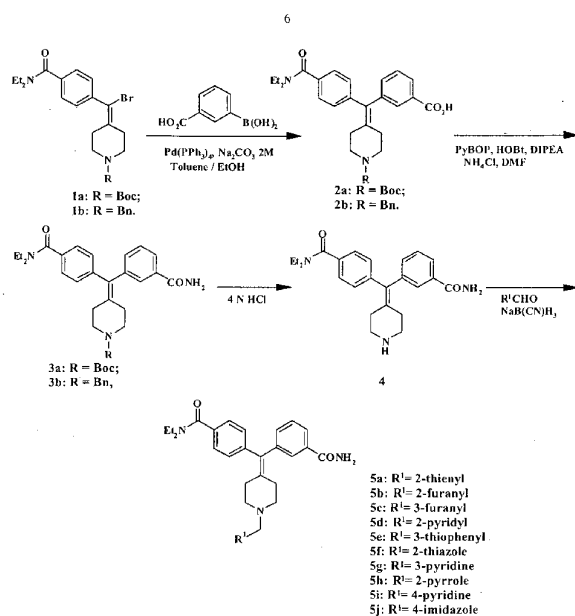
10 Methods of preparation

EXAMPLES

The invention will now be described in more detail by the following Schemes and Examples, which are not to be construed as limiting the invention.

WO 03/029215

PCT/SE02/01804



Scheme 1: Synthetic Route to Compounds of the Present Invention

N,N-Diethyl-4-[N-Boc-piperidin-4-ylidene(3-carboxyphenyl)-methyl]-benzamide (2a).

A mixture of 4-[bromo-(4-diethylcarbamoyl-phenyl)-methylene]-piperidine-1-carboxylic acid
 5 tert-butyl ester (1a, 451 mg, 1.0 mmol), 3-carboxyphenyl boronic acid (330 mg, 2.0 mmol), 2M
 Na_2CO_3 (3 mL), and tetrakis(triphenyl phosphine) palladium(0) (25 mg) in toluene (degassed, 10
 mL) and ethanol (degassed, 10 mL) was refluxed at 90°C for 4 hrs under N_2 . The reaction mixture
 was then quenched with aqueous NH_4Cl after cooling down to 0 °C, and extracted with ethyl acetate
 (2 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , and
 10 evaporated to give a crude product, which was purified by flash silica gel column to provide the
 desired compound **2a** (345 mg, 70 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.23 (3
 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.47 (9 H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.31 (2 H, m, piperidine CH_2 -), 2.35 (2 H, m,

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

7

piperidine CH_2 -), 3.30 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.48 (4 H, m, piperidine CH -), 3.54 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 7.14 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.24 (1 H, m, ArH), 7.33 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.42 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.86 (1 H, s, ArH), 7.97 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH). IR (NaCl) 2976, 1718, 1691, 1598, 1430, 1233, 1166 cm^{-1} .

5 **N,N-Diethyl-4-[1-(benzyl-piperidin-4-ylidene-(3-carboxyphenyl)-methyl)-benzamide (2b).**

Method as for **2a** using **1b** (441 mg, 1.0 mmol) and 3-carboxyphenyl boronic acid (330 mg, 2.0 mmol) provided **2b** (325 mg, 67 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.11 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.22 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 2.63 (4 H, m, piperidine CH -), 2.90 (4 H, m, piperidine CH -), 3.26 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.52 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 4.00 (2 H, s, CH_2N -), 7.11 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.16 (1 H, m, ArH), 7.30 (6 H, m, ArH), 7.42 (2 H, m, ArH), 7.84 (1 H, s, ArH), 7.96 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH).

N,N-Diethyl-4-[1-benzylpiperidin-4-ylidene(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (3b).

15 241 mg (0.5 mmol) of N,N-diethyl-4-[piperidin-4-ylidene(3-carboxyphenyl)-methyl]-benzamide (**2b**), 780 mg (1.5 mmol) of PyBOP, and 200 mg (1.5 mmol) of HOBT were dissolved in 4 mL DMF. 0.58 mL (4 mmol) of DIPEA and 50 mg (10.0 mmol) of NH_4Cl were added successively. After stirred for 0.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with water and ethyl ether. The white precipitates were collected as the desired product (**3b**, 152 mg, 63 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.21 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 2.62 (4 H, m, piperidine CH -), 2.89 (4 H, m, piperidine CH -), 3.26 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.52 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 4.00 (2 H, s, CH_2N -), 7.11 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.16 (1 H, m, ArH), 7.30 (6 H, m, ArH), 7.42 (2 H, m, ArH), 7.84 (1 H, s, ArH), 7.96 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH);
 20 *Anal. Calcd. for* $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ 6.0 HCl: C, 53.16 %; H, 5.90 %; *Found*: C, 53.07 %; H, 5.54 %.

