



(12) PATENT

(19) NO

(11) 327602

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

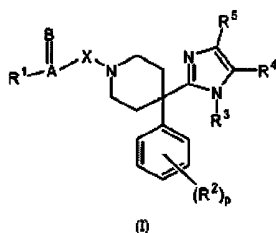
A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20041666	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.10.10 PCT/EP02/11372
(22)	Inng.dag	2004.04.22	(85)	Videreføringsdag	2004.04.22
(24)	Løpedag	2002.10.10	(30)	Prioritet	2001.10.15, EP, 01203926
(41)	Alm.tilgj	2004.04.22			
(45)	Meddelt	2009.08.31			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE			
(72)	Oppfinner	Theo Frans Meert, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE Frans Eduard Janssens, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE Joseph Elisabeth Leenaerts, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE Francisco Javier Fernández-Gadea, c/o Janssen-Cilag SA, Edificio Johnson & Johnson, Paseo de las Doce Estrellas, 5-7, Campo de las Naciones, 28042 MADRID, ES			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Nye substituerte 4-fenyl-4-[1H-imidazol-2-yl]-piperidinderivater og deres anvendelse som selektive ikke-peptide delta-opioid-agonister
(56)	Anførte publikasjoner	EP 1 038 972 A1
(57)	Sammendrag	

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye 4-fenyl-4-[1H-imidazol-2-yl]-piperidinderivater i henhold til formel (I)



de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og N-oksidformene derav. Spesielt kreves forbindelser i henhold til formel (I) hvor A=B er C=O eller SO₂, X er en kovalent binding, R₁ er alkyl, alkyloksyalkyl, Ar eller NR₉R₁₀, hvori R₉ og R₁₀ hver uavhengig er hydrogen eller Ar; eller A=B og R₁ sammen danner et benzoksazolyradikal; p er null, R₃ er benzyl eventuelt substituert med hydroksy, alkyl eller alkyloksykarbonyl og R₄ og R₅ er hver hydrogen. Oppfinnelsen vedrører også fremgangsmåter for fremstillingen av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen og deres anvendelse i medisin, spesielt som selektive ikke-peptid 8-opioid-agonister for anvendelse i behandlingen av forskjellige smertetilstander.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye 4-fenyl-4-[1*H*-imidazol-2-yl]-piperidinderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling og deres anvendelse i medisin, spesielt som selektive ikke-peptid δ -opioid-agonister.

- 5 Nærværet av minst tre populasjoner av opioid-reseptorer (vanligvis kjent som μ - (μ), delta- (δ) og kappa- (κ) reseptorer) er nå godt etablert og dokumentert, og alle tre populasjoner synes å være nærværende i det sentrale og perifere nervesystem i mange species, inklusive mennesker (Lord J.A.H. et al., *Nature* 1977, 267, 495).
- 10 Modulering av en eller flere av disse opioid-reseptorsubtyper kan føre til mange forskjellige effekter observert i dyremodeller, som gir opphav til unike farmakologiske profiler for hver reseptor. For eksempel synes δ -agonister å utøve en analgetisk effekt (både spinal og supraspinal) i forskjellige smertetilstander i mus, rotter, gnagere, primater og selv i mennesker (Moulin et al. *Pain*, 1985, 23, 213), å øke frigivelsen av
- 15 veksthormon og hemme dopaminfrigivelse, mens δ -antagonister ikke har analgetisk effekt og minsker frigivelsen av veksthormon. (Goodman og Gilman, *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9. utgave, McGraw-Hill, 1996, 525).

- Noen eksperimenter antyder også at δ -smertestillende midler også kan mangle de
- 20 vanlige bieffekter assosiert med μ - og κ -reseptoraktivering (Galligan et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 1984, 229, 641).

- Dyremodeller har også demonstrert at δ -opioid-reseptoragonister kan utøve en direkte effekt på det gastrointestinale (f.eks. antidiaré-effekt) og respiratoriske system (f.eks.
- 25 stimulerende effekt på respiratorisk aktivitet). Videre har det blitt vist at δ -opioid-reseptoragonister kan spille en synergistisk rolle i mange forskjellige farmakologiske effekter. Faktisk modulerer de positivt den sentral antinocptive og antitussive aktivitet av μ -agonister, resulterende i et redusert doseregime som forsinker de uheldige bieffekter assosiert med disse narkotiske legemidler. Interessevekkende kan den
- 30 immunstimulerende aktivitet av noen δ -opioid-reseptoragonister være av verdi i utviklingen av terapeutiske strategier for immundefisiente forstyrrelser i mennesker (Dondio et al. Review: Non-peptide δ -opioid agonists and antagonists, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 1997, 10, 1075).

I betraktning av deres viktige farmakologiske verdi, er det et behov for δ -opioid-reseptoragonister som er selektive både i sin virkning som agonister (som viser svak eller ingen antagonistvirkning) og for δ -reseptoren (som viser svak eller ingen preferanse for μ - eller κ -opioid-reseptorsubtypen). Dessuten bør slike δ -opioid-reseptoragonister ikke være peptidiske av natur fordi slike forbindelser er ustabile for administrasjon ved systemiske ruter.

For tiden kjente ikke-peptidiske delta-opioid-reseptoragonister omfatter indolo- og benzofuranomorfinaner (US-5354863 (1994) av Searle & Co, WO-9531464 (1995) av Astra AB), oktahydroisokinoliner (f.eks. TAN-67 av Toray Inc., publisert i JP-4275288 (1992) og WO-9710216 (1997) av Smithkline Beecham SPA), piperazinderivater (f.eks. BW373U86 og SNC 80 av The Wellcome Foundation, publisert i WO-9315062 (1993)), pyrrolooktahydroisokinoliner (WO-9504734 (1995) av Smithkline Beecham SPA), etylaminderivater (WO-9622276 (1996) av Nippon Shinyaku Co. Ltd.), triazaspirodekanoner (WO 0146192 (2001) av Meiji Seika Kaisha Ltd.) og substituerte aminoderivater (EP-864559 (1998) av Gruenenthal GmbH).

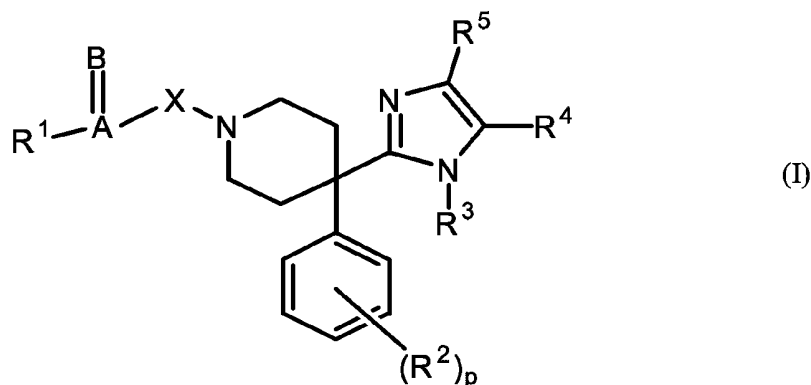
WO-9828270 (1998) og WO-9828275 (1998) av Astra AB bringer for dagen piperidinderivater med analgetisk aktivitet. Nevnte forbindelser er ikke strukturelt beslektet med forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse.

EP 1 038 872 A1(2000) av Pfizer Products Inc. beskriver visse 4-fenyl-4-heteroaryl-piperidinderivater som opioid-reseptorligander. Forbindelsene skiller seg strukturelt fra dem i den gjeldende søknad – blant annet - ved naturen av piperdinylnitrogensubstitusjonen, som mangler den bivalent π -bindingsradikalsubstitusjon.

I WO 00/37470 (2000) av Janssen Pharmaceutica N.V. beskrives generelt en vei for syntesen av antihistaminiske spiroforbindelser ved å anvende noen forbindelser i henhold til oppfinnelsen. Imidlertid har forbindelsene ikke blitt eksemplifisert i den kjente teknikk søknad, det er heller ingen antydninger om at de kan ha δ -opioid-reseptoragonistegenskaper.

Det er den foreliggende oppfinnelses mål å tilveiebringe en ny klasse med svært selektive δ -opioid-reseptoragonister, basert på en piperidinenhet. Det er et annet mål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe δ -opioid-reseptoragonister nyttige som smertestillende midler med reduserte bieffekter. Det er det videre mål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe δ -opioid-reseptoragonister aktive for δ -opioid-reseptormedierte sykdommer.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye substituerte 4-fenyl-4-[1*H*-imidazol-2-yl]-piperidinderivater i henhold til den generelle formel (I)



de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de tautomere former derav eller en isotopisk merket form derav og *N*-oksidformene derav, hvori:

A=B er C=O, C=N-R⁶ hvori R⁶ er hydrogen eller cyano, C=S, S=O, SO₂, C=CR⁷R⁸ hvori R⁷ og R⁸ hver uavhengig er hydrogen, nitro eller C₁₋₆alkyl;

X er en kovalent binding;

R¹ er C₁₋₆ alkyloksy, C₃₋₇ cykloalkyloksy, Ar-C₁₋₆ alkyloksy, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, polyhalo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyloksy C₁₋₆ alkyl, 2-pyridyl-tiazol-4-yl, 1-metyl-2-pyrrolyl, pyridylamino, Ar-C₁₋₆ alkyl, Ar, eller NR⁹R¹⁰, hvori Ar er valgt fra fenyl eller naftyl som eventuelt er substituert med C₁₋₆ alkyl, polyhalo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆ alkyloksykarbonyl, fenoksy, C₁₋₆ alkyltio, karboksy, halogen, nitro eller fenyl, hvor R⁹ og R¹⁰ hver uavhengig er hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, Ar, Ar-C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkyloksykarbonyl C₁₋₆ alkyl;

