



(12) PATENT

(19) NO

(11) 324941

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 211/42 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

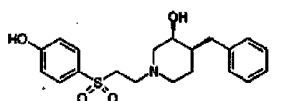
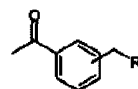
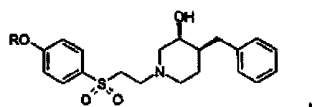
A61P 25/18 (2006.01)

Patentstyret

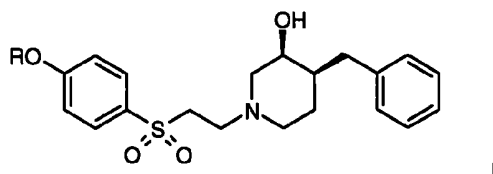
(21)	Søknadsnr	20030781	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.08.20 PCT/EP01/09561
(22)	Inng.dag	2003.02.19	(85)	Videreføringsdag	2003.02.19
(24)	Løpedag	2001.08.20	(30)	Prioritet	2000.08.21, EP, 00117918
(41)	Alm.tilgj	2003.02.19			
(45)	Meddelt	2008.01.07			
(73)	Innehaver	F Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 BASEL, CH			
(72)	Oppfinner	Alexander Alanine, 11A, rue de Bale, 68440 SCHLIERBACH, FR Bernd Büttelmann, Amselweg 10, D-79650 Schopfheim, DE Holger Fisher, Schürmattweg 19, CH-4203 Grellingen, CH			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Forløpere til NMDA-reseptor-ligander, preparater inneholdende slike forbindelser, fremgangsmåte for fremstilling av slike, slike forbindelser for behandling av sykdommer samt anvendelse av disse for fremstilling av preparater for behandling av sykdommer
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen angår forbindelser med den generelle formel hvor R er a) $-C(O)(CH_2)_n C(O)OH$, b) hvor R^1 er $-N(R^2)(R^3)$ og R^2/R^3 uavhengig er av hverandre hydrogen eller lavere alkyl, eller er a cyklisk tertiær amin, eventuelt substituert med lavere alkyl, c) $-P(O)(OH)_2$ eller er d) $-C(O)(CH_2)_m NHC(O)(CH_2)_n N(R^2)(R^3)$; og n er 1, 2, 3 eller 4 og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav. Disse forbindelser kan anvendes som prodrugs for stamforbindelsen med formel som er anvendelige ved behandling av NMDA reseptor-relaterte sykdommer.



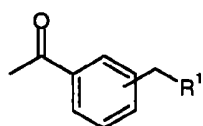
Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med den generelle formel



hvor

R er

5 a) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OH}$,



b) ,

10 hvor R^1 er $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ og R^2/R^3 , uavhengig av hverandre, er hydrogen eller $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl, eller R^2 og R^3 sammen med N-atomet danner en morfolin eller piperazinring, eventuelt substituert med $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl,

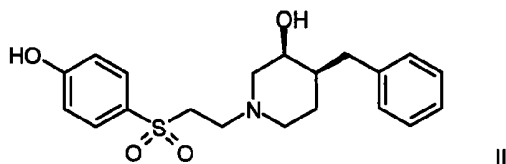
c) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, eller

d) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$; og

n er 1, 2, 3 eller 4;

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

15 Det er funnet at forbindelsene med formel I kan anvendes som prodrug for forbindelser med formel



som er selektive inhibitorer av NMDA (N-metyl-D-aspartat)-subreseptorer.

20 Et prodrug er vanligvis et farmakologisk inaktivt derivat av et legemiddelmolekyl, hvor spontan eller enzymatisk omdanning i kroppen er nødvendig for å frigjøre det aktive legemidlet, og som har bedre egenskaper enn legemiddelmolekylet, med tanke på tilførsel/fordeling i kroppen. Det er vist at et molekyl som har konfigurasjon og fysisk-

kjemiske egenskaper som er optimale med hensyn til den ønskede terapeutiske respons, ikke nødvendigvis har optimal molekylstruktur og optimale egenskaper med tanke på tilførsel til ønsket virkested. Vanligvis når bare en del av den administrerte dose sitt mål, og siden de fleste legemidler ikke bare har effekt på det ønskede virkested, kan ineffektiv tilførsel/fordeling resultere i uønskede bivirkninger. Legemiddelmolekyler har forskjellige in situ-karakteristika og transporteres på forskjellige måter i kroppen, og dette er hovedårsaken til at det utføres bioreversibel derivatisering av legemidler, dvs. ved fremstilling av prodrugs oppnås ofte vesentlig forbedring i legemidlets effektivitet. Prodrugs fremstilles for å overvinne farmasøytiske og/eller farmakokinetiske problemer som begrenser legemidlets kliniske anvendelighet.

De seneste år er mange typer bioreversible derivater anvendt som prodrugs. Estere som prodrugs er mest brukt for legemidler som inneholder karboksyl- eller hydroksyl-grupper. Velkjent er også prodrugs av peptider, 4-imidazolidinoner og lignende (beskrevet i *Medicaments of the Future*, 1991, 16(5), 443-458 eller N-oksyder (beskrevet for eksempel i US 5,691,336.)

Fordelene med prodrugs ligger imidlertid i de fysiske egenskaper; slik som forbedret vannoppløselighet ved fysiologisk pH i forhold til stamforbindelsen (en fordel ved parenteral administrering), forbedret absorpsjon fra fordøyelsekanalen, eller bedre stabilitet ved langvarig lagring.

Forbindelser med formel II har begrenset vannoppløselighet ved fysiologisk pH, noe som hindrer injisering. Det har derfor vært viktig å finne derivater av forbindelsene med formel II som er egnet for parenteral og intramuskulær administrering.

Det er vist at forbindelsene med formel I oppfyller alle krav til et bra prodrug. Det er for eksempel påvist opptil 10 ganger høyere oppløselighet enn stamforbindelsen ved fysiologisk pH, opptil 48 timers stabilitet i oppløsning ved romtemperatur, og rask hydrolysering i plasma.

Som nevnt tidligere, er forbindelser med formel II selektive inhibitorer av NMDA (N-metyl-D-aspartat)-subreseptorer som har en nøkkelrolle ved modulering av nerveaktivitet og nervedannelse, noe som gjør dem til viktige faktorer i prosesser som indirekte er grunnlaget for utviklingen av CNS, inkludert læring og hukommelsens dannelse og funksjon.

Ved patologiske tilstander som akutte og kroniske former for nevrodegenerasjon er overaktivering av NMDA-reseptorer en viktig utløsende faktor ved neural celledød. NMDA-reseptorer inndeles i to grupper av subreseptorer: NR-1 (8 forskjellige "splice"-

varianter og NR-2 (A til D) som har forskjellig genetisk opphav. Reseptorene i de to gruppene har ulik fordeling i de forskjellige områder av hjernen. Heteromere kombinasjoner av NR-1 typer med forskjellig NR-2 typer resulterer i NMDA- reseptorer med forskjellige farmakologiske egenskaper. Mulige terapeutiske indikasjoner for

5 inhibitorer av NMDA-subreseptorer omfatter akutte former for nevrodegenerasjon forårsaket av f.eks. slag eller hjerneskade; kroniske former for nevrodegenerasjon som Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, Huntington's sykdom eller ALS (amyotrof lateralsklerose); nevrodegenerasjon forbundet med bakterielle eller virale infeksjoner, sykdommer som schizofreni, angst og depresjon og akutte/kroniske smerter.

