



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 60 2005 005 064 T2 2009.02.26

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 773 810 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 60 2005 005 064.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/HU2005/000077

(96) Europäisches Aktenzeichen: 05 763 197.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2006/010964

(86) PCT-Anmeldetag: 21.07.2005

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 02.02.2006

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.04.2007

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 27.02.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.02.2009

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0401522 29.07.2004 HU

(73) Patentinhaber:

Richter Gedeon Vegyeszeti Gyár R.T., Budapest,  
HU

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

BORZA, István, 1186 Budapest, HU; HORVATH,  
Csilla, H-1104 Budapest, HU; FARKAS, Sándor,  
H-1103 Budapest, HU; GYERTYAN, István, H-1161  
Budapest, HU; NAGY, József, H-1138 Budapest,  
HU; KOLOK, Sándor, 1195 Budapest, HU;  
GALGOCZY, Kornel, H-1074 Budapest, HU;  
SAGHY, Katalin, H-1082 Budapest, HU

(54) Bezeichnung: NEUE 4-BENZYLIDENPIPERIDINDERIVATE

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft neue 4-Benzylidenpiperidinderivate die NR2B-selektive NMDA-Rezeptorantagonisten mit verbessertem in vivo Profil sind, oder Intermediate für deren Herstellung.

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptoren sind Ligand-torgesteuerte Kationenkanäle, die im zentralen Nervensystem weithin exprimiert werden. NMDA-Rezeptoren sind an entwicklungsmäßigen und plastischen Veränderungen von Neuronen beteiligt. Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren durch ihren natürlichen Liganden, Glutamat, kann in den Zellen zu einer Überladung mit Calcium führen. Dies löst eine Kaskade intrazellulärer Ereignisse aus, die die Zellfunktion verändern und letztendlich zum Absterben der Neuronen führen können. Zur Behandlung vieler Störungen, die mit der überschüssigen Freisetzung von Glutamat oder der Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren aus irgendeinem Grund einhergehen, können Antagonisten der NMDA-Rezeptoren verwendet werden [Curr Opin Investig Drugs. 2003 4: 826-32].

**[0003]** Die NMDA-Rezeptoren sind heteromere Zusammenschlüsse, die aus mindestens einer NR1-Untereinheit in Verbindung mit einer oder mehrerer der vier NR2-Untereinheiten (NR2A-D) aufgebaut sind. Sowohl die räumliche Verteilung in ZNS und die pharmakologische Sensitivität der NMDA-Rezeptoren, die aus unterschiedlichen NR2-Untereinheiten aufgebaut sind, sind unterschiedlich. Von diesen ist aufgrund ihrer eingeschränkten Verteilung (höchste Dichten im Vorderhirn und substantia gelatinosa der Wirbelsäule) insbesondere die NR2B-Untereinheit interessant [Neuropharmacology, 38, 611–623 (1999)]. Für diesen Untertyp selektive Verbindungen sind erhältlich und es wurde gezeigt, dass sie in Tiermodellen von Schlaganfall [Stroke, 28, 2244–2251 (1997)], traumatischer Hirnverletzung [Brain Res., 792, 291–298 (1998)], Parkinson'sche Krankheit [Exp. Neurol., 163, 239–243 (2000)], neuropathischem Schmerz und Entzündungsschmerz [Neuropharmacology, 38, 611–623 (1999)] effektiv sind.

**[0004]** Darüber hinaus können NR2B-Subtyp-selektive Antagonisten der NMDA-Rezeptoren therapeutische Vorteile gegenüber nicht-selektiven Antagonisten der NMDA-Rezeptoren mit sich bringen. Die nicht-selektiven NMDA-Antagonisten vom Kanalblockertyp, Phencyclidin und Ketamin, induzieren psychotomimetische Effekte, Halluzinationen, Dysphorie, Katatonie und Amnesie beim Menschen. Diese ernsthaft schädlichen Effekte behindern die klinische Verwendung als mögliche Medikation. Verbindungen dieser Klasse verursachen auch Verhaltensabnormalitäten in Tieren, beispielsweise stimulieren sie motorische Aktivität, induzieren Amnesie und schädigen die motorische Koordination. Die Schwere dieser Effekte in Tieren wird als Vorhersage für die Intensität klinischer Nebeneffekte gewertet. Bei für den NR2B-Subtyp selektiven Antagonisten erwartet man, dass die meisten dieser Nebeneffekte fehlen. In Tierverhaltensstudien wird von einigen NR2B-selektiven Verbindungen [Ro 63-1908 in J. Pharmacol. Exp. Ther., 302 (2002) 940–948 und Ro 25-6981 in Behav. Pharmacol., 14 (2003) 477–487] berichtet, dass sie die Aktivität des Bewegungsapparats erhöhen, während bei CP-101,606, einem anderen NR2B-selektiven Antagonisten, und bei Ro 256981 von einer anderen Gruppe [Neuropharmacology, 38, 611–623 (1999)] kein solcher Effekt beobachtet wurde. Das Fehlen des den Bewegungsapparat stimulierenden Effekts von CP-101,606 bis zu 56 mg/kg s. c. und 100 mg/kg i. p. wurde von anderen bestätigt [Soc. Neurosc. Abstr. 21, 439.9 1995]. Daher ist nach unserem besten Wissen CP-101,606 der einzige NR2B-selektive Antagonist, von dem übereinstimmend berichtet wird, dass er keinen den Bewegungsapparat stimulierenden Effekt aufweist. Da CP-101,606 eine geringe orale Wirksamkeit zu haben scheint und gemäß der veröffentlichten Information bei Menschen nur auf dem intravenösen Weg der Verabreichung untersucht wurde und darüber hinaus einen polymorphen CYP2D6-vermittelten Metabolismus aufweist [Drug Metabolism and Disposition 31: 76–87], verbleibt ein großer Bedarf für neue NR2B-Antagonisten mit niedrigem Hang zu Nebenwirkungen (hoher therapeutischer Index) guter oraler Wirksamkeit (Bioverfügbarkeit) und guter Entwickelbarkeit für therapeutische Zwecke, insbesondere für orale Behandlung.