- eller A=B og R¹ danner sammen et heterocyklisk radikal Het³;
- R² er C₁₋₆ alkyloksi eller halo;
- R³ er Ar¹-C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cykloalkylC₁₋₆ alkyl, pyridylmetyl og 5-metylisoksazolyl-3-yl-metyl, hvor Ar¹ betyr fenyl eller naftyl eventuelt
- 5 substituert med OH, -O(C₁₋₆)alkyl, halogen, karboksy eller C₁₋₆alkyloksi-karbonyl ;
- R⁴, R⁵ er hver uavhengig hydrogen eller C₁₋₆ alkyl;
- p er et heltall lik null, 1, 2 eller 3;
- halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod;
- 10 polyhaloC₁₋₆ alkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer hvor en eller flere karbonatomer er substituert med en eller flere haloatomer;
- Het³ er et aromatisk monocyklisk heterocyklisk radikal valgt fra gruppen av pyrimidinyl; eller et aromatisk bicyklisk heterocyklisk radikal valgt
- 15 fra gruppen av benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, benzotiazolyl og benzisotiazolyl; hvert eventuelt substituert på et karbon og/eller et heteroatom med halo, C₁₋₆ alkyl.
- 20 Mer spesielt er de følgende forbindelser de mest foretrukne forbindelser:
- 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 1-propyloksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-[(4-hydroksyfenyl)metyl]-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(1-fenyletyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 25 1-isopropyloksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-[[4-(metoksykarbonyl)fenyl]metyl]-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 1-benzoyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 1-(metoksyacetyl)-4-fenyl-4-[1-(1-fenyletyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
- 30 4-[[2-(1-benzoyl-4-fenyl-4-piperidinyl)-1*H*-imidazol-1-yl]metyl]-metylbenzoat;
- 4-[[2-[1-(2-benzoksazolyl)-4-fenyl-4-piperidinyl]-1*H*-imidazol-1-yl]metyl]-metylbenzoat;
- 1-benzoyl-4-fenyl-4-[1-(1-fenyletyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;

1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-[1-[4-(etoksykarbonyl)fenyl]etyl]-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin og
N,4-difenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-piperidinsulfonamid.

5 De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter er definert å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer som forbindelsene i henhold til formel (I) er i stand til å danne. Syreaddisjonssaltene kan oppnås ved behandling av baseformen av forbindelsene i henhold til formel (I) med passende syrer, for eksempel uorganiske syrer, for eksempel hydrohalosyre, spesielt saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre,
 10 salpetersyre og fosforsyre; organiske syrer, for eksempel eddiksyre, hydroksyeddiksyre, propansyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, *p*-aminosalisylsyre og pamoinsyre.

15 Forbindelsene i henhold til formel (I) inneholdende sure protoner kan også omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske baseaddisjonssaltformer ved behandling med passende organiske og uorganiske baser. Passende basesaltformer omfatter, for eksempel, ammoniumsaltene, alkali- og jordalkalimetallsaltene, spesielt litium-,
 20 natrium-, kalium-, magnesium- og kalsiumsalter, salter med organiske baser, f.eks. benzatin-, *N*-metyl-*D*-glukamin-, hybraminsaltene, og salter med aminosyrer, for eksempel arginin og lysin.

Omvendt kan syre- eller baseaddisjonssaltformene omdannes til de frie former ved
 25 behandling med en passende base eller syre.

Begrepet addisjonssalt som anvendt innenfor rammen av denne søknad omfatter også solvatene som forbindelsene i henhold til formel (I) samt saltene derav, er i stand til å danne. Slike solvater er, for eksempel, hydrater og alkoholater.

30 Begrepet "stereokjemisk isomere former" som anvendt heri definerer alle mulige isomere former som forbindelsene med formel (I) kan inneha. Med mindre annet er nevnt eller indikert, betegner de kjemiske angivelser av forbindelser blandingen av alle

mulige stereokjemisk isomere former, nevnte blandinger inneholdende alle diastereomerer og enantiomerer med basismolekylstrukturen. Mer spesielt kan stereogene sentere ha R- eller S-konfigurasjon; substituenten på bivalente cykliske (delvis) mettede radikaler kan ha enten cis- eller trans-konfigurasjon. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) er åpenbart ment å være omfattet innenfor rammen av denne oppfinnelse.

Ved å følge CAS-nomenklaturkonvensjoner, når to stereogene sentere med kjent absolutt konfigurasjon er nærværende i et molekyl, tilordnes en R- eller S- deskriptor (basert på Cahn-Ingold-Prelog-sekvensregel) til det lavest nummererte kirale senter, referansesenteret. Konfigurasjonen til det andre stereogene senter indikeres ved å anvende relative deskriptorer [*R**,*R**] eller [*R**,*S**], hvor *R** alltid er spesifisert som referansesenteret og [*R**,*R**] indikerer sentere med den samme kiralitet og [*R**,*S**] indikerer sentere med ulik kiralitet. For eksempel, hvis det lavest nummererte kirale senter i molekylet har en S-konfigurasjon og det andre senter er R, ville stereo-deskriptoren bli spesifisert som S-[*R**,*S**]. Hvis “α” og “β” anvendes: er stillingen med den høyest prioriterte substituent på det asymmetriske karbonatom i ringsystemet som har det laveste ringnummer, vilkårlig alltid i “α”-stillingen i midtplanet bestemt av ringsystemet. Stillingen med den høyest prioriterte substituent på det andre asymmetriske karbonatom i ringsystemet relativt til stillingen med den høyest prioriterte substituent på referanseatomet betegnes “α”, hvis den er på den samme side av midtplanet bestemt av ringsystemet eller “β”, hvis den er på den andre side av midtplanet bestemt av ringsystemet.

Vi bemerker at det substituerte karbonatom i 4-stillingen i piperidinylenheten er et akiralt atom; derfor kan forbindelser med formel (I) bare ha minst ett stereogent senter i sin struktur i kraft av en kiral substituent R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 .

De tautomere former av forbindelsene med formel (I) er ment å omfatte de forbindelser med formel (I) hvori f.eks. en enolgruppe omdannes til en ketogruppe (keto-enol-tautomeri).

N-oksidformene av forbindelsene i henhold til formel (I) er ment å omfatte de forbindelser med formel (I) hvori ett eller flere nitrogenatomer er oksidert til det såkalte *N*-oksid, spesielt de *N*-oksider hvori nitrogenet i piperidinenheten og/eller imidazol-enheten er oksidert.

5

Forbindelsene med formel (I) som fremstilt i fremgangsmåtene beskrevet under kan syntetiseres i form av racemiske blandinger av enantiomerer som kan separeres fra hverandre ved å følge kjente oppløsningsprosedyrer i faget. De racemiske forbindelser med formel (I) kan omdannes til de tilsvarende diastereomere saltformer ved reaksjon med en passende kiral syre. De diastereomere saltformer separeres deretter, for eksempel, ved selektiv eller fraksjonell krystallisasjon og enantiomerene frigjøres derfra med alkali. En alternativ måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I) involverer væskechromatografi ved å anvende en kiral statsjonærfase. De rene stereokjemisk isomere former kan også avledes fra de tilsvarende rene stereokjemisk isomere former av de passende utgangsmaterialer, forutsatt at reaksjonen skjer stereospesifikt. Fortrinnsvis hvis en spesifikk stereoisomer er ønsket, vil forbindelsen bli syntetisert ved stereospesifikke fremstillingsmetoder. Disse metoder vil fordelaktig benytte enantiomert rene utgangsmaterialer.

20

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen har overraskende blitt vist å være nyttige i terapi, spesielt for behandlingen av forskjellige smertetilstander, slik som og spesielt sentralt mediert smerte, perifert mediert smerte, strukturelt eller bløtvevsskaderelatert smerte, progressiv sykdomsrelatert smerte, nevropatisk smerte og akutt smerte slik som forårsaket av akutt skade, traume eller kirurgi og kronisk smerte slik som forårsaket av nevropatiske tilstander, diabetisk perifer nevropati, post-herpeslignende nevralgi, trigeminal nevralgi, post-slag smertesyndromer og cluster- eller migrenehodepiner.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan også være nyttige for behandlingen av artritt, psoriasis, astma, inflammatorisk tarmsykdom, respiratorisk funksjonsforstyrrelse, funksjonell diaré, ikke-ulcerogen dyspepsi og inkontinens. Slik anvendelse har også blitt dokumentert i WO/9852929 (Pfizer Ltd, 1998).

30

Nærværet av delta-opioid-reseptorer på den humane kolon har også blitt demonstrert av både radioligandbindings- og autoradiografiske studier. Den største tetthet av binding (80-90 %) har blitt lokalisert på nevronene i myentericus plexus beliggende mellom de sirkulære og longitudinale glattmuskellag, med en lav tetthet av reseptorer lokalisert på glattmuskellagene. I funksjonelle studier kan delta-opioid-agonister hemme både kolinergisk og ikke-kolinergisk eksitatorisk nevrotransmisjon i den humane kolon. Basert på disse observasjoner ville delta-opioid-reseptoragonister være forventet å hemme kolonmotilitet i mennesker. Det har også blitt vist at den perifert virkende selektive delta-opioid-agonist UK-321130 foreviste potent, doserelatert hemming av kolonmotilitet i prekliniske modeller. Derfor er forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse også krevd for behandlingen av irritabel tarm-syndrom (IBS).

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således forbindelser med formel (I) som definert i det foregående, de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav, for anvendelse som en medisin.

In vitro reseptor og nevrotransmitter-signaltransduksjonsstudier kan anvendes for å evaluere delta-, mu- og kappa-opioid-reseptoragonistaktivitetene, som beskrevet videre i denne søknad.