10 Hensikten med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye forbindelser med formel I, anvendelsen av dem for fremstilling av forbindelser med formel II og for fremstilling av preparater ved behandling eller forebygging av sykdommer forårsaket av overaktivering av forskjellige NMDA-subreseptorer, som omfatter akutte former for nevrodegenerasjon forårsaket av f.eks. slag eller hjerneskade; kroniske former for

15 nevrodegenerasjon som Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, Huntington's sykdom eller ALS (amyotrofisk lateralsklerose); nevrodegenerasjon forbundet med bakterielle eller virale infeksjoner og sykdommer som schizofreni, angst, depresjon og akutte/kroniske smerter samt fremgangsmåter for fremstilling av disse nye forbindelsene og preparater som inneholder dem.

20

En forbindelse som ligner forbindelser med formel II, er generisk beskrevet i WO 95/25721, hvor den generelle formel ikke omfatter en hydroksylgruppe på piperidinringen. Det hevdes at disse forbindelsene virker på glutamatreseptorer eller AMPA-reseptorer og kan brukes ved behandling av sykdommer som vedrører disse reseptorene. Lignende

25 forbindelser er også beskrevet i EP 824 098, hvor piperidinringen er substituert med en hydroksylgruppe i 4-stilling. Det hevdes at disse forbindelsene virker på NMDA-reseptorer og kan anvendes ved behandling av akutte former for nevrodegenerasjon forårsaket av for eksempel slag og hjerneskade; og kroniske former for nevrodegenerasjon som Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, ALS (amyotrofisk lateralsklerose),

30 nevrodegenerasjon forbundet med bakterielle eller virale infeksjoner; og akutte/kroniske smerter.

Det er videre kjent fra WO 00/75109 at forbindelser med formel II er gode spesifikke inhibitorer av NMDA-subreseptorer, virker nevrobeskyttende in vivo og har

svakere inhibitoreffekt på hERG kaliumkanaler og derfor sannsynligvis ikke medfører pro-arytmisk aktivitet hos mennesker.

Den mest foretrukne indikasjon i henhold til foreliggende oppfinnelse er behandling eller forebygging av slag.

- 5 De følgende definisjoner av generelle betegnelser som når de brukes i foreliggende beskrivelse, er uavhengige av hvorvidt de aktuelle betegnelser brukes alene eller i kombinasjon med andre begrep.

Betegnelsen "lavere alkyl" betyr her en lineær eller forgrenet alkylgruppe som inneholder 1-7 karbonatomer, for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 10 t-butyl og lignende.

Foretrukne lavere alkylgrupper er grupper med 1-4 karbonatomer.

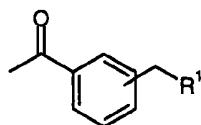
Betegnelsen "cyklisk tertiært amin" betyr for eksempel pyrrol-1-yl, imidazol-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl eller morfolin-4-yl. Foretrukket er piperazin-1-yl eller morfolin-4-yl.

- 15 Med betegnelsen "fysiologisk pH" menes en pH på ca. 7, fortrinnsvis 7,4.

Eksempler på foretrukne forbindelser er forbindelser hvor R er $-C(O)(CH_2)_n C(O)OH$ og n er 2, for eksempel de følgende forbindelser:

Ravsyre-mono-((3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenyl)-ester.

- 20 Andre foretrukne forbindelser er forbindelser hvor R er



og R^1 er morfolinyl, 4-metyl-piperazinyl eller $-N(R^2)(R^3)$ og R^2/R^3 , uavhengig av hverandre, er hydrogen eller C_1 - C_7 alkyl.

- 25 Eksempler på slike forbindelser er:

4-morfolin-4-ylmetyl-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester,

4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-

- 1-yl)-etansulfonyl]-fenylester,
 3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzsyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester,
 3-morfolin-4-ylmetyl-benzsyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester ,
 4-aminometyl-benzsyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester,
 3-metylaminometyl-benzsyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester eller
 4-metylaminometyl-benzsyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester.

Eksempler på flere foretrukne forbindelser hvor R er $-P(O)(OH)_2$, er de følgende forbindelser:

- fosforsyre mono-{(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenyl}ester.

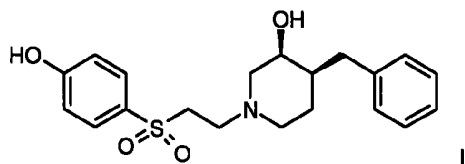
En foretrukket forbindelse er forbindelsen hvor R er

$-C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_2NH_2$, som er

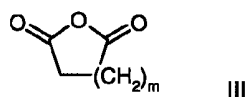
3-(3-amino-propionylamino)-propionsyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester.

- Foreliggende forbindelser med formel I og deres farmasøytisk akseptable salter kan fremstilles ved kjente metoder, for eksempel ved fremgangsmåtene beskrevet nedenfor, som omfatter

- a) omsetning av en forbindelse med formelen

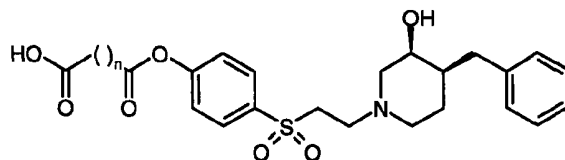


- med



hvilket gir en forbindelse med formelen

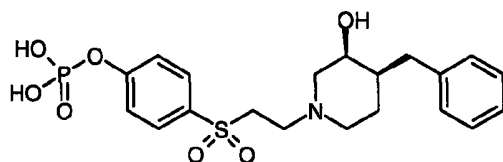
6



I-1

hvor m er 1 – 3 og n er 2 – 4, eller

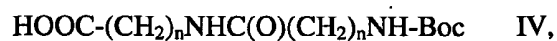
b) omsetning av en forbindelse med formel II med $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{H})\text{O}/\text{CCl}_4/\text{DMAP}/\text{Hünigs}$ base og hydrogenering av den oppnådde forbindelse til en forbindelse med formelen



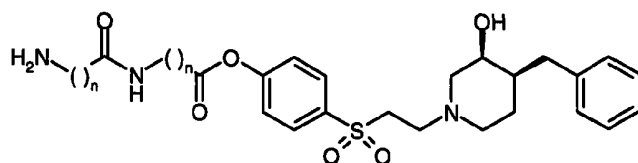
I-2 eller

5

c) omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse med formelen

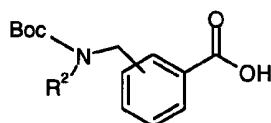


avspalting av Boc-gruppen, hvilket gir en forbindelse med formelen



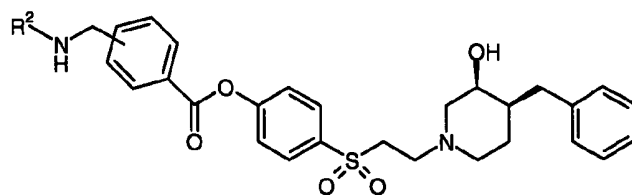
I-3

10 d) omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse med formelen



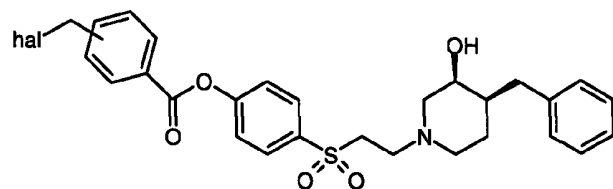
V,

avspalting av Boc-gruppen med TFA (trifluoreddiksyre), hvilket gir en forbindelse med formelen