25 **N,N-Diethyl-4-[piperidin-4-ylidene(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (4).**

Method as for **3b** using **2a** (150 mg, 0.30 mmol) provided **3a** (105 mg, 70 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.14 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.22 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.46 (9 H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.28 (2 H, m, piperidine CH -), 2.33 (2 H, m, piperidine CH -), 3.30 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.46

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

8

(4 H, m, piperidine CH-), 3.55 (2 H, br m, CH₃CH₂N-), 7.13 (2 H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.30 (3 H, m, ArH), 7.39 (1 H, t, J = 7.6 Hz, ArH), 7.61 (1 H, s, ArH), 7.68 (1 H, d, J = 7.6 Hz, ArH).

The above product (**3a**) was treated with 4.0 M HCl in dioxane (10 mL) at room temperature for 4 h. After evaporation, the residue was dissolved in H₂O (10 mL) and impurities were extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The aqueous phase was basified with NH₄OH and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to give **4** in quantitative yield: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3 H, br m, CH₃CH₂-), 1.23 (3 H, br m, CH₃CH₂-), 1.90 (2 H, br, NH₂), 2.31 (2 H, m, piperidine CH-), 2.34 (2 H, m, piperidine CH-), 2.92 (4 H, m, piperidine CH-), 3.32 (2 H, br m, CH₃CH₂N-), 3.55 (2 H, br m, CH₃CH₂N-), 7.13 (2 H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.30 (3 H, m, ArH), 7.38 (1 H, t, J = 7.6 Hz, ArH), 7.58 (1 H, s, ArH), 7.66 (1 H, d, J = 7.6 Hz, ArH). IR (NaCl) 3307, 2973, 1668, 1615, 1435, 1383, 1289 cm⁻¹; *Anal. Calcd. for* C₂₄H₂₉N₃O₂ 2.8 HCl: C, 58.40%; H, 6.49%; *Found*: C, 58.46%; H, 6.57%.

N,N-Diethyl-4-[1-(2-thiophene)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (5a).

To a mixture of N,N-diethyl-4-[piperidin-4-ylidene(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (**4**, 196 mg, 0.5 mmol), 2-thiophenecarboxaldehyde (112 mg, 1.0 mmol), acetic acid (0.1 mL) in MeOH (10 mL) was added NaBH₃CN (200 mg) in portions. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature, and then quenched with aqueous NH₄Cl, extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated to give a crude product, which was purified by flash silica gel column to give the desired product (**5a**, 216 mg, 89 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (3 H, br m, CH₃CH₂-), 1.22 (3 H, br m, CH₃CH₂-), 2.36 (2 H, m, piperidine CH-), 2.42 (2 H, m, piperidine CH-), 2.54 (4 H, m, piperidine CH-), 3.26 (2 H, br m, CH₃CH₂N-), 3.52 (2 H, br m, CH₃CH₂N-), 3.76 (2 H, s, CH₂N-), 5.60 (1 H, br, NH), 6.06 (1 H, br, NH), 6.91 (1 H, s, ArH), 6.94 (1 H, m, ArH), 7.12 (2 H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.26 (1 H, m, ArH), 7.30 (3 H, m, ArH), 7.37 (1 H, t, J = 7.6 Hz, ArH), 7.56 (1 H, s, ArH), 7.64 (1 H, d, J = 7.6 Hz, ArH). IR (NaCl) 3352, 2973, 1668, 1614, 1434, 1290 cm⁻¹; *Anal. Calcd. for* C₂₉H₃₃N₃O₂S 2.3 HCl: C, 60.95%; H, 6.23%; *Found*: C, 60.96%; H, 6.42%.

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

9

N,N-Diethyl-4-[1-(2-furfuryl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl)-benzamide (5b).