Oppfinnelsen vedrører også en sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse i henhold til oppfinnelsen. Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan formuleres i forskjellige farmasøytiske former for administrasjonsformål. Som passende sammensetninger kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis anvendt for systemisk administrering av legemidler. For å fremstille de farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kombineres en effektiv mengde av den spesielle forbindelse, eventuelt i addisjonssaltform, som den aktive ingrediens i tett blanding med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan ha en vid variasjon av former avhengig av preparatformen ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønskelig i enhetsdoseringsform passende, spesielt, for administrasjon ved parenteral injeksjon eller infusjon. For eksempel kan, i fremstilling av sammen-

- setningene, enhver av de vanlige farmasøytiske medier anvendes. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minst for en stor del, selv om andre ingredienser, for eksempel, for å hjelpe på løselighet, kan inkluderes. Injiserbare løsninger kan, for eksempel, fremstilles hvor bæreren omfatter salineløsning, glukoseløsning eller en blanding av saline- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles i hvilket tilfelle passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. Også inkludert er preparater i fast form som er ment å bli omdannet, kort tid før bruk, til preparater i flytende form.
- 10 Avhengig av administrasjonsmåten vil den farmasøytiske sammensetning fortrinnsvis omfatte fra 0,05 til 99 vektprosent, mer foretrukket fra 0,1 til 70 vektprosent av den aktive ingrediens, og, fra 1 til 99,95 vektprosent, mer foretrukket fra 30 til 99,9 vektprosent av en farmasøytisk akseptabel bærer, alle prosenter er basert på den totale sammensetning.
- 15 Den farmasøytiske sammensetning kan i tillegg inneholde forskjellige andre ingredienser kjent i faget, for eksempel, et stabiliseringsmiddel, bufferingsmiddel, emulgeringsmiddel, viskositetsregulerende middel, surfaktant eller conserveringsmiddel.
- 20 Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse også anvendelsen av en forbindelse med formel (I), de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de stereokjemisk isomere former derav, de tautomere former derav og *N*-oksidformene derav, samt enhver av de ovennevnte farmasøytiske sammensetninger derav for fremstillingen av et medikament for behandlingen av forskjellige smertetilstander, slik som og spesielt sentralt mediert smerte, perifert mediert smerte, strukturelt eller bløtvevsskaderelatert smerte, progressiv sykdomsrelatert smerte, nevropatisk smerte og akutt smerte slik som forårsaket av akutt skade, traume eller kirurgi og kronisk smerte slik som forårsaket av nevroatiske tilstander, diabetisk perifer nevropati, post-herpetisk nevralgi, trigeminal nevralgi, post-slag smertesyndromer, cluster- eller migrenehodepiner, artritt, psoriasis, astma, inflammatorisk tarmsykdom, respiratorisk funksjonsforstyrrelse, funksjonell diaré, ikke-ulcerogen dyspepsi, inkontinens og irritabel tarm-syndrom (IBS).
- 30

Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen i et annet aspekt en fremgangsmåte for å behandle et menneske som lider av enhver av de overnevnte tilstander, som omfatter å administrere til mennesket som trenger en slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning i henhold til oppfinnelsen.

5

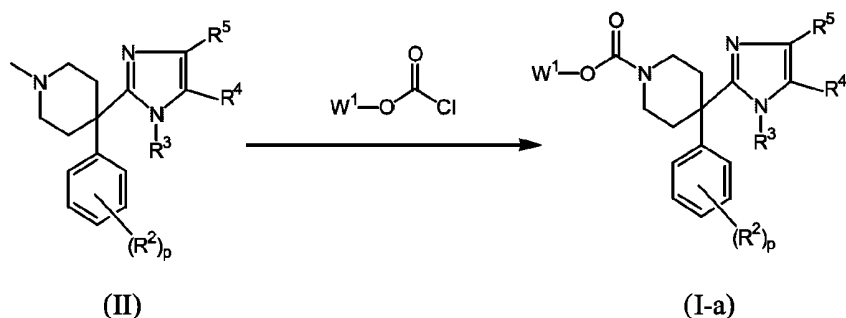
Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse i isotopmerket form er nyttige som et diagnostisk middel. Den foreliggende oppfinnelse vedrører derfor også de isotopmerkede forbindelser, samt en diagnostisk fremgangsmåte som anvender de isotopmerkede forbindelser i henhold til den foreliggende oppfinnelse.

10

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved en rekke trinn, som hver er kjent for fagmannen. Spesielt kan forbindelsene i henhold til formel (I-a) fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (II) i henhold til reaksjonsskjema (1), en reaksjon som utføres i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som toluen, i nærvær av en passende base, slik som trietylamin i reaksjonsskjema (1) er alle variabler definert som i formel (I) og W^1 sammen med enheten den er bundet til er lik R^1 ; eksempler på W^1 er alkyl, Ar eller Het. Et eksempel på $W^1OC(=O)Cl$ er klorformiat.

20

Skjema 1



25

Forbindelsene i henhold til formel (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) og (I-h) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (III) i henhold til enhver av reaksjonene vist i reaksjonsskjema (2). I reaksjonene er alle variabler definert som i formel (I) og W^1 sammen med enheten den er bundet til er lik R^1 ; eksempler på W^1 er alkyl, Ar eller Het.

Reaksjon (a) utføres i et passende løsningsmiddel slik som diklorethan og ved å anvende BOC_2O . Reaksjonen utføres beleilig i flere timer under reflux.

Reaksjon (b) utføres i et passende løsningsmiddel slik som THF. Reaksjonen utføres beleilig i en til flere timer ved romtemperatur.

- 5 Reaksjon (c) utføres i et passende løsningsmiddel slik som diklormetan i nærvær av en passende base slik som Et_3N ved romtemperatur i en time.

Reaksjon (d) utføres i et passende løsningsmiddel slik som THF eller DMF ved romtemperatur i flere timer uten at noen base trengs.

- 10 Reaksjon (e) utføres enten i refluksende aceton eller i DMF i nærvær av en passende base slik som kaliumkarbonat og kan beleilig utføres ved $80\text{ }^\circ\text{C}$.

Reaksjon (f) utføres i et passende løsningsmiddel slik som diklormetan i nærvær av en passende base slik som trietylamin og ved romtemperatur i ca 30 til 120 minutter.

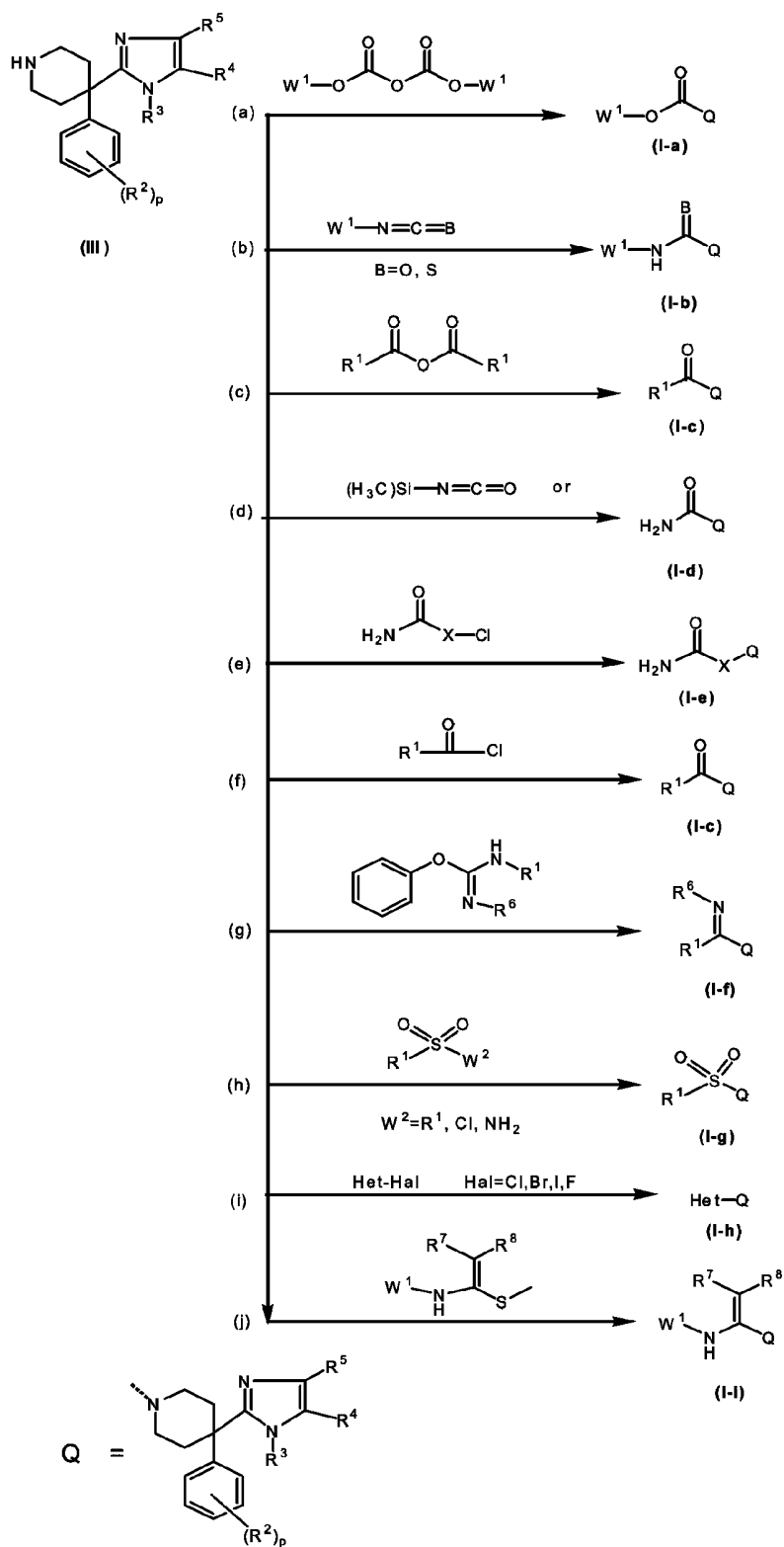
Reaksjon (g) utføres i et passende løsningsmiddel slik som acetonitril under reflux i 24 timer.