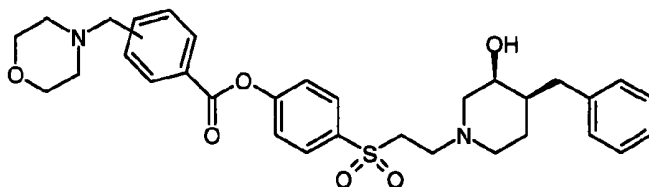
I-4

e) omsetning av en forbindelse med formelen

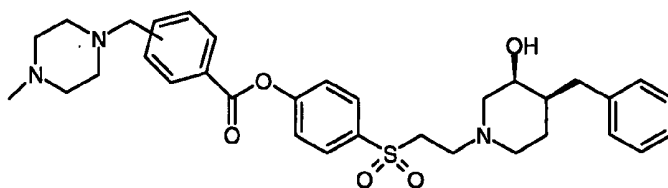


VI

med morfolin eller 4-metyl-piperazin, hvilket gir en forbindelse med formelen



I-5 eller



I-6 og

5

om ønskelig, omdanning av den oppnådde forbindelsen til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt.

I henhold til denne metoden kan en forbindelse med formel I fremstilles for eksempel i henhold til reaksjonvariant a), som følger:

- 10 Til en løsning av forbindelsen med formel II i et løsningsmiddel, så som metylenklorid, settes ravsyre eller en ekvivalent forbindelse med formel III og DMAP (dimetylamino-pyridin). Reaksjonsblandingen blir tilbakeløpskokt noen timer for å oppnå den ønskede forbindelse med formel I-1.

- 15 I henhold til fremgangsmåte b) blir en forbindelse som er beskrevet i eksempel 11, for eksempel fosforsyre-dibenzylester (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester, hydrogenert ved romtemperatur på konvensjonell måte for å oppnå en forbindelse med formel I-2.

Fremgangsmåte c) beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen I-3. Ved denne fremgangsmåten blir forbindelsen med formel II omsatt med

en forbindelse med formel IV, for eksempel 3-(3-tert-butoksykarbonylamino-propionylamino)-propionsyre, i nærvær av DMAP (4-dimetylaminopyridin) og DAPEC (N-(3-dimetylaminopropyl)-n-etylcarbodiimid-hydroklorid), ved en temperatur på ca. 0°C. Reaksjonsblandingen blir deretter behandlet med TFA (trifluoreddiksyre).

5 Ved fremgangsmåte d) blir det dannet en forbindelse med formel I-4. Reaksjonen utføres ved at en forbindelse med formel II omsettes med en forbindelse med formel V, for eksempel 3-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metyl]benzosyre, i nærvær av DMAP (4-dimetylaminopyridin) og DAPEC (N-(3-dimetylaminopropyl)-n-etylcarbodiimid-hydroklorid) og deretter tilsettes TFA (trifluoreddiksyre).

10 Fremgangsmåte e) beskriver fremstilling av forbindelser med formel I-5 eller I-6. En forbindelse med formel VI, for eksempel 4-klormetyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester blir behandlet med morfolin eller 4-metyl-piperazin i et løsningsmiddel, for eksempel metylenklorid.

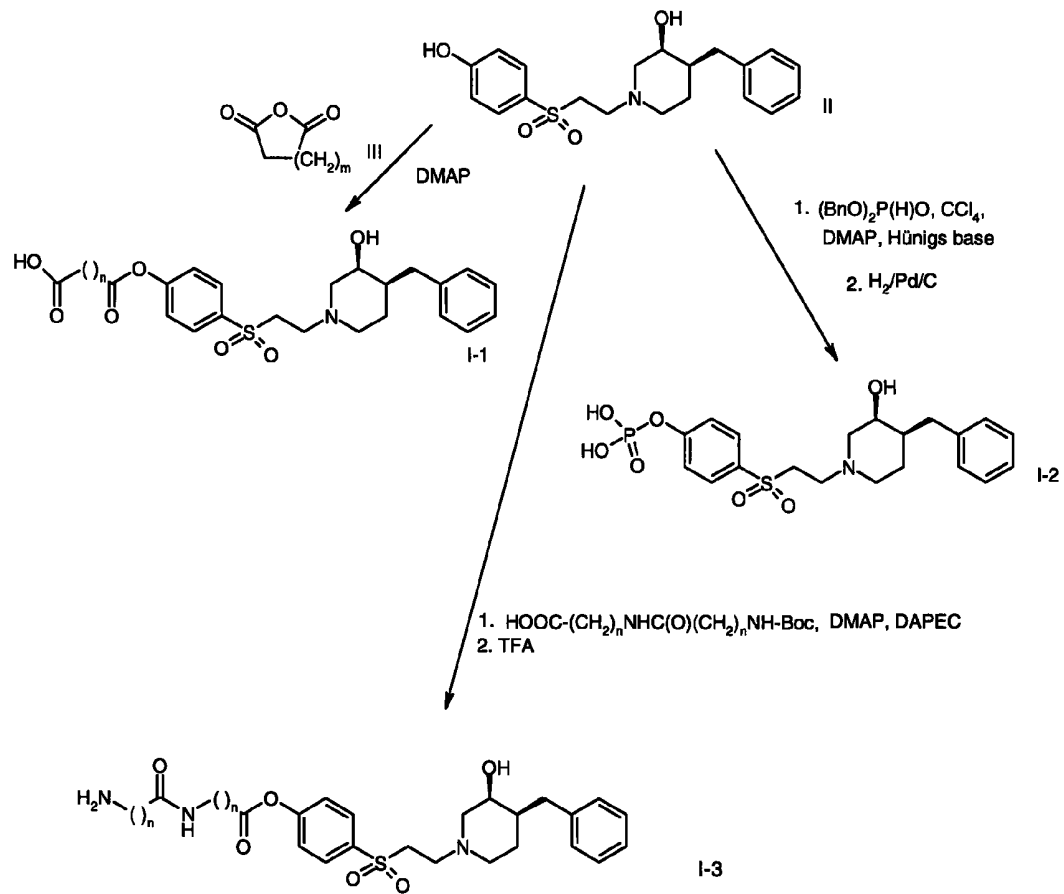
Saltdannelsen blir utført ved romtemperatur i henhold til metoder som er kjent per se 15 og som er velkjent for en enhver fagkyndig person. I betraktning kommer ikke bare salter av uorganiske syrer, men også salter av organiske syrer. Hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater, citrater, acetater, maleater, succinater, metan-sulfonater, p-toluensulfonater og lignende er eksempler på slike salter.

I de følgende skjemaer 1-3 beskrives fremgangsmåtene for fremstilling av 20 forbindelser med formel I mer detaljert. Utgangsforbindelsen med formel II (stamforbindelsen) kan fremstilles i henhold til skjemaene 4 til 6. Forbindelsene som er beskrevet i disse skjemaene er kjente forbindelser eller kan fremstilles ved kjente metoder, for eksempel i henhold til de metoder som er beskrevet i WO 00/75109.