Method as for **5a** using **4** (196 mg, 0.5 mmol) and 2-furaldehyde (96 mg, 1.0 mmol) provided **5b** (158 mg, 67 %): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.22 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 2.41 (4 H, m, piperidine CH_2 -), 2.83 (4 H, m, piperidine CH_2 -), 3.27 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.52 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.88 (2 H, s, CH_2N -), 6.18 (1 H, br, NH), 6.35 (1 H, m, ArH), 6.42 (1 H, m, ArH), 6.86 (1 H, m, NH), 7.12 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.27 (3 H, m, ArH), 7.32 (1 H, m, ArH), 7.41 (1 H, s, ArH), 7.61 (1 H, s, ArH), 7.69 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH); *Anal. Calcd. for* $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 3.0 \text{ HCl}$: C, 59.95 %; H, 6.25 %; *Found*: C, 59.68 %; H, 5.98 %.

N,N-Diethyl-4-[1-(3-furfuryl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl)-benzamide (5c).

Method as for **5a** using **4** (196 mg, 0.5 mmol) and 3-furaldehyde (96 mg, 1.0 mmol) provided **5c** (143 mg, 61 %): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.13 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.25 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 2.42 (4 H, m, piperidine CH_2 -), 2.70 (4 H, m, piperidine CH_2 -), 3.26 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.52 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.62 (2 H, s, CH_2N -), 5.80 (1 H, br, NH), 6.42 (1 H, br, NH), 6.46 (1 H, s, ArH), 7.12 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.28 (3 H, m, ArH), 7.36 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.42 (2 H, m, ArH), 7.59 (1 H, s, ArH), 7.66 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH); *Anal. Calcd. for* $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 3.1 \text{ HCl}$: C, 59.58 %; H, 6.22 %; *Found*: C, 59.44 %; H, 6.45 %.

N,N-Diethyl-4-[1-(2-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (5d).

Method as for **5a** using **4** (196 mg, 0.5 mmol) and 2-pyridinecarboxaldehyde (107 mg, 1.0 mmol) provided **5d** (35 mg, 15 %): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.13 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.24 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 2.38 (2 H, m, piperidine CH_2 -), 2.42 (2 H, m, piperidine CH_2 -), 2.56 (4 H, m, piperidine CH_2 -), 3.26 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.54 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.68 (2 H, s, CH_2N -), 5.64 (1 H, br, NH), 6.12 (1 H, br, NH), 7.14 (3 H, m, ArH), 7.31 (3 H, m, ArH), 7.35 (1 H, m, ArH), 7.38 (1 H, m, ArH), 7.56 (1 H, s, ArH), 7.65 (2 H, m, ArH), 8.58 (1 H, m, ArH).

N,N-Diethyl-4-[1-(3-thiophene)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

10

benzamide (5c).

Method as for **5a** using **4** (196 mg, 0.5 mmol) and 3-thiophenecarboxaldehyde (112 mg, 1.0 mmol) provided **5c** (185 mg, 76 %): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.13 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 1.24 (3 H, br m, CH_3CH_2 -), 2.46 (4 H, m, piperidine CH_2 -), 2.84 (4 H, m, piperidine CH_2 -), 3.26 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.52 (2 H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.91 (2 H, s, CH_2N -), 5.72 (1 H, br, NH), 6.44 (1 H, br, NH), 7.13 (3 H, m, ArH), 7.26 (3 H, m, ArH), 7.36 (3 H, m, ArH), 7.61 (1 H, s, ArH), 7.68 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH); *Anal. Calcd. for* $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2.5 \text{ HCl}$: C, 60.18 %; H, 6.18 %; *Found*: C, 60.16 %; H, 6.49 %.

N,N-Diethyl-4-[1-(2-thiazole)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-**benzamide (5f).**

To a solution of N,N-diethyl-4-[piperidin-4-ylidene(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (**4**, 300 mg, 0.8 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 mL) was added 2-thiazole carboxaldehyde (94 μL , 1.1 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (228 mg, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 20h at room temperature, and then quenched with aqueous NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography to give product (**5f**) as a yellow foam (234 mg, 63% yield).