- 15 Reaksjon (h) utføres under forskjellige betingelser avhengig av R^1 ; for eksempel når $\text{R}^1=\text{CF}_3$ utføres reaksjonen i nærvær av trietylamin i diklormetan ved $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i 1 time. For $\text{R}^1=\text{NH}_2$ utføres reaksjonen i dioksan i 12 timer ved refluksstemperatur. For $\text{R}^1=\text{CH}_3$ utføres reaksjonen i diklormetan ved romtemperatur i 3 timer i nærvær av trietylamin.

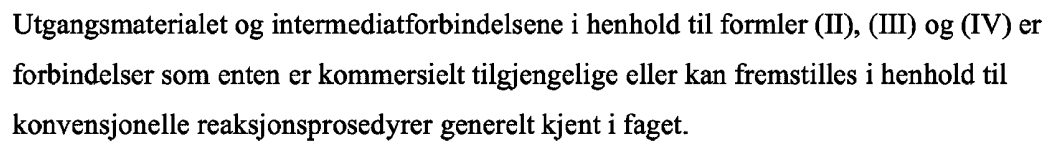
- 20 Reaksjon (i) utføres i et passende løsningsmiddel slik som isopropanol ved refluks-temperatur i 12-36 timer.

Reaksjon (j) utføres i et passende løsningsmiddel slik som acetonitril ved refluks-temperatur i 24 timer.

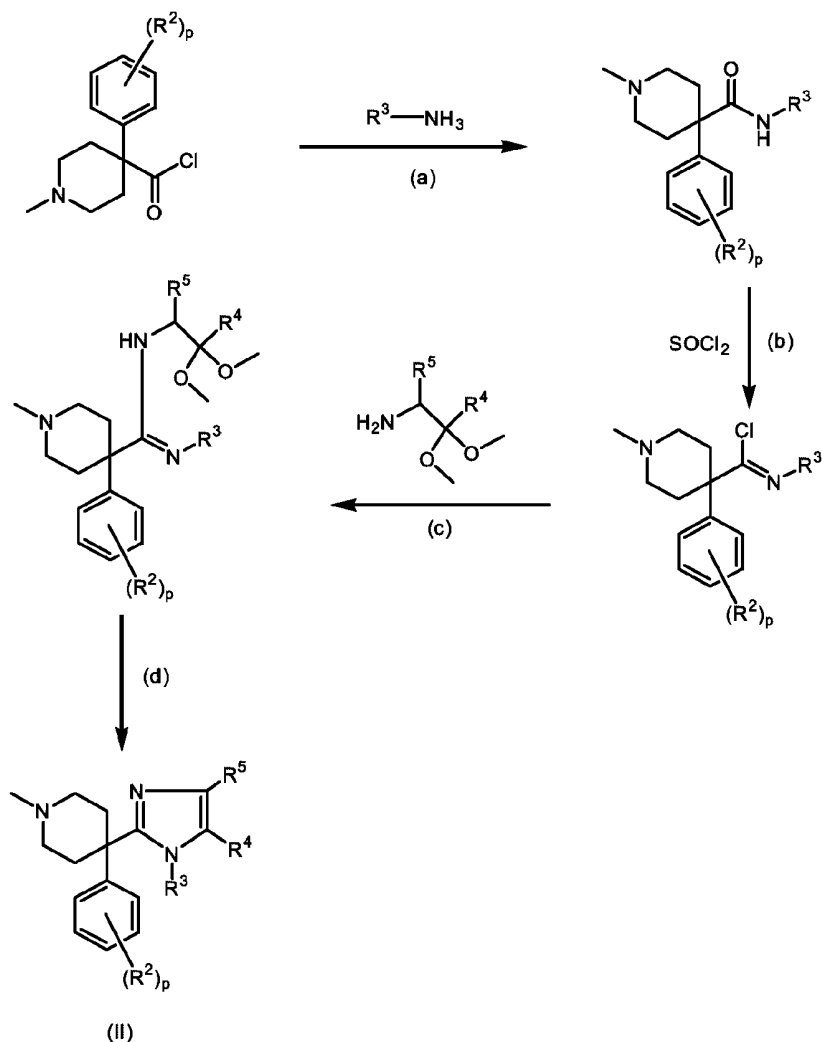
Skjema 2



10



Intermediatforbindelser med formel (II) kan fremstilles i henhold til det følgende reaksjonsskjema (4) hvori alle variabler er definert som i formel (I):

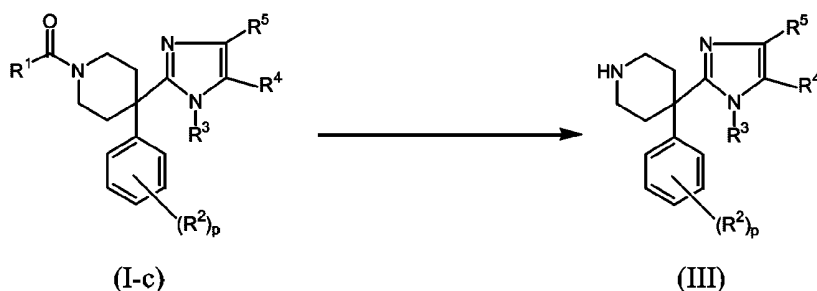
Skjema 4

Reaksjonsskjema 4 omfatter trinnet (a) hvor et acylklorid av den viste type reageres med et substituert primært amin, f.eks. benzylamin, i nærvær av en passende base, slik som Et_3N og i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som diklormetan.

Reaksjonen kan beleilig utføres ved romtemperatur.

I et neste trinn (b) refluxeres adduktet erholdt i trinn (a) med $SOCl_2$, hvorefter det oppnådde produkt reageres med passende substituert 2,2-dimetoksyetylamin i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som DMF, for eksempel ved romtemperatur (trinn c). I trinn (d) cykliseres adduktet erholdt i trinn (c) i HC for å oppnå den substituerte imidazolylenhet.

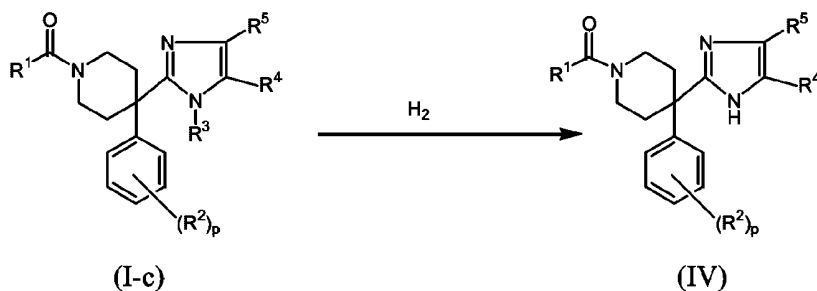
Intermediatforbindelser med formel (III) kan fremstilles fra forbindelser i henhold til formel (I-c) ved å selektivt redusere alkyloksykarbonylenheten på piperidinylenheten i henhold til den følgende reaksjon:



5

Reaksjonen utføres i nærvær av en passende base, slik som KOH, i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som 2-propanol og ved reflukstemperatur.

Intermediatforbindelser i henhold til formel (IV) kan fremstilles ved hydrogenering av forbindelser i henhold til formel (I-c) i henhold til den følgende reaksjon:



hvor alle variabler er definert som i formel (I). Reaksjonen utføres i nærvær av en katalysator, slik som Pd/C (10 %) i metanol ved en moderat hevet temperatur.

15

Det er åpenbart at i de foregående og i de følgende reaksjoner kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsmediumet og, om nødvendig, renses ytterligere i henhold til metodologier generelt kjent i faget, slik som ekstraksjon, krystallisasjon og kromatografi. Det er videre innlysende at reaksjonsprodukter som eksisterer i mer enn en enantiomer form, kan isoleres fra sin blanding ved kjente teknikker, spesielt preparativ kromatografi, slik som preparativ HPLC.

20

De følgende eksempler illustrerer den foreliggende oppfinnelse uten å være begrenset dertil.

Ekspérimentell del

- 5 Til noen forbindelser ble den absolutte stereokjemiske konfigurasjon til de(t) stereogene karbonatom(er) deri ikke eksperimentelt bestemt. I disse tilfeller betegnes den stereokjemisk isomere form som først ble isolert som "A" og den andre som "B", uten ytterligere referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjon. Imidlertid kan nevnte "A"- og "B"-isomere former karakteriseres utvetydig av en fagmann, ved å anvende
- 10 kjente metoder i faget slik som, for eksempel, røntgendiffraksjon. Isoleringsmetoden er beskrevet i detalj under.

Heretter er "DMF" definert som *N,N*-dimetylformamid, "THF" er definert som tetrahydrofuran og "DIPE" er definert som diisopropyleter.

15

A. Fremstilling av intermediatforbindelsene

Eksempel A1

- 1-metyl-4-fenyl-4-piperidinkarbonylchlorid (0,49 mol) ble tilsatt porsjonsvis ved romtemperatur til en omrørt blanding av benzenmetanamin (0,49 mol) og *N,N*-dietyletanamin (1,223 mol) i CH₂Cl₂ (2500 ml). Blandingen ble omrørt ved rom-
- 20 temperatur i 1 time. K₂CO₃ (150 g) og H₂O ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og separert i sine faser. Den vandige fase ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den kombinerte organiske fase ble tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Hvilket ga: 144 g (95 %) 1-metyl-4-fenyl-*N*-(fenylmetyl)-4-piperidinkarboksamid (interm. 1).