**[0005]** Gesättigte Analoga der Verbindungen der gegenwärtigen Erfindung werden in Patentanmeldung Nr. WO 2003010159 als NR2B-Subtyp selektive NMDA-Antagonisten beschrieben. Solche Verbindungen sind auch in Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 3953 offenbart.

**[0006]** EP 0 824 098 A offenbart 4-Benzyl-4-hydroxypiperidinderivate, die gesättigte Analoga der Verbindungen der gegenwärtigen Anmeldung sind und weiterhin einen 4-OH-Substituenten am Piperidinring tragen; diese Verbindungen wirken ebenfalls als Untertyp-spezifische NMDA-Antagonisten.

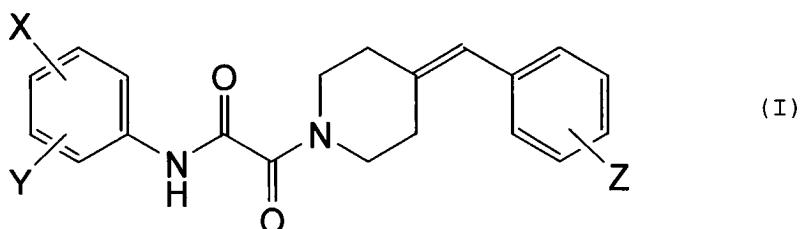
**[0007]** Allerdings sind andere, nahe Strukturanaloga der 4-Benzylidenpiperidinderivate der Formel (I) in der Literatur unbekannt.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0008]** Es wurde gefunden, dass die neuen 4-Benzylidenpiperidinderivate der Formel (I) der vorliegenden Erfindung funktionell aktive NMDA-Antagonisten sind, die selektiv für Rezeptoren sind, die die NR2B-Untereinheit enthalten. Wir haben ebenso gefunden, dass Benzylidenpiperidine in vivo eine analgesische Wirkung ähnlich der ihrer gesättigten Benzylpiperidinanaloga haben. Während die letzteren Moleküle bei oder leicht überhalb ihrer maximal wirksamen analgesischen Dosis eine Stimulierung des Bewegungsapparats verursachen, sind die Verbindungen der gegenwärtigen Erfindung überraschenderweise frei von einem Effekt der Stimulierung des Bewegungsapparats bis hin zu 40- bis 60-fachen analgesischen Dosen. Dieses Merkmal kann therapeutische Vorteile gegenüber NR2B-selektiven NMDA-Antagonisten mit niedrigerem therapeutischen Index bringen.

## DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0009]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich daher erstens auf neue 4-Benzylidenpiperidinderivate der Formel (I)



wobei die Bedeutung von

X und Y unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), Arylamino, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), Aralkylamino, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonamido, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoylamido, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), Arylsulfonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyloxy, Carboxyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-(CO)-NH-, Sulfamoyl [NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-], Formyl [-CHO], Aminomethyl [-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>], Hydroxymethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogenmethyl, Tetrazolylgruppe oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy, Phenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, optional substituiert durch eine Aminogruppe, ist, oder

benachbarte X- und Y-Gruppen im gegebenen Fall zusammen mit einem oder mehreren identischen oder verschiedenen zusätzlichen Heteroatomen und -CH= und/oder -CH<sub>2</sub>-Gruppen einen optional substituierten 4- bis 7-gliedrigen homo- oder heterocyclischen Ring bilden können, vorzugsweise Morphinol, Pyrrol, Pyrrolidin, Oxo- oder Thioxo-pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolidin, Imidazol, Imidazolidin, Oxo- oder Thioxo-imidazol oder -imidazolidin, 1,4-Oxazin, Oxazol, Oxazolidin, Oxo- oder Thioxo-oxazolidin, Oxo- oder Thioxo-thiazolidin oder 3-Oxo-1,4-oxazin,

Z Wasserstoff, Halogen, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy ist,

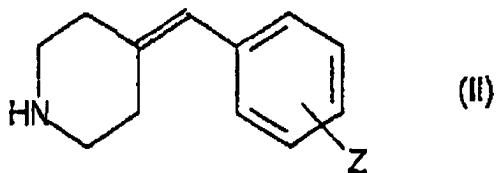
sowie optische Antipoden, Racemate und Salze davon.