The product was dissolved in dichloromethane (5mL) and a solution of HCl in ether (1N, 1.4 mL, 3eq.) was added. After 30 minutes the suspension was concentrated and the solid dried. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 1.21 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 2.64 (4H, br s, CH_2); 3.27-3.31 (4H, m, CH_2); 3.48-3.53 (2H, m, CH_2); 3.67 (2H, br s, CH_2); 4.77 (2H, s, NCH_2Ar); 7.27 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$, Ar-H); 7.33-7.37 (3H, m, Ar-H); 7.44 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$, Ar-H); 7.68-7.69 (1H, m, Ar-H); 7.75-7.78 (2H, m, Ar-H); 7.94 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$, Ar-H). *Anal. Calcd for* $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 2.5\text{HCl}$: C, 58.00%; H, 6.00%; N, 9.66%; *Found*: C, 58.00%; H, 5.95%; N, 9.43%.

N,N-Diethyl-4-[1-(3-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (5g).

Method as for **5f** using **4** (176 mg, 0.45 mmol) and 3-pyridinecarboxaldehyde (60 μL , 0.6 mmol) provided **5g** (91.5 mg, 42 %): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 1.21

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

11

(3H, t, J=7Hz, CH₃); 2.68-2.75 (4H, m, CH₂); 3.26-3.28 (4H, m, CH₂); 3.43-3.60 (4H, m, CH₂); 4.65 (2H, s, NCH₂Ar); 7.27 (2H, d, J=8.5Hz, Ar-H); 7.32-7.36 (3H, m, Ar-H); 7.43 (1H, t, J=8Hz, Ar-H); 7.70-7.71 (1H, m, Ar-H); 7.75-7.78 (1H, m, Ar-H); 8.19 (1H, dd, J=6, 8Hz, Ar-H); 8.88 (1H, d, J=8Hz, Ar-H); 8.98 (1H, d, J=6Hz, Ar-H); 9.21 (1H, s, Ar-H). *Anal.* Calcd for C₃₀H₃₄N₄O₂ x 3.1HCl x 0.4H₂O: C, 59.77%; H, 6.34%; N, 9.29%; *Found*: C, 59.70%; H, 6.36%; N, 9.17%.

N,N-Diethyl-4-[1-(2-pyrrole)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (5h).

Method as for **5f** using **4** (261 mg, 0.7 mmol) and 2-pyrrolecarboxyaldehyde (89 mg, 0.9 mmol) provided **5h** (118.5 mg, 38 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 1.21 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 2.46-2.53 (2H, m, CH₂); 2.65-2.77 (2H, m, CH₂); 2.97-3.04 (2H, m, CH₂); 3.26-3.30 (2H, m, CH₂); 3.46-3.52 (4H, m, CH₂); 4.30 (2H, s, NCH₂Ar); 6.33-6.34 (1H, m, Ar-H); 6.85-6.86 (1H, m, Ar-H); 7.24-7.26 (2H, m, Ar-H); 7.30-7.36 (4H, m, Ar-H); 7.40-7.45 (1H, m, Ar-H); 7.67-7.68 (1H, m, Ar-H); 7.75-7.77 (1H, m, Ar-H). *Anal.* Calcd for C₂₉H₃₄N₄O₂ x 1.1HCl x 1.8H₂O: C, 64.13%; H, 7.18%; N, 10.32%; *Found*: C, 64.26%; H, 7.15%; N, 9.94%.

N,N-Diethyl-4-[1-(4-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (5i).

Method as for **5f** using **4** (329 mg, 0.8 mmol) and 4-pyridinecarboxyaldehyde (112 μL, 1.2 mmol) provided **5i** (217 mg, 54 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 1.24 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 2.67-2.82 (4H, m, CH₂); 3.22-3.34 (4H, m, CH₂); 3.49-3.65 (4H, m, CH₂); 4.72 (2H, s, NCH₂Ar); 7.29 (2H, d, J=8.5Hz, Ar-H); 7.33-7.40 (3H, m, Ar-H); 7.46 (1H, t, J=8Hz, Ar-H); 7.72-7.73 (1H, m, Ar-H); 7.78-7.80 (1H, m, Ar-H); 8.37 (2H, d, J=7Hz, Ar-H); 9.00 (2H, d, J=7Hz, Ar-H).

N,N-Diethyl-4-[1-(4-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide (5j).