Eksempel A2

- En blanding av intermediat 1 (0,47 mol) i SOCl₂ (750 ml) ble omrørt og refluxert i 1 time. Løsningsmidlet ble dampet inn. Toluen ble tilsatt to ganger og dampet inn igjen. Hvilket ga: 190 g (100 %) *N*-[klor(1-metyl-4-fenyl-4-piperidiny)metylen]-benzenmetanamin-hydroklorid (interm. 2).

Eksempel A3

- 30 En blanding av intermediat 2 (0,47 mol) i DMF (750 ml) ble avkjølt på et isbad. 2,2-dimetoksyetanamin (0,54 mol) løst i DMF ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt

ved romtemperatur natten over. Løsningsmidlet ble dampet inn. Hvilket ga: 210 g (100 %) *N*-(2,2-dimetoksyetyl)-1-metyl-4-fenyl-*N'*-(fenylmetyl)-4-piperidinkarboksimidamid-dihydroklorid (interm. 3).

Eksempel A4

- 5 En blanding av intermediat 3 (0,47 mol) i 6 N HCl (1500 ml) ble omrørt inntil en uklar løsning, deretter vasket med CH₂Cl₂ (900 ml), omrørt ved 80 °C i 1 time, avkjølt, alkalisert med en NaOH 50 % løsning og ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fase ble separert, tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra CH₃CN. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Hvilket ga: 38,3 g (25 %) 1-metyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]piperidin (interm. 4).

Eksempel A5

- En blanding av forbindelse 1 (0,089 mol) i metanol (250 ml) ble hydrogenert ved 50 °C med Pd/C 10 % (3 g) som en katalysator. Etter opptak av hydrogen (1 ekv.) ble katalysatoren filtrert fra og filtratet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra CH₃CN. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Hvilket ga: 23,89 g (90 %) etyl 4-fenyl-4-(1*H*-imidazol-2-yl)-1-piperidinkarboksylat (interm. 5).

Eksempel A6

- En blanding av intermediat 5 (0,026 mol) og KOH (0,26 mol) i 2-propanol (150 ml) ble omrørt og refluksert i 10 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i H₂O og blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Hvilket ga: 9,4 g 4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]piperidin (interm. 6).

Eksempel A7

- Reaksjon under N₂-atmosfære. En blanding av intermediat 5 (0,0033 mol) i DMF (5 ml) og THF (5 ml) ble tilsatt dråpevis til en løsning av NaH, 60 % i mineralolje (0,004 mol) i THF (10 ml), omrørt ved romtemperatur. Blanding ble omrørt i en time ved romtemperatur. Deretter ble en løsning av 4-(acetyloksy)benzenmetanol (0,004 mol) i THF tilsatt dråpevis og den resulterende reaksjonsblanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved kort, åpen kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Hvilket ga: 1,33 g etyl 4-fenyl-4-[1-((4-metylkarboksy)fenylmetyl)-1*H*-

imidazol-2-yl]-1-piperidinkarboksylat (interm. 7).

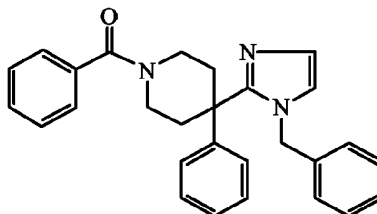
B. Fremstilling av sluttforbindelsene

Eksempel B1

- En blanding av intermediat 4 (0,05 mol) og *N,N*-dietyletanamin (0,15 mol) i toluen (750
5 ml) ble omrørt ved 100 °C. Etylklorformat (0,25 mol) ble tilsatt dråpevis og
reaksjonsblandingen ble omrørt og refluxert i 1 time og deretter avkjølt. Blandingen
ble helt ut i en vandig K₂CO₃-løsning (35 g K₂CO₃). Fasene ble separert. Vannfasen ble
ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket (MgSO₄), filtrert og
løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble rensert over silikagel på et glassfilter (eluent:
10 CH₂Cl₂/C₂H₅OH 98/2). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet
inn. Residuet ble krystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket. Hvilket ga: 16,7 g (86 %)
etyl 4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-piperidinkarboksylat (forbindelse
1).

Eksempel B2

Fremstillingen av forbindelse 2

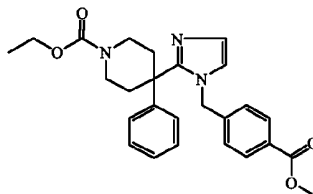


Benzoylchlorid (0,0023 mol) ble tilsatt til en blanding av intermediat 6 (0,0019 mol) og *N,N*-dietyletanamin (0,0024 mol) i CH₂Cl₂ (15 ml), omrørt ved romtemperatur.

- Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. Vann ble tilsatt. Fasene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske faser ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble rensed ved kort, åpen kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 98/2). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra *n*-heksan, filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,42 g (52 %) av forbindelse 2; smp. 122,7 °C.

Eksempel B3

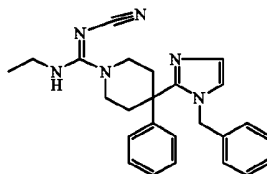
Fremstillingen av forbindelse 3



- Reaksjon under N₂-atmosfære. En løsning av intermediat 5 (0,0054 mol) i DMF (10 ml) og THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis til NaH (0,00624 mol) i THF (30 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble metyl 4-(brommetyl)-benzoat (0,00624 mol) i THF (5 ml) tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C i 3 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske faser ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensed ved kort, åpen kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 98/2). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra DIPE, filtrert fra og tørket. Utbytte: 1,7 g (70 %) av forbindelse 3; smp. 149,1 °C.

Eksempel B4

Fremstillingen av forbindelse 4

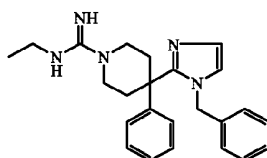


En blanding av intermediat 6 (0,0059 mol) og (0,0059 mol) i

CH₃CN (70 ml) ble omrørt og refluxert i 24 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn. Vann ble tilsatt. Denne blanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket (Na₂SO₄, vannfri), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra DIPE, filtrert fra og omkrystallisert fra CH₃CN, filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,33 g av forbindelse 4; smp. 84,2 °C.

Eksempel B5

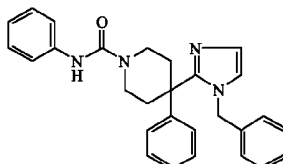
Fremstillingen av forbindelse 5



- En blanding av forbindelse 4 (0,0001 mol) i HCl 6 N (22,8 ml) ble omrørt og refluxert i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble alkalisert, deretter ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket (Na₂SO₄, vannfri), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra DIPE, filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,24 g (62 %) av forbindelse 5.

Eksempel B6

Fremstillingen av forbindelse 6

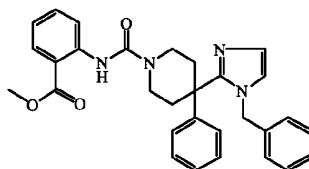


Isocyanatobenzen (0,0094 mol) ble satt dråpevis til intermediat 6 (0,0094 mol) i THF (50 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og denne blanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Det faste residu ble vasket med 2-

propanon, filtrert fra og tørket. Utbytte: 2,7 g (68 %) av forbindelse 6.

Eksempel B7

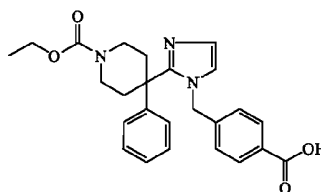
Fremstillingen av forbindelse 7



- Metyl 2-isocyanatobenzoat (0,0007 mol) ble satt til intermediat 6 (0,0007 mol) i THF (10 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og denne blanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Den separerte organiske fase ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Residuet (0,4 g) ble renset ved HPLC over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Utbytte: 0,2 g (66 %) av forbindelse 7.

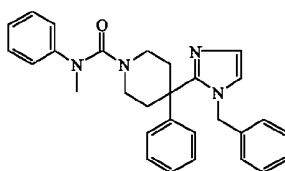
Eksempel B8

a) Fremstillingen av forbindelse 8



- En blanding av forbindelse 3 (0,002 mol) og LiOH (0,02 mol) i THF (11 ml) og H₂O (11 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. H₂O ble tilsatt. Blandingen ble brakt til pH 6 og deretter ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble vasket med CH₂Cl₂. Hvilket ga: 0,72 g (83 %) av forbindelse 8; smp. 251,6 °C.

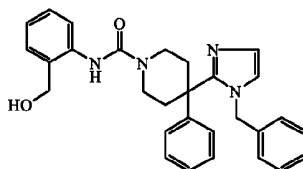
b) Fremstillingen av forbindelse 9



- Reaksjon under N₂-atmosfære. En løsning av NaH 60 % (0,000642 mol) i DMF (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur. En løsning av forbindelse 6 (0,000642 mol) i DMF (8 ml) ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen ble omrørt i en time ved romtemperatur. CH₃I (0,001284 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C i et Parr-trykk-kar i 2 timer. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved høytytelsesvæskerkromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). De ønskede fraksjoner

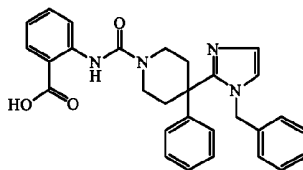
ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Utbytte: 0,14 g (49 %) av forbindelse 9.

c) Fremstillingen av forbindelse 10



LiAlH₄ 1 M i THF (0,000444 mol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av forbindelse 7 (0,000404 mol) i THF (5 ml), omrørt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved 0 °C. Blandingen ble behandlet med en 10 % vandig NH₄Cl-løsning og ekstrahert med EtOAc. Den separerte organiske fase ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble renset ved CC-TLC på Chromatotron (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra CH₃OH/H₂O, filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,020 g (10 %) av forbindelse 10.

d) Fremstillingen av forbindelse 11



LiOH (0,001423 mol) ble satt porsjonsvis til en løsning av forbindelse 7 (0,0006469 mol) i dioksan/H₂O 1/1 (6 ml). Den resulterende suspensjon ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i vann og ekstrahert med en blanding av EtOAc og 1-butanol. Den organiske fase ble separert, tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i 1 N HCl, deretter ekstrahert med EtOAc. Den organiske fase ble separert, vasket med salt-løsning, tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra Et₂O/CH₂Cl₂, filtrert fra og tørket. Utbytte: 0,16 g (51 %) av forbindelse 11.