**[0010]** Weiterhin sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die neue 4-Benzylidenpiperidinderivate der Formel (I) oder optische Antipoden oder Racemate oder Salze davon als aktive Inhaltsstoffe enthalten, Ziele der vorliegenden Erfindung.

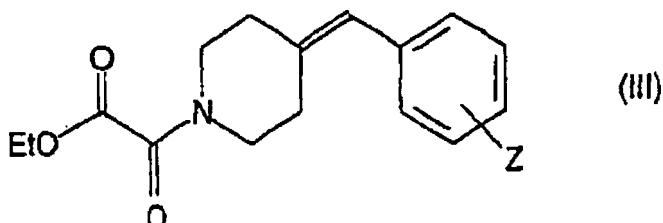
**[0011]** Weitere Ziele der vorliegenden Erfindung sind die Verfahren zur Herstellung neuer 4-Benzylidenpiperidinderivate der Formel (I) und die pharmazeutische Herstellung von Medikamenten, die diese Verbindungen enthalten.

**[0012]** Erfindungsgemäß können die Carbonsäureamidverbindungen der Formel (I) durch das folgende Verfahren hergestellt werden.

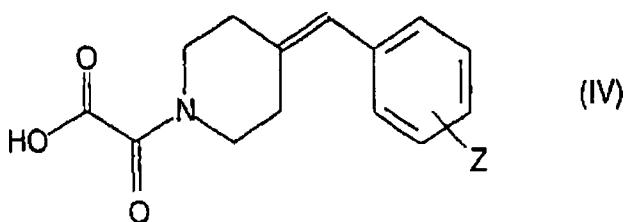
**[0013]** Zur Herstellung der Verbindung der Formel (I), wobei X, Y und Z so definiert sind wie für Formel (I), wird ein sekundäres Amin der Formel (II)



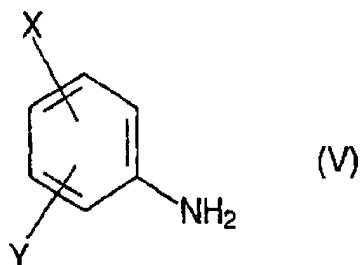
wobei Z die gleiche Bedeutung hat wie für Formel (I) angegeben, mit Ethyloxalylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt, die erhaltene Esterverbindung der Formel (III)



wobei Z die gleiche Bedeutung hat wie für Formel (I) angegeben, wird mit einem Alkalihydroxid verseift und die erhaltene Oxalamidsäure der Formel (IV)



worin die Bedeutung von Z so ist, wie für Formel (I) oben beschrieben, oder ein reaktives Derivat davon wird mit einem Anilin der Formel (V)



umgesetzt, wobei die Bedeutung von X und Y so ist, wie für Formel (I) beschrieben, dann werden die erhaltenen 4-Benzylidenpiperidinderivate der Formel (I), wobei die Bedeutung von X, Y und Z so ist wie für Formel (I) definiert, gegebenenfalls durch Einführen neuer Substituenten und/oder Modifizieren oder Entfernen der bestehenden und/oder Bildung eines Salzes und/oder Freisetzung der Verbindung aus Salzen und/oder Separation der erhaltenen Racemate mittels optisch aktiven Säuren oder Basen durch bekannte Verfahren, in andere Verbindungen der Formel (I) umgewandelt.

**[0014]** Die Reaktion der Carbonsäure der Formel (II) und des Anilins der Formel (V), d. h., die Bildung der Amidbindung, wird vorzugsweise durch Herstellung eines aktiven Derivats aus der Carbonsäure der Formel (II) durchgeführt, und dieses wird mit dem Anilin der Formel (V) vorzugsweise in Gegenwart einer Base umgesetzt.

**[0015]** Die Umwandlung der Carbonsäure in ein aktives Derivat wird während der Amidbindungsbildung in situ in einem Lösungsmittel (beispielsweise Dimethylformamid, Acetonitril, chlorierte Kohlenwasserstoffe oder Kohlenwasserstoffe) durchgeführt. Die aktiven Derivate können Säurechlorid (beispielsweise hergestellt aus Carbonsäure mit Thionylchlorid), gemischte Anhydride (beispielsweise hergestellt aus Carbonsäure mit Isobutylchloroformat in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin) oder aktive Ester sein (beispielsweise hergestellt aus Carbonsäure mit Hydroxybenztriazol und Dicyclohexylcarbodiimid oder O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin). Die aktiven Derivate werden zwischen Raumtemperatur und 0°C hergestellt. Die notwendige Reaktionszeit ist 6 bis 20 Stunden. Die Reaktionsmischung wird durch Säulenchromatographie mit Kieselgel

60 (Merck) als Adsorbens und einem geeigneten Eluens gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden aufkonzentriert, um das reine