Method as for **5f** using **4** (313 mg, 0.8 mmol) and 4-imidazolecarboxyaldehyde (108 mg, 1.1 mmol) provided **5j** (68.2 mg, 18 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 1.23 (3H, t, J=7Hz, CH₃); 2.63 (2H, t, J=6Hz, CH₂); 2.68 (2H, t, J=6Hz, CH₂); 3.26-3.36 (6H, m, CH₂)

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

12

;3.54 (2H, q, J=7Hz, CH₂) ; 4.45 (2H, s, NCH₂Ar) ; 7.28 (2H, d, J=8Hz, Ar-H) ; 7.32-7.40 (3H, m, Ar-H) ; 7.45 (1H, t, J=8Hz, Ar-H) ; 7.66 (1H, s, Ar-H) ; 7.71 (1H, t, J=2Hz, Ar-H) ; 7.76-7.82 (1H, m, Ar-H) ; 8.61 (1H, s, Ar-H).

5 **Pharmaceutical compositions**

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

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

10 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 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
15 powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets, and suppositories.

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.

20 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.

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
25 allowed to cool and solidify.

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.

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

13

Salts include, but are not limited to, pharmaceutically acceptable salts. Examples of 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, lactobionate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, pamotate (embonate), pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, sulfate, tannate, tartrate, teoclate. Examples of pharmaceutically unacceptable salts within the scope of the present invention include: hydroiodide, perchlorate, and tetrafluoroborate.

Preferred pharmaceutically acceptable salts are the hydrochlorides, sulfates and bitartrates.

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

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.

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 suspending agents known to the pharmaceutical formulation art.

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

14

Preferably the pharmaceutical composition 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 discrete quantities of the preparations, for example, packeted tablets, capsules, and powders 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

In vitro model

Cell culture

- 10 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 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
15 ice-cold lysis buffer (50mM Tris, pH 7.0, 2.5mM EDTA, with phenylmethylsulfonyl fluoride added just prior use to 0.5mM from a 0.5M stock in DMSO:ethanol).

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
20 15 min, then homogenized with a polytron for 30 sec. The suspension was spun at 1000 g (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
25 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 sodium dodecyl sulfate.

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

15

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% polyethylenimine. 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 unfilters, 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.

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.

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

WO 03/029215

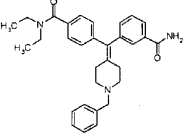
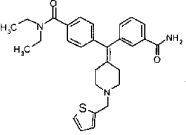
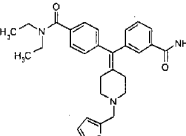
PCT/SE02/01804

16

programs such as Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, or ReceptorFit. Values of K_i were calculated from the Cheng-Prusoff equation. Mean \pm S.E.M. values of IC_{50} , K_i and n_H were reported for ligands tested in at least three displacement curves. Biological data are tabulated on the following pages in Table 1.

5

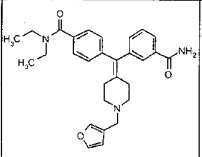
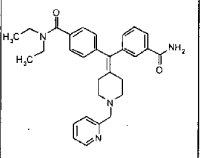
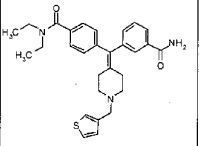
Table 1: Biological data.

Ex. #	MOLECULAR STRUCTURE	HDELTA (nM)			RAT BRAIN		MOUSE BRAIN	
		IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax	EC ₅₀	%EMax
3b		0.548	0.091	93.775	0.403	178.94	0.539	164.82
5a		0.373	0.158	98.107	0.613	181.01	0.818	170.24
5b		0.282			0.633	149.28		

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

17

5c		0.246			0.367	170.4		
5d		0.278			0.396	179.89		
5e		0.235						

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

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

18

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.

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:

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

where Xf = 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:

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

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

19

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.

5 **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.

10 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 μ mol/kg.

(i) Solutions preparation

Acetic acid (AcOH): 120 μ L of Acetic Acid is added to 19.88 ml of distilled water in
15 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

20 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 μ L is administered.

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

(iii) Testing

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

20

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.

5

10

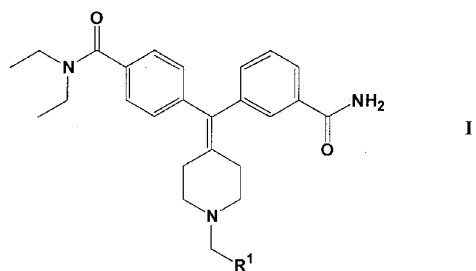
WO 03/029215

PCT/SE02/01804

21







CLAIMS

1. A compound of the formula I



3


wherein


R¹ is selected from any one of10 (i) phenyl  ;(ii) pyridinyl  ;15 (iii) thienyl  ;(iv) furanyl  ;20 (v) imidazolyl  ;(vi) triazolyl  ,

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

22


(vii) pyrrolyl  ; and


(viii) thiazolyl  ;


- 5 where each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from straight and branched C_1 - C_6 alkyl, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo; as well as salts thereof.