Eksempel B9

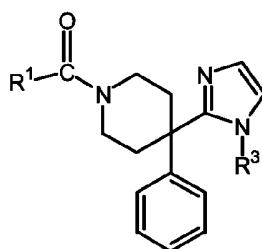
LiOH (0,018 mol) ble tilsatt til en blanding av intermediat 7 (0,0018 mol) i THF (10 ml) og H₂O (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Vann ble tilsatt. CH₂Cl₂ ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert. Den organiske fase ble separert, tørket (Na₂SO₄), filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Det hvite faste residu ble vasket med metanol og CH₂Cl₂, deretter tørket. Hvilket ga: 0,54 g etyl 4-fenyl-4-[1-(4-hydroksyfenylmetyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-piperidinkarboksylat

(forbindelse 12).

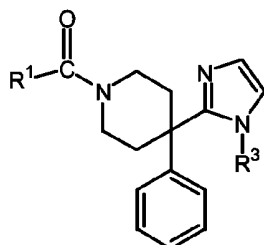
De følgende forbindelser som listet i tabell 1-5 ble fremstilt:

Tabell 1:

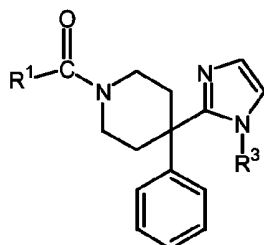
5



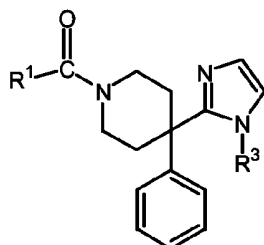
Forb. nr.	Eks.nr.	R¹---	R³---	Fys.egen.
110	B2	---H		
13	B1			
14	B3			smp.=137
1	B1			
12	B9			
15	B3			
16	B3			smp.=117
17	B3			smp.=127
18	B3			smp.=125



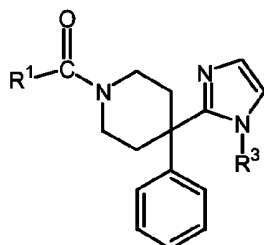
Forb. nr.	Eks.nr.	R¹---	R³---	Fys.egen.
8	B6			smp.=252
3	B3			smp.=149
19	B3			
20	B3			
21	B3			
22	B3			
23	B3			smp.=199
112	B3			smp.=128
24	B1			smp.=130
25	B1			smp.=160



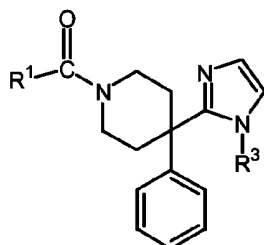
Forb. nr.	Eks.nr.	R¹---	R³---	Fys.egen.
26	B2			smp.=133
27	B1			smp.=80
28	B1			smp.=215
29	B2			smp.=111
30	B3			
31	B3			
32	B1			
33	B2	CH₃---		smp.=183
34	B2	CH₃CH₂---		smp.=133
35	B2	isopropyl---		smp.=107
36	B2			smp.=111
37	B2	tert-butyl---		smp.=165



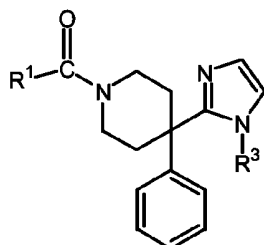
Forb. nr.	Eks.nr.	R ¹ ---	R ³ ---	Fys.egen.
2	B2			smp.=123
38	B3			
39	B3			
40	B3			
41	B3			
42	B2			smp.=151
43	B2			smp.=79
44	B2			smp.=149
45	B2			



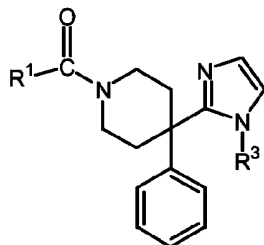
Forb. nr.	Eks.nr.	R¹---	R³---	Fys.egen.
46	B2	NH₂---		smp.=208
47	B2			smp.=144
48	B2			
49	B2			
50	B2			
51	B2			
6	B6			
52	B3			
53	B3			
54	B3			
55	B3			



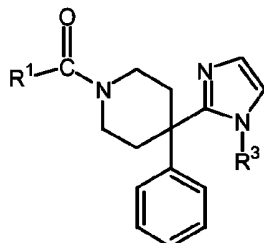
Forb. nr.	Eks.nr.	R ¹ ---	R ³ ---	Fys.egen.
56	B3			
57	B3			
58	B3			
59	B3			
62	B3			
63	B3			
64	B2			
65	B2			
66	B2			
67	B2			



Forb. nr.	Eks.nr.	R¹---	R³---	Fys.egen.
68	B2			
7	B7			
69	B2			
7	B2			
70	B2			
71	B2			
72	B2			
73	B2			
74	B2			

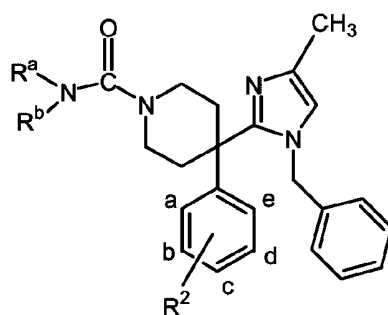


Forb. nr.	Eks.nr.	R¹---	R³---	Fys.egen.
75	B2			
76	B2			
11	B6			
78	B2			
79	B2			
9	B6			
80	B2			
81	B2			
113	B2			



Forb. nr.	Eks.nr.	R¹---	R³---	Fys.egen.
84	B2			
85	B2			smp.=165
86	B2			
87	B2			

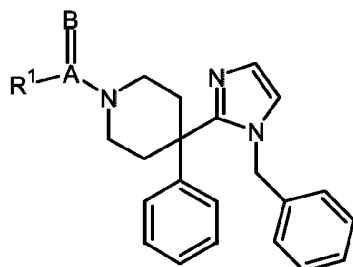
Tabell 2:



Forb. nr.	Eks. nr.	Rᵃ---	Rᵇ---	R²---	R² stilling	Fys.data
88	B3		H		c	
89	B3		H	---F	c	

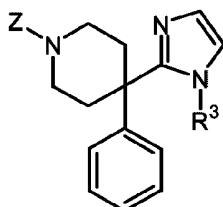
90	B3		H	---F	a	
114	B3			-	-	
115	B3		H	-	-	

Tabell 3:



Forb. nr.	Eks. nr.	A=B	R¹.....	Fys.data
5	B5	C=NH		
91	B5	C=N-H		
4	B4	C=N-CN		smp.=84
92	B4	C=N-CN		
93	B4	C=C-NO₂		
95	B2	C=S		smp.=172
96	B2	C=S		
94	B2	SO₂	---CH₃	smp.=167
97	B2	SO₂	---NH₂	smp.=212
111	B2	SO₂	---CF₃	smp.=104
98	B2	SO₂		

Tabell 4:



Forb. nr.	Eks. nr.	Z (A=B og R ¹ sammen)	R ³	Fys.data
99	B3			
100	B3			
101	B3			
102	B3			
103	B2			smp.=204
104	B2			smp.=181
106	B2			smp.=107

B. Farmakologiske eksempler

De farmakologiske egenskaper ble undersøkt for radioligandbinding samt GTP γ S-bindingssassayer, av de valgte forbindelser på de klonede humane δ -, κ - og μ -opioid-reseptorer, uttrykket i en pattedyrcellelinje. "Second messenger"-signalisering ble målt på membranpreparater via stimulering av [35 S]GTP γ S-binding. I dette funksjonelle assay ble agonistiske og antagonistiske egenskaper til forbindelsene undersøkt.

DPDPE ((D-Pen 2,5)enkefalin) ble anvendt som referanseagonisten og naltrindol som referanseantagonisten for δ -opioid-reseptoren (Malatynska E., Wang Y., Knapp R.J., Santoro G., Li X., Waite S., Roeske W.R., Yamamura H.I.: *Human δ opioid receptor: a stable cell line for functional studies of opioids. NeuroReport 6, 613-616, 1995*) og (Portoghese P.S., Sultana M., Takemori A.E.: *Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide δ opioid receptor antagonist. Eur. J. Pharmacol. 146, 185-186, 1988*) og U69593 og nor-binaltorfimin (nor-BNI) ble anvendt for κ -opioid-reseptoren som henholdsvis referanseagonisten og antagonisten,. For μ -opioid-reseptoren ble morfin anvendt som referanseagonisten og nalokson som referanseantagonisten (Alt A., Mansour A., Akil H., Medzihradsky F., Traynor J.R., Woods J.H.: *Stimulation of guanosine-5'-O-(3-[35 S]thio)triphosphate binding by endogenous opioids acting at a cloned Mu receptor. J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 282-288, 1998*) og (Smart D., Hirst R.A., Hirota K., Grandy D.K., Lambert D.G.: *The effects of recombinant rat μ -opioid receptor activation in CHO cells on phospholipase C, [Ca^{2+}]I and adenylyl cyclase. Br. J. Pharmacol. 120, 1165-1171, 1997*).