I skjemaene er følgende forkortelser brukt:

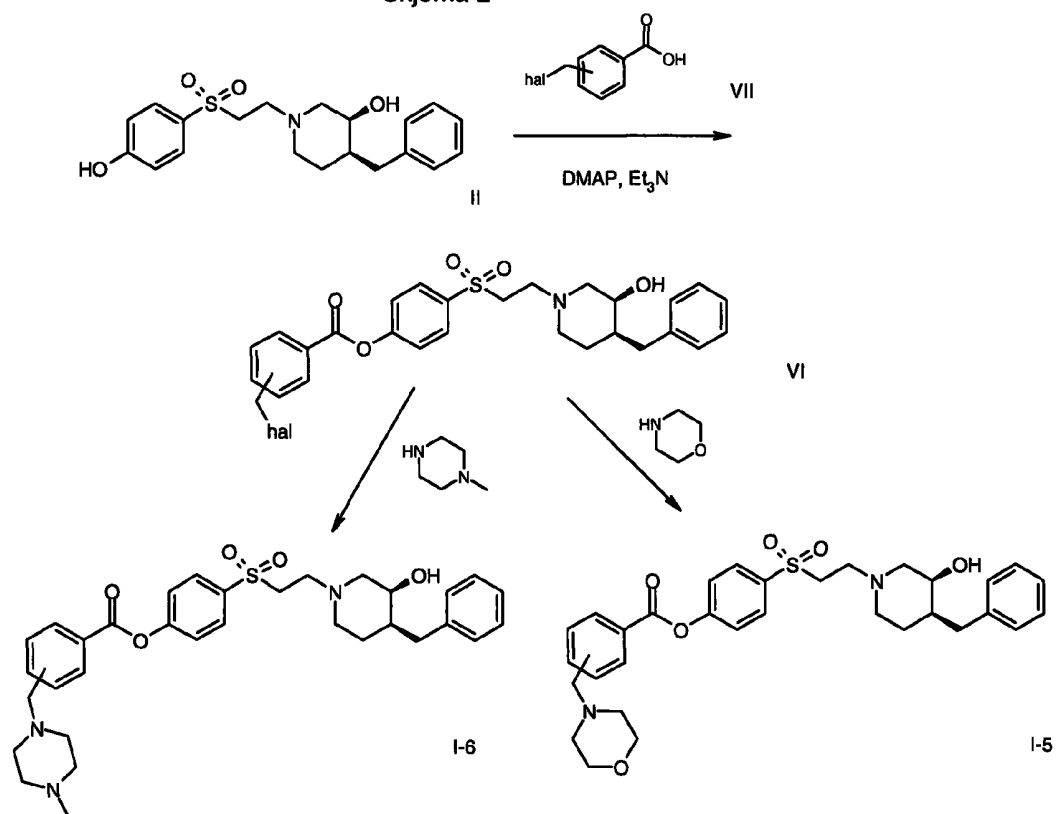
25 DAPEC	N-(3-dimetylaminopropyl)-n-etylcarbodiimid-hydroklorid
DMAP	4-dimetylaminopyridin
TFA	trifluoreddiksyre

Skjema 1



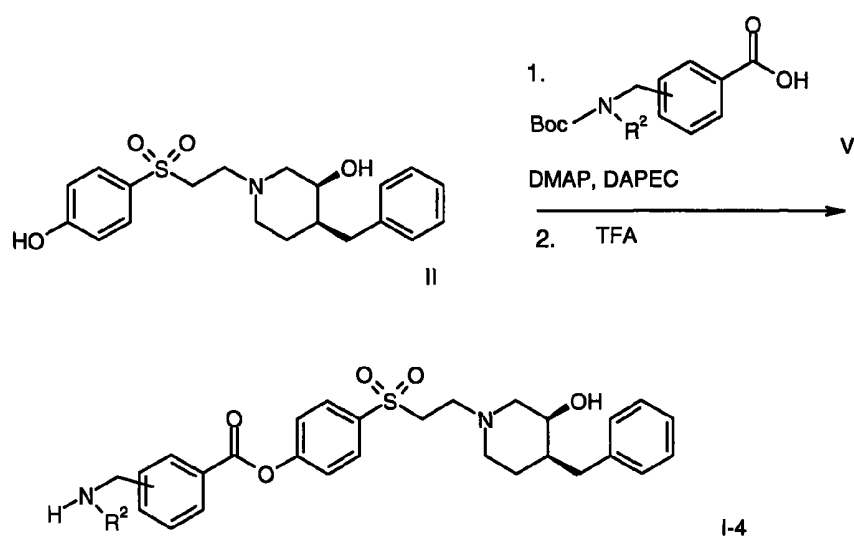
n er 2 til 4 og m er 1 til 3.

Skjema 2



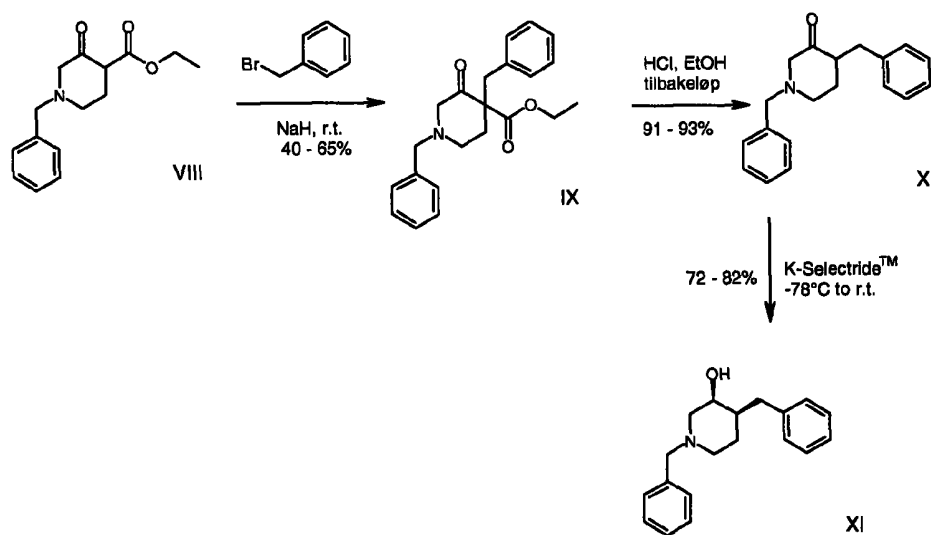
hal er halogen, som for eksempel klor eller brom.