- 10 2. A compound according to claim 1 wherein R^1 is selected from any one of

(i) phenyl  ;

(ii) pyridinyl  ;

15 (iii) thienyl  ; and

(iv) furanyl  ;

20

3. A compound according to claim 1, wherein each R^1 phenyl ring and R^1 heteroaromatic ring may optionally and independently be further substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from methyl, CF_3 , chloro, fluoro, bromo, and iodo.

25

4. A compound according to claim 1, selected from any one of

N,N -Diethyl-4-[piperidin-4-ylidene(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

23

N,N-Diethyl-4-[1-(2-thiophene)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

N,N-Diethyl-4-[1-(2-furfuryl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl)-benzamide;

N,N-Diethyl-4-[1-(3-furfuryl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl)-benzamide;

5 N,N-Diethyl-4-[1-(2-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

N,N-Diethyl-4-[1-(3-thiophene)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

N,N-Diethyl-4-[1-(2-thiazole)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

N,N-Diethyl-4-[1-(3-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

10 N,N-Diethyl-4-[1-(2-pyrrole)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

N,N-Diethyl-4-[1-(4-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide;

and

N,N-Diethyl-4-[1-(4-pyridine)methyl-piperidin-4-ylidene-(3-carbamoylphenyl)-methyl]-benzamide.

15 5. A compound according to Claim 1, in form of its hydrochloride, dihydrochloride, sulfate, tartrate, ditrifluoroacetate or citrate salts.

6. A compound according to any one of claims 1-5 for use in therapy.

20 7. A compound according to claim 6, wherein the therapy is pain management.

8. A compound according to claim 6, wherein the therapy is directed towards gastrointestinal disorders.

25 9. A compound according to claim 6, wherein the therapy is directed towards spinal injuries.

10. A compound according to claim 6, wherein the therapy is directed to disorders of the sympathetic nervous system.

30 11. Use of a compound according to formula I of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of pain.

WO 03/029215

PCT/SE02/01804

24

12. Use of a compound according to formula I of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of gastrointestinal disorders.

5 13. Use of a compound according to formula I of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of spinal injuries.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I according to claim 1 as an active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

10 15. 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.

16. A method for the treatment of 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 gastrointestinal disorder.

17. A method for the treatment of spinal injuries, whereby an effective amount of a compound of the formula I according to claim 1, is administered to a subject suffering from said spinal injury.

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/01804
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 211/70, C07D 401/06, C07D 407/06, C07D 409/06, C07D 417/06, A61K 31/4523, A61K 31/445, A61P 25/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D		
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.), 2 July 1998 (02.07.98), the claims, esp. claims 1-3, 11-14 and claim 4, page 112 --	1-17
P,X	WO 0174804 A1 (ASTRAZENECA AB), 11 October 2001 (11.10.01) -- -----	1-17
<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
24 January 2003		30 -01- 2003
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/E8 Telephone No. +46 8 782 25 00

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/01804
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.: 15-17 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next 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.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01804

Claims 15-17 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				International application No. PCT/SE 02/01804	
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 3824 B	15/08/02
				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 313670 B	11/11/02
				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 6455545 B	24/09/02
				US 2001021715 A	13/09/01
				ZA 9711059 A	22/06/98
				HU 0000610 A	28/09/00
				SE 9702535 D	00/00/00
WO	0174804	A1	11/10/01	AU 4498101 A	15/10/01
				AU 5584100 A	02/01/01
				EP 1210277 A	05/06/02
				NO 20024775 D	00/00/00
				SE 0001207 D	00/00/00
				SK 17892001 A	09/05/02

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, 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, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, 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) 4C063 AA01 BB03 CC11 CC62 CC75 CC92 DD11 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC01 GA02 GA04 GA07 GA10 MA01 MA04

NA14 ZA02 ZA08 ZA24

【要約の続き】

および複素芳香環上の置換は、該環系上の任意の位置で起こり得る] の化合物、およびその製薬上許容される塩、および該新規化合物を含む医薬組成物、および治療における、特に疼痛の処置におけるその使用が本明細書において開示され、特許請求される。