Materialer og metoder

25 Cellekultur

CHO-celler, permanent transfektert med κ - eller μ -opioid-reseptoren, ble dyrket i Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)/ Nutrient mixture Ham's F12 (forhold 1:1) supplert med 10 % varmeinaktivert føtalt kalveserum, og en antibiotisk løsning inneholdende 100 IU/ml penicillin G, 100 μ g/ml streptomycinsulfat, 110 μ g/ml pyrodruesyre og 300 μ g/ml L-glutamin. C6 gliomceller, permanent transfektert med δ -opioid-reseptoren, krevde et DMEM-medium, anriket med 10 % varmeinaktivert føtalt kalveserum og den antibiotiske løsning som beskrevet over.

Membranpreparat

Membranene ble fremstilt som totale partikulære fraksjoner. Alle cellelinjer ble dyrket til 90 % konfluens på 145 mm Petri-skåler og behandlet med 5 mM natriumbutyrat, 24 timer før oppsamling. Næringsmediumet ble fjernet og cellene ble vasket med iskald fosfatbufferet saline (PBS w/o Ca^{2+} og Mg^{2+}), skrapet fra platene i 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4 og samlet gjennom sentrifugering (10 minutter ved 16 000 RPM ved 4 °C). Cellepelletten ble suspendert igjen i hypoton 5 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4 og homogenisert igjen med en Ultra Turrax-homogenisator. Homogenatet ble sentrifugert ved 18000 RPM i 20 minutter ved 4 °C. Sluttpelletten ble suspendert igjen i 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4 og lagret i aliquoter ved -70 °C.

En proteinbestemmelse ble utført ved å anvende Biorad-proteinassayet (Bradford) ved å anvende bovint serumalbumin (BSA) som en standard (*Bradford, M.M.: A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical Biochem. 72: 248-254, 1976*).

Radioligandbinding

Preliminære radioligandbindingseksperimenter ble utført for å vise de optimale assaybetingelser for disse opioid-reseptorsubtyper i deres tilsvarende pattedyr-celle-membraner.

Konkurransehemming av [^3H]DPDPE av forbindelsene ble utført med en konsentrasjon av radioliganden på 2 nM ($K_d = 1,7$ nM) og forskjellige konsentrasjoner i singlett av forbindelsene, som strekker seg over minst 3 størrelsesordner rundt pIC_{50} -verdien. For konkurransebinding på κ - og μ -reseptoren ble henholdsvis [^3H]U69593 ($K_d = 0,4$ nM) og [^3H]DAMGO ($K_d = 0,6$ nM) anvendt ved en konsentrasjon på 1 nM.

Membraner ble tinet på is og fortynnet i en 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4. For δ -opioid-reseptoren ble denne inkubasjonsbuffer supplert med 2 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA og 0,1 % BSA. Ikke-spesifikk binding ble definert i nærvær av 1 μM naltrindol, spiradolin og dektromoramid for henholdsvis δ -, κ - og μ -opioid-reseptoren. En inkubasjon på 1 time ved 25 °C ble funnet å være optimal for konkurransebindings-

assayer for alle de tre reseptorsubtyper. Assayene ble utført i et sluttvolum på 500 μ l. Reaksjonen ble terminert ved rask filtrering over et UniFilterTM-96, GF/BTM under redusert trykk ved å anvende Filtermate 196 (Packard). Mengden av bundet radioaktivitet på filterenheten ble bestemt etter filtertørrking og scintillanttilsetning (Microscint-O; Packard) ved væskescintillasjonstelling.

[³⁵S]GTP γ S-binding

Bestemmelse av [³⁵S]GTP γ S-binding til G-proteinene ble utført med en modifisert prosedyre av Lazareno (*Lazareno S.: Measurement of agonist-stimulated [³⁵S]GTP γ S binding to cell membranes. Meth. Molec. Biol. 106, 231-243, 1999*).

I preliminnære [³⁵S]GTP γ S-bindingseksperimenter ble assaybetingelser optimalisert hvilket resulterte i valget av de følgende buffere: 20 mM Hepes med 100 mM NaCl, inneholdende 3 μ M GDP og 1 mM MgCl₂ for μ -opioid-reseptor CHO-membranene, inneholdende 10 μ M GDP og 1 mM MgCl₂ for δ -opioid-reseptor C6 gliomcelle-membranene og 10 μ M GDP og 0,3 mM MgCl₂ for κ -opioid-reseptor CHO-membranene. Assayblandingene inneholdt 10 μ g membranprotein. Ytterligere 10 μ g/ml saponin ble tilsatt til de fortynnede membraner som en detergent for å maksimalisere [³⁵S]GTP γ S-penetrasjonen gjennom membranene.

For testing av agonistisk aktivitet ble 175 μ l fortynnede membraner preinkubert i bufferen beskrevet over sammen med 25 μ l buffer og 25 μ l av varierende konsentrasjoner av forbindelsen i et totalvolum på 225 μ l. For antagonistiske aktiviteter ble de 25 μ l av buffertilsetningen erstattet med referanseagonisten for å stimulere basalnivåene. For alle tre cellelinjer ble en konsentrasjon på 300 nM av DPDPE, U69593 og morfin anvendt for deres tilsvarende reseptorsubtyper. Etter en 20 minutters preinkubasjonsperiode ved 37 °C ble 25 μ l [³⁵S]GTP γ S tilsatt til en sluttkonsentrasjon på 0,25 nM og assayblandingene ble videre inkubert i 20 minutter ved 37 °C. Bundet og fri [³⁵S]GTP γ S ble separert ved hurtig filtrering over et UniFilterTM-96, GF/BTM under redusert trykk ved å anvende Filtermate 196 (Packard). Mengden av bundet radioaktivitet på filterenheten ble bestemt etter filtertørrking og scintillanttilsetning (Microscint-O; Packard) ved væskescintillasjonstelling.

Basal [³⁵S]GTP γ S-binding ble målt i fravær av forbindelser. Stimulering av agonist ble beregnet som den prosentuelle økning over basalnivåer. Sigmoid-agonistkonsentrasjon/-

responsekurvene for økninger i [^{35}S]GTP γ S-binding og antagonisthemmingskurvene for hemming av den referanse agonist-stimulerte [^{35}S]GTP γ S-binding ble analysert ved ikke-lineær regresjon ved å anvende GraphPad Prism-programmet. Data ble hentet frem fra uavhengige eksperimenter og de forskjellige konsentrasjonspunkter ble kjørt i
5 duplikater.

All forbindelser i henhold til oppfinnelsen viste en pIC_{50} -verdi på minst 6 for delta-opioid-reseptoren og en pIC_{50} -verdi på 6 eller mindre for både mu- og kappa-reseptor.

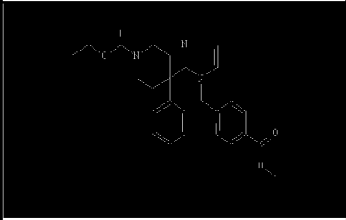
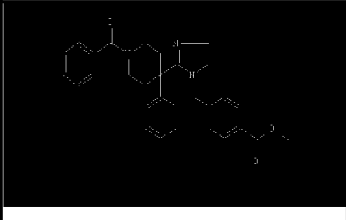
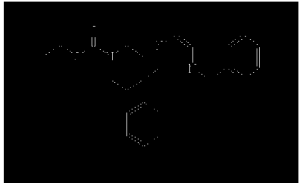
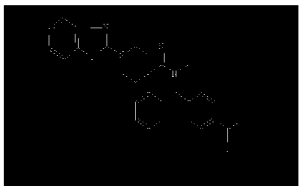
- 10 Forbindelsene listet i tabell 6 viste en pIC_{50} -verdi på mellom 7 og 8 for delta-opioid-reseptoren og en pIC_{50} -verdi på 6 eller mindre for både mu- og kappa-reseptor. Forbindelsene listet i tabell 7 viste en pIC_{50} -verdi over 8 for delta-opioid-reseptoren og en pIC_{50} -verdi på 6 eller mindre for både mu- og kappa-reseptor. Selektiviteten for delta-opioid-reseptoren over mu-opioid-reseptoren er så høy som 600.

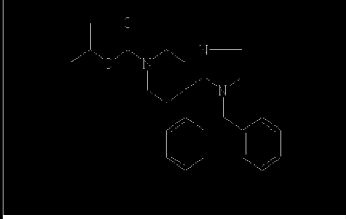
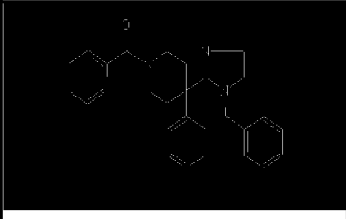
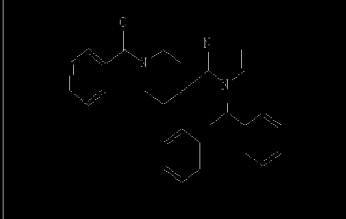
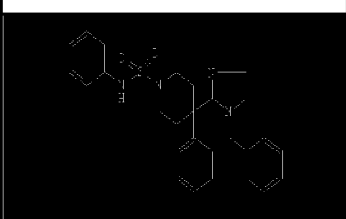
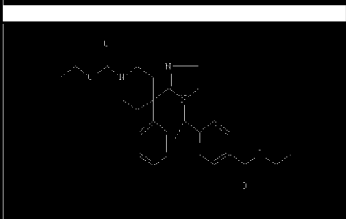
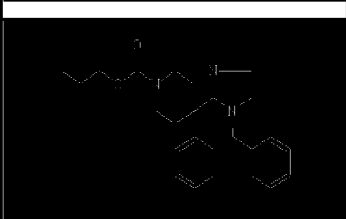
Tabell 6: pIC₅₀-verdier for delta-opioid-reseptoragonisttesten.