Skjema 3

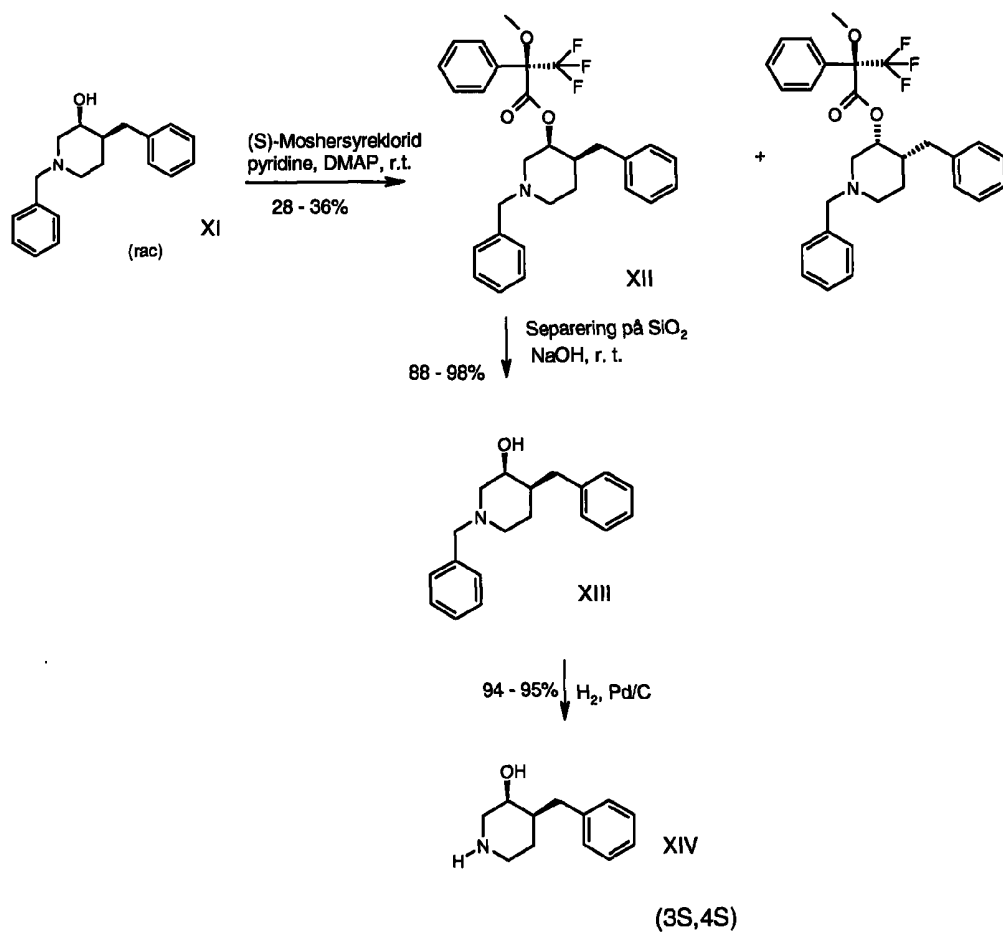


R² er hydrogen eller lavere alkyl.

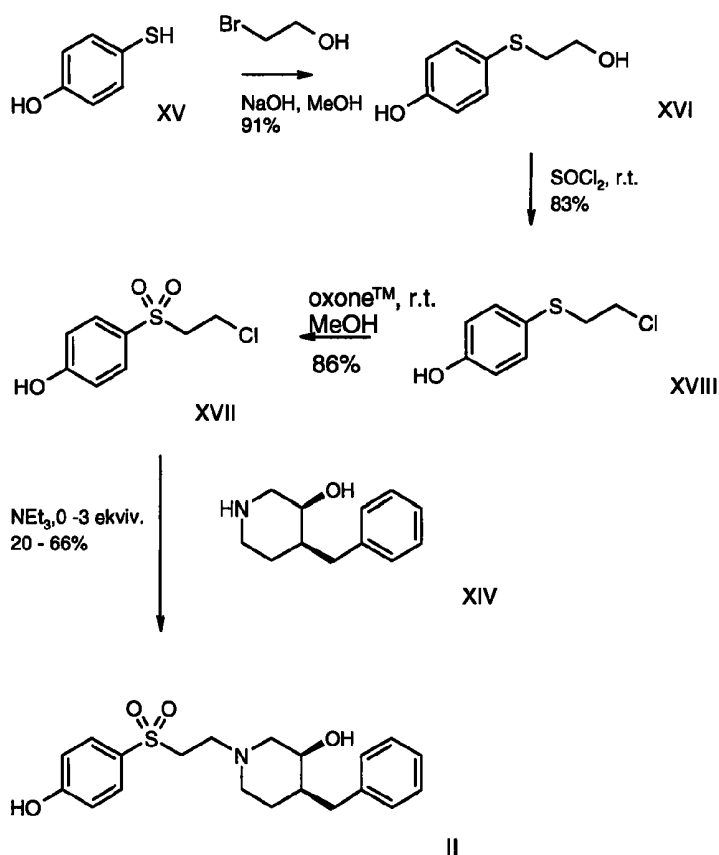
Skjema 4



Skjema 5



Skjema 6



Som nevnt tidligere kan forbindelsene med formel I og deres farmasøytisk anvendelige addisjonssalter anvendes som prodrugs av stamforbindelsene med formel II, som har verdifulle farmakologiske egenskaper.

Disse forbindelsene ble undersøkt i henhold til forsøket nedenfor.

Senere i beskrivelsen er det ført bevis for at forbindelsene med formel I kan anvendes som prodrugs av stamforbindelser med formel II..

Omdannelsen av prodrugs til de tilsvarende stamforbindelser skjer ved hydrolyse, og det er velkjent fra litteraturen at lignende reaksjoner forekommer in vivo; det ble derfor bestemt at stabiliteten i både plasma og blod skulle undersøkes.

Beskrivelse av forsøket:

Plasma og blodprøver fra forskjellige arter ble tilsatt ekvimolare mengder (26,7 μM) prodrug og stamforbindelse i DMSO og ble inkubert ved 37 °C i varierende tidsperioder

(opptil 120 min). Reaksjonen ble stanset med proteinutfelling med perklorsyre (0,5 M), etterfulgt av sentrifugering (5 min. ved 15'000 g). Denne metoden ble funnet å være pålitelig nok, iallfall når analysen av legemidlet ble utført umiddelbart etter inkuberingen.

- Konsentrasjonen av dannet stamforbindelse i supernatanten ble bestemt ved LC-MS:
- 5 Stamforbindelsen, og dens heksa-¹³C-merkete interne standard, ble anriket på en standard "bore trapping" kolonne (Lichrospher100, RP18, 5 µm, 4x4mm, Merck) og separert i isokratisk miljø på en "narrow-bore" analysekolonne (Symmetry Shield, RP8, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm, Waters), hvor den mobile fase var en blanding av maursyre og metanol. Den totale mobile fase (200 µl/min) fra analysekolonnen ble overført til en Turbo ionespray-
 - 10 interface uten splitting. "Selected ion monitoring" (SIM) i negativ modus ble utført for separat kvadrupol massespektrometrisk deteksjon. Resultatene er uttrykt i % omdannet til stamforbindelsen, hvor 100 % er fullt utbytte av stamforbindelsen.

Resultatene av ovennevnte forsøk er oppsatt i følgende tabell.

Forbindelse fra eksempel nr.	Oppløselighet (µg/ml ved pH 7)	Oppløselighet (µg/ml ved pH 4)	Stabilitet (2 timer) rotteplasma	Stabilitet (2 timer) humant plasma
1	7689	1800	< 10 %	10 %
2	> 37600	594	41 %	35 %
6	89	8500		
7		6706	98 %	91 %
9		86600	100 %	100 %
10		26100	100 %	100 %
Forbindelse med formel II (stamforbindelse)	47	7750 (pH 4,8)		

- 15 Hensikten med å fremstille et prodrug er å øke oppløseligheten ved pH 7,4 (fysiologisk pH) i forhold til stamforbindelsen (forbindelse med formel II), for å unngå utfelling i plasma og lokal intoleranse på injeksjonsstedet. For forbindelse 1 og 2 ble det oppnådd påtakelig økning i oppløselighet ved fysiologisk pH, i mindre grad for forbindelse 6.

Forbindelsene 7, 9 og 10 var ikke stabile ved pH 7,4 i over 24 timer; derfor ble oppløselighet målt bare ved pH 4,0. Resultatene viser høyere oppløselighet ved pH 7,4 for forbindelsene 9 og 10, enn for stamforbindelsene. Ved pH 4,0 er oppløseligheten til forbindelse 7 omtrent den samme som for stamforbindelsen, men på grunn av økt polaritet ved pH 7,4 (beregnet pKa for det benzylliske amin er 8,96) antas det at oppløseligheten er høyere ved denne pH.

Med angivelsen "100%" i kolonnene "Stabilitet (2 timer), rotteplasma eller humant plasma" menes det at prodrug i plasma er fullstendig omdannet til stamforbindelsen etter 2 timer.

I henhold til forsøket vil testforbindelsene med formel I fungere som prodrugs for stamforbindelsene med formel II.

Forbindelsene med formel I, samt deres farmasøytisk anvendelige syreaddisjons-salter, kan anvendes som medikamenter, f.eks. i form av farmasøytiske preparater. De farmasøytiske preparatene kan administreres oralt, f.eks. i form av tabletter, overtrukne tabletter, dragéer, harde og myke gelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner. Administreringen kan imidlertid også skje rektalt, f.eks. i form av suppositorier, eller parenteralt, f.eks. i form av injeksjonsløsninger.

Forbindelsene med formel I og deres farmasøytisk anvendelige syreaddisjonssalter kan bearbeides med farmasøytisk inerte, uorganiske eller organiske tilsetningsmidler for å fremstille tabletter, overtrukne tabletter, dragéer og harde gelatinkapsler. Laktose, maisstivelse eller derivater derav, talkum, stearinsyre eller dets salter etc., kan anvendes som slike tilsetningsmidler i f.eks. tabletter, dragéer og harde gelatinkapsler.

Egnede tilsetningsmidler for myke gelatinkapsler er f.eks. vegetabiliske oljer, vokser, fett, halvfast og flytende polyoler etc.

Egnede tilsetningsmidler for fremstilling av løsninger og siruper er f.eks. vann, polyoler, sakkarose, invertsukker, glukose etc.

Egnede tilsetningsmidler for injeksjonsløsninger er f.eks. vann, alkoholer, polyoler, glycerol, vegetabiliske oljer etc.

Egnede tilsetningsmidler for suppositorier er f.eks. naturlige eller herdede oljer, vokser, fett, halvfast eller flytende polyoler etc.

De farmasøytiske preparatene kan videre inneholde konserveringsmidler, solubiliseringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, søtningsstoffer, fargestoffer, smakstoffer, salter for å endre det osmotiske trykket, buffere, maskeringsmidler eller antioksydasjonsmidler. De kan også inneholde andre terapeutisk
5 verdifulle forbindelser.

Doseringen kan variere innen vide grenser og vil selvfølgelig være individuelt avpasset for hver enkelt. Ved oral administrering vil en passende daglig dose av en forbindelse med den generelle formel I vanligvis være ca. 10 til 1000 mg pr. person, men større dose kan gis om nødvendig.

10 De følgende eksempler 1 til 17 illustrerer foreliggende oppfinnelse. Alle temperaturer er oppgitt i grader Celsius.

Fremstillingen av forbindelser med formel I, med utgangspunkt i forbindelser med formel II, er omtalt i beskrivelsen i fremgangsmåtene a) til e) og i skjemaene 1 til 3. Fremstillingen av prodrugs er beskrevet mer detaljert i eksemplene 1 til 10. Eksemplene 11
15 til 17 beskriver fremstilling av mellomprodukter.

Eksempel 1

Ravsyre- mono-{(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenyl} ester

En løsning av 1,0 g (2,66 mmol) (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol i 25 ml CH₂Cl₂ ble tilsatt 320 mg (3,2 mmol) ravsyre og 390 mg (3,2 mmol) dimetylamino-pyridin, og reaksjonsblandingen ble tilbaketilbakekokt i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til 10 ml og renses ved kromatografi over silikagel, hvilket ga et utbytte på 100 mg (0,21 mmol, 7,4 %) ravsyre-mono-{(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenyl}-ester, i form av en fargeløs olje.

25 MS: m/e = 476,2 (M+H⁺).

Eksempel 2**Fosforsyre-mono-((3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenyl)-ester**

5

En løsning av 1,20 g, (1,73 mmol) fosforsyredibenzylester((3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester i 40 ml MeOH og 6 ml vann, ble hydrogenert ved romtemperatur (20 bar, 5 h). Reaksjonsblandingen ble konsentrert til 20 ml og 500 ml vann ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og katalysatoren ble vasket med vann. Filtratet ble inndampet under redusert trykk inntil produktet ble utfelt. Blandingen ble deretter avkjølt til 0 °C, og 200 ml MeOH ble tilsatt dråpevis. Etter to timer ble det faste stoffet filtrert, vasket med kald MeOH og tørket ved 60 °C under høyvakuum, hvilket ga et utbytte på 380 mg (0,83 mmol, 48 %) fosforsyre-mono-((3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenyl)-ester, i form av fargeløse krystaller.

MS: $m/e = 454,4$ (M-H)⁻.

10

15

Eksempel 3**4-Morfolin-4-ylmetyl-benzosyre ((3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

20

25

En løsning av 200 mg (0,38 mmol) 4-klormetyl-benzosyre-((3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester i 10 ml CH₂Cl₂, ble tilsatt 53 µl (0,38 mmol) Et₃N og 33 µl (0,38 mmol) morfolin. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen renset ved kromatografi over silikagel, hvilket ga et utbytte på 70 mg (0,12 mmol, 32 %) 4-morfolin-4-ylmetyl-benzosyre ((3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester i form av et fargeløst, fast stoff.

MS: $m/e = 579,1$ (M+H)⁺.

Forbindelsene i eksempel 4 til eksempel 6 ble fremstilt i henhold til den generelle fremgangsmåte i eksempel 3.

Eksempel 4**4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-klormetyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester og 4-metyl-piperazin i et utbytte på 27 %, i form av en fargeløs olje.
MS: $m/e = 592,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 5

- 10 **3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester; hydroklorid(1:3)**

- Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 3-klormetyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester og 4-metyl-piperazin, etterfulgt av
15 tilsetning av HCl, og ga 80 % utbytte i form av et fargeløst, fast stoff.
MS: $m/e = 592,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 6**3-Morfolin-4-ylmetyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester; hydroklorid(1:2)**

- 20 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 3-klormetyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester og morfolin, etterfulgt av tilsetning av HCl, og ga 18 % utbytte i form av et fargeløst, fast stoff.
MS: $m/e = 579,1$ ($M+H^+$).

Eksempel 7

- 25 **4-aminometyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester; hydroklorid(1:2)**

- En løsning av 200 mg 4-(tert-butoksykarbonylamino-metyl)-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester i 3,8 ml TFA, ble rørt i 1 time
30 ved 0 °C. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og råproduktet ble fortynnet i

dietyleter og 3 dråper av en mettet HCl-løsning i dietyleter ble tilsatt. Etter filtrering var utbyttet 120 mg (0,22 mmol, 67 %) 4-aminometyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester; hydroklorid(1:2), i form av fargeløse krystaller.

5 MS: $m/e = 509,4$ ($M+H^+$).

Forbindelsene i eksempel 8 til eksempel 10 ble fremstilt i henhold til den generelle fremgangsmåte i eksempel 7.

Eksempel 8

10 **3-(3-amino-propionylamino)-propionsyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester; 1:1 HCl**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 3-(3-tert-butoksykarbonylamino-propionylamino)-propionsyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester i 13 % utbytte i form av et fargeløst, fast stoff.

15 MS: $m/e = 518,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 9

3-metylaminometyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester-hydroklorid (1:2)

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 3-(3-tert-butoksykarbonyl-metyl-amino-metyl)

20 benzosyre og (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester, i 93 % utbytte i form av et fargeløst, fast stoff.

MS: $m/e = 523,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 10

25 **4-metylaminometyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester-hydroklorid (1:2)**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-(tert-butoksykarbonyl-metyl-lamino-metyl)-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester, i 94 % utbytte i form av et fargeløst, fast stoff.

30 MS: $m/e = 523,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 11**Fosforsyre-dibenzylester-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

- 5 En løsning av 500 mg (133 mmol) (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol i 20 ml acetonitril ble tilsatt 0,64 ml (6,7 mmol) CCl_4 , 16,3 mg (0,13 mmol) DMAP og 0,48 ml (2,9 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Reaksjonsblandingen ble rørt i 15 min. ved romtemperatur, og 0,43 ml (1,9 mmol) dibenzylfosfitt ble tilsatt dråpevis. Etter 20 min. ble 20 ml mettet NaHCO_3 løsning tilsatt, den vandige fasen ble
- 10 ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml), og de samlede organiske faser ble vasket med vann, tørket over MgSO_4 , filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Etter rensing av råproduktet ved kromatografi over silikagel (etylacetat/heksan 2/1) ble utbyttet 700 mg (11 mmol, 83 %) fosforsyre-dibenzylester (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester i form av et fargeløst, fast stoff.
- 15 MS: $m/e = 635,7$ ($M+H^+$).

Eksempel 12**4-(tert-butoksykarbonylamino-metyl)-benzoesyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

- 20 En løsning av 500 mg (1,33 mmol) (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol i 10 ml metylenklorid, ble tilsatt 368 mg (1,46 mmol) 4-(tert-butoksykarbonylamino-metyl)-benzoesyre, 16,3 mg (0,133 mmol) DMAP og 511 mg (2,66 mmol) N-(3-dimetylaminopropyl)-N-etylkarbodiimid-hydroklorid, og reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C . Etter 1 time, ble 0,5 N HCl tilsatt, og den vandige fasen ble ekstrahert
- 25 med metylenklorid. De samlede organiske faser ble vasket med 0,5N HCl-løsning og saltvann, tørket over NaSO_4 , filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga råproduktet. Etter krystallisering fra dietyleter ble utbyttet 280 mg (0,460 mmol, 35 %) 4-(tert-butoksykarbonylamino-metyl)-benzoesyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester, i form av fargeløse krystaller.
- 30 MS: $m/e = 609,4$ ($M+H^+$).

Forbindelsene i eksempel 13 til eksempel 15 ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i eksempel 12.

Eksempel 13**3-(3-tert-butoksykarbonylamino-propionylamino)-propionsyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol og 3-(3-tert-butoksykarbonylamino-propionylamino)-propionsyre, i 13 % utbytte i form av et fargeløst, fast stoff.

MS: $m/e = 618,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 14

- 10 **3-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metyl]-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol og 3-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metyl]-benzosyre, i 70 %

- 15 utbytte, i form av en fargeløs gummi.

MS: $m/e = 623,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 15**4-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metyl]-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

20

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol og 4-[(tert-butoksykarbonyl-metyl-amino)-metyl]-benzosyre, i 99 % utbytte i form av en lysebrun olje.

MS: $m/e = 623,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 16

25

4-klormetyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester

En løsning av 500 mg (1,33 mmol) (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol i 10 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt 20 mg (0,16 mmol) DMAP, 162 mg (1,60

- 30 mmol) Et_3N og 302 mg (1,60 mmol) 4-klormetylbenzoylklorid. Etter 1 time ble vann

tilsatt og den vandige fasen ble ekstrahert med metylenklorid (3 x 20 ml). De samlede organiske faser ble tørket over MgSO_4 , filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved kromatografi over silikagel, hvilket ga et utbytte på 280 mg (0,53 mmol, 40 %) 4-klormetyl-benzosyre 4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester i form av fargeløst skum.

MS: $m/e = 528,2$ (M).

Forbindelsen i eksempel 17 ble fremstilt i henhold til den generelle framgangsmåte i eksempel 16.

Eksempel 17

10 **3-klormetyl-benzosyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenylester**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenol og 3-klormetylbenzoylchlorid i 80 % utbytte i form av et fargeløst, fast stoff.

15 MS: $m/e = 528,1$ (M).

Eksempel A

Tabletter med følgende sammensetning fremstilles på vanlig måte:

	<u>mg/tablett</u>
Prodrug	5
20 Laktose	45
Maisstivelse	15
Mikrokrystallinsk cellulose	34
Magnesiumstearat	1
Tablettvekt	100

Eksempel B

Kapsler med følgende sammensetning fremstilles:

	<u>mg/kapsel</u>
Prodrug	10
5 Laktose	155
Maisstivelse	30
Talkum	5
Vekt av kapselfyll	200

Den aktive forbindelse, laktose og maisstivelse blandes først i en mixer og deretter i
 10 en pulveriseringsmaskin. Blandingen føres tilbake til mixeren, talkum tilsettes og det
 blandes grundig. Blandingen maskinfylles i harde gelatinkapsler.

Eksempel C

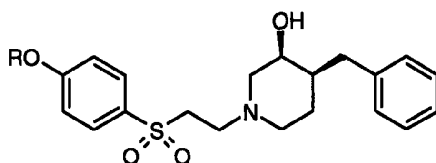
Suppositorier med følgende sammensetning fremstilles:

	<u>mg/supp.</u>
15 Prodrug	15
Suppositoriummasse	1285
Totalt	1300

Suppositoriummassen smeltes i en glass- eller stålbeholder, blandes grundig og
 avkjøles til 45°C. Deretter tilsettes finpulverisert aktiv substans og det røres til den er jevnt
 20 fordelt. Blandingen fylles i suppositorium-former av egnet størrelse, settes til avkjøling,
 suppositoriene fjernes deretter fra formene og pakkes hver for seg i vokspapir eller
 metallfolie.

Patentkrav

1. Forbindelser med den generelle formel

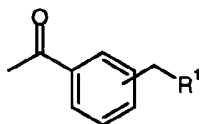


I

5 hvor

R er

a) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OH}$,



b) ,

10 hvor R^1 er $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ og R^2/R^3 , uafhængig af hverandre, er hydrogen eller C_1 - C_7 alkyl, eller R^2 og R^3 sammen med N-atomet danner en morfolin eller piperazinring, eventuelt substitueret med C_1 - C_6 alkyl,

c) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ eller er

d) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$; og

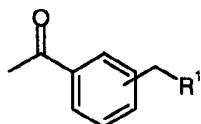
15 n er 1, 2, 3 eller 4;

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

2. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor R er $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OH}$ og n er 2.

20 3. Forbindelse ifølge krav 2, som er ravsyre-mono-[(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-fenyl] ester.

4. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor R er

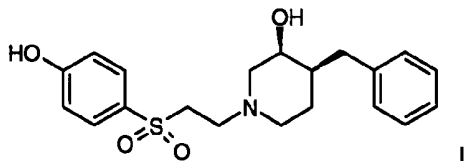


25 og R^1 er morfolinyl, 4-metyl-piperazinyl eller $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ og R^2/R^3 , uafhængig af hverandre, er hydrogen eller C_1 - C_7 alkyl.

5. Forbindelse ifølge krav 4, som er
 4-morfolin-4-yl-metyl-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-
 etansulfonyl]-fenylester,
 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-
 1-yl)-etansulfonyl]-fenylester,
 3-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-
 1-yl)-etansulfonyl]-fenylester,
 3-morfolin-4-ylmetyl-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-
 etansulfonyl]-fenylester ,
 4-aminometyl-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-
 etansulfonyl]-fenylester,
 3-metylaminometyl-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-
 etansulfonyl]-fenylester eller
 4-metylaminometyl-benzosyre-(3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-
 etansulfonyl]-fenylester.
6. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor R er $-P(O)(OH)_2$.
7. Forbindelse ifølge krav 6, som er
 fosforsyre-mono-{ (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-yl)-etansulfonyl]-
 fenyl}-ester.
8. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor R er
 $-C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_2NH_2$.
9. Forbindelse ifølge krav 8, som er
 3-(3-amino-propionylamino)-propionsyre (3S,4S)-4-[2-(4-benzyl-3-hydroksy-piperidin-1-
 yl)-etansulfonyl]-fenylester.
10. Preparat som inneholder én eller flere forbindelser med formel I ifølge hvilket som
 helst av kravene 1-9, og farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.
11. Preparat ifølge krav 10, for behandling av sykdommer som henger sammen med
 inhibitorer av NMDA-subreseptorer.

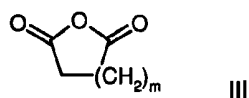
12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I som definert i krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter

a) omsetning av en forbindelse med formelen

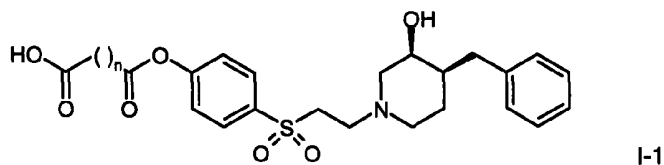


5

med

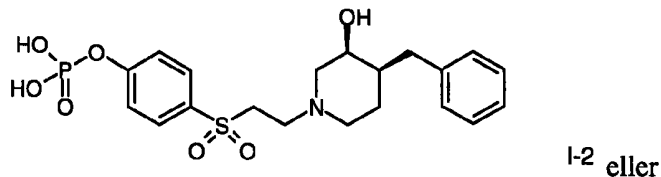


hvilket gir en forbindelse med formelen



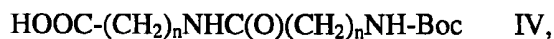
10 hvor m er 1 – 3 og n er 2 – 4, eller

b) omsetning av en forbindelse med formel II med $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{H})\text{O}/\text{CCl}_4/\text{DMAP}/\text{Hünigs}$ base og hydrogenering av den oppnådde forbindelse til en forbindelse med formelen

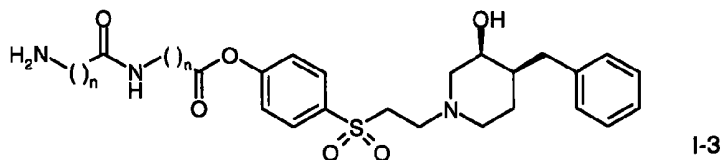


c) omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse med formelen

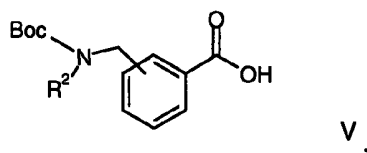
15



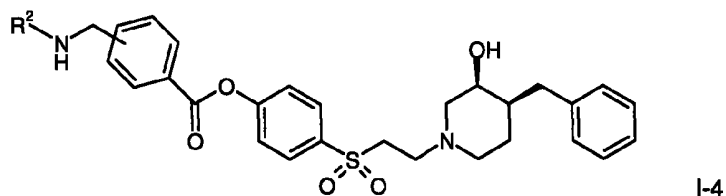
avspalting av Boc-gruppen, hvilket gir en forbindelse med formelen



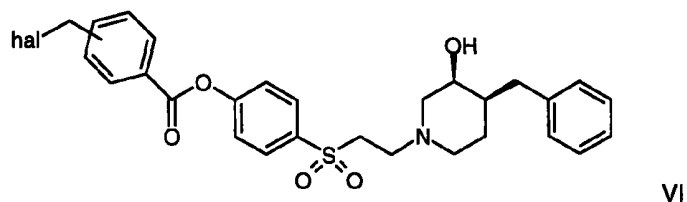
d) omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse med formelen



avspalting av Boc-gruppen med TFA (trifluoreddisyre), hvilket gir en forbindelse med formelen

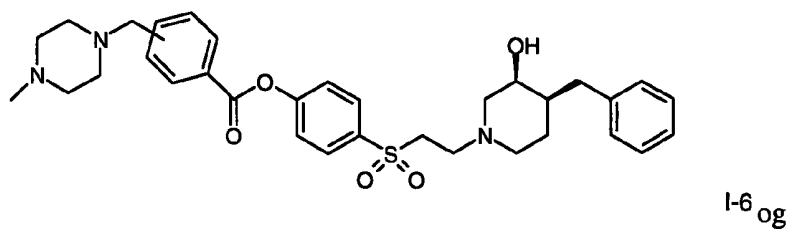
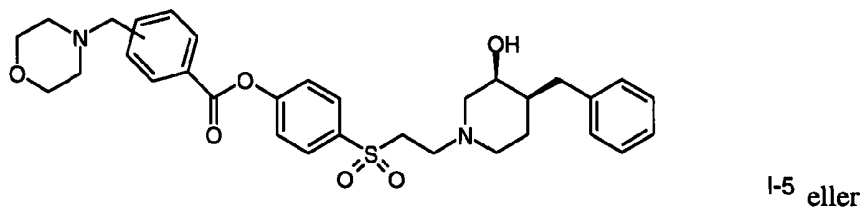


e) omsetning av en forbindelse med formelen



5

med morfolin eller 4-metyl-piperazin, hvilket gir en forbindelse med formelen



om ønskelig, omdanning av den oppnådde forbindelsen til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt.

13. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, for behandling av sykdommer.

14. Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, for fremstilling av preparater som inneholder én eller flere forbindelser med formel I for behandling av sykdommer som vedrører selektive inhibitorer av NMDA-subreseptorer.

15. Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, som prodrug for en stamforbindelse med formel