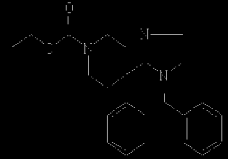
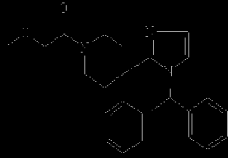
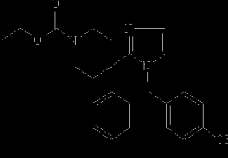
Forb. nr.	pIC ₅₀	Forb. nr.	pIC ₅₀
43	7,9	22	7,3
17	7,9	87	7,3
30	7,9	45	7,3
105	7,9	51	7,3
78	7,9	4	7,3
101	7,8	55	7,3
28	7,8	71	7,3
11	7,8	99	7,3
29	7,8	34	7,2
67	7,8	72	7,2
7	7,7	81	7,2
9	7,7	64	7,2
52	7,7	18	7,2
103	7,7	42	7,2
26	7,7	10	7,2
27	7,7	33	7,1
15	7,6	37	7,1
69	7,6	80	7,1
50	7,6	90	7,1
32	7,6	56	7,1
93	7,5	47	7,1
65	7,5	43	7,1
84	7,5	48	7,1
66	7,5	79	7,0
75	7,4	111	7,0
13	7,4	7	7,0
76	7,4	68	7,0
96	7,4	95	7,0

Forb. nr.	pIC ₅₀	Forb. nr.	pIC ₅₀
94	7,4	92	7,0
70	7,4	49	7,0
36	7,3	74	7,0

Tabell 7: Resultater for agonistreseptorbindingen (pIC₅₀) og signaltransportbinding (pIC₅₀) testing. n.d.: ikke bestemt

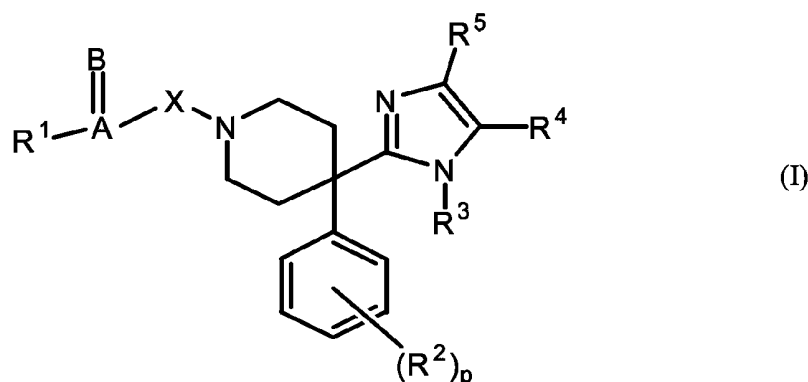
Forb. nr.	Formel	Agonistreseptor- binding (pIC ₅₀)			Signaltransport- binding (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	Delta- agonist	Delta- antag.
3		8,8	6	n.d.	7,3	5
38		8,7	6	n.d.	n.d.	n.d.
20		8,6	6	n.d.	7	5
102		8,5	6	n.d.	n.d.	n.d.

Forb. nr.	Formel	Agonistreseptor- binding (pIC ₅₀)			Signaltransport- binding (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	Delta- agonist	Delta- antag.
25		8,4	6	n.d.	6,9	5
2		8,3	6	n.d.	6,8	5
41		8,3	6	n.d.	n.d.	n.d.
98		8,2	5,6	5,8	6,1	5
19		8,2	6	n.d.	6,5	5
24		8,2	6	n.d.	6,9	5

Forb. nr.	Formel	Agonistreseptor- binding (pIC ₅₀)			Signaltransport- binding (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	Delta- agonist	Delta- antag.
1		8,1	5	6,3	n.d.	5
31		8,1	6	n.d.	n.d.	n.d.
12		8,0	6	n.d.	7	5

Patentkrav

1. Forbindelse i henhold til formel (I)



5

de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter derav, de tautomere former derav eller en isotopisk merket form derav og *N*-oksidformene derav, hvori:

- A=B er C=O, C=N-R⁶ hvori R⁶ er hydrogen eller cyano, C=S, S=O, SO₂,
 10 C=CR⁷R⁸ hvori R⁷ og R⁸ hver uafhængig er hydrogen, nitro eller C₁₋₆alkyl;
 X er en kovalent binding;
 R¹ er C₁₋₆ alkyloksy, C₃₋₇ cykloalkyloksy, Ar-C₁₋₆ alkyloksy, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, polyhalo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyloksy C₁₋₆ alkyl, 2-
 15 pyridyl-tiazol-4-yl, 1-metyl-2-pyrrolyl, pyridylamino, Ar-C₁₋₆ alkyl, Ar, eller NR⁹R¹⁰, hvori Ar er valgt fra fenyl eller naftyl som eventuelt er substitueret med C₁₋₆ alkyl, polyhalo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆ alkyloksykarbonyl, fenoksy, C₁₋₆ alkyltio, karboksy, halogen, nitro eller fenyl, hvor R⁹ og R¹⁰ hver uafhængig er hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, Ar, Ar-C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkyloksykarbonyl C₁₋₆ alkyl;
 20 eller A=B og R¹ danner sammen et heterocyklisk radikal Het³;
 R² er C₁₋₆ alkyloksy eller halo;
 R³ er Ar¹-C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cykloalkylC₁₋₆ alkyl, pyridylmetyl og 5-metylisoksazolyl-3-yl-metyl, hvor Ar¹ betyr fenyl eller naftyl eventuelt
 25 substitueret med OH, -O(C₁₋₆)alkyl, halogen, karboksy eller C₁₋₆alkyloksy-

karbonyl ;

R^4 , R^5 er hver uavhengig hydrogen eller C_{1-6} alkyl;

p er et heltall lik null, 1, 2 eller 3;

halo er en substituent valgt fra gruppen av fluor, klor, brom og jod;

5 polyhalo C_{1-6} alkyl er et rett eller forgrenet mettet hydrokarbonradikal som har
fra 1 til 6 karbonatomer hvor en eller flere karbonatomer er
substituert med en eller flere haloatomer;

Het^3 er et aromatisk monocyklisk heterocyklisk radikal valgt fra gruppen
av pyrimidinyl; eller et aromatisk bicyklisk heterocyklisk radikal valgt
10 fra gruppen av benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl,
benzotiazolyl og benzisotiazolyl; hvert eventuelt substituert på et
karbon og/eller et heteroatom med halo, C_{1-6} alkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 er valgt fra gruppen av C_{1-6}
alkyloksy, Ar- C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6}
alkyl, Ar- C_{1-6} alkyl, Ar, 2-pyridyl-tiazol-4-yl, 1-metyl-2-pyrrolyl, pyridylamino
og NR^9R^{10} hvori R^9 og R^{10} hver uavhengig er hydrogen, C_{1-6} alkyl, Ar, Ar- C_{1-6}
alkyl, pyridinyl eller C_{1-6} alkyloksykarbonyl C_{1-6} alkyl.

20

3. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at A=B og R^1 sammen danner et radikal
valgt fra gruppen av Het^3 .

25 4. Forbindelse ifølge krav 3,

k a r a k t e r i s e r t v e d at A=B og R^1 sammen danner et
radikal valgt fra gruppen av benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzimidazolyl og
pyrimidinyl.

30 5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R^3 er valgt fra gruppen av fenyl C_{1-6}
alkyl og naftyl C_{1-6} alkyl, hver uavhengig substituert med minst en substituent

valgt fra gruppen av halo, C₁₋₆ alkyloksykarbonyl, hydroksy eller C₁₋₆ alkyloksy.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor A=B er C=O eller SO₂, R¹ er C₁₋₆ alkyloksy, C₁₋₆ alkyloksyC₁₋₆ alkyl, Ar eller NR⁹R¹⁰, hvori R⁹ og R¹⁰ hver uavhengig er hydrogen eller Ar; eller A=B og R¹ sammen danner et benzoksazolyradikal; p er null, R³ er benzyl eventuelt substituert med hydroksyl, C₁₋₆ alkyl eller C₁₋₆ alkyloksykarbonyl og R⁴ og R⁵ er hver hydrogen.
7. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen av
 - 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-propyloksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-[(4-hydroksyfenyl)metyl]-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(1-fenyletyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-isopropyloksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-[[4-(metoksykarbonyl)fenyl]metyl]-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-benzoyl-4-fenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-(metoksyacetyl)-4-fenyl-4-[1-(1-fenyletyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 4-[[2-(1-benzoyl-4-fenyl-4-piperidinyl)-1*H*-imidazol-1-yl]metyl]-metylbenzoat;
 - 4-[[2-[1-(2-benzoksazoly)-4-fenyl-4-piperidinyl]-1*H*-imidazol-1-yl]metyl]-metylbenzoat;
 - 1-benzoyl-4-fenyl-4-[1-(1-fenyletyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin;
 - 1-etoksykarbonyl-4-fenyl-4-[1-[1-[4-(etoksykarbonyl)fenyl]etyl]-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin; og
 - N,4-difenyl-4-[1-(fenylmetyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-piperidinsulfonamid;
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse som en medisin.

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og, som aktiv ingrediens, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7.
- 5 10. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9 for fremstillingen av et medikament for anvendelse i behandlingen av forskjellige smertetilstander, slik som og spesielt sentralt mediert smerte, perifert mediert smerte, strukturell eller bløtvevsskaderelatert smerte, progressiv sykdomsrelatert smerte, nevropatisk smerte og akutt smerte slik som forårsaket av akutt skade, traume eller kirurgi og kronisk smerte slik som forårsaket av nevropatiske tilstander, diabetisk perifer nevropati, post-herpetisk nevralgi, trigeminal nevralgi, post-slag smertesyndromer, cluster- eller migrenehodepiner, artritt, psoriasis, astma, inflammatorisk tarmsykdom, respiratorisk funksjonsforstyrrelse, funksjonell diaré, ikke-ulcerogen dyspepsi, inkontinens og irritabel tarm-syndrom (IBS).
- 10
- 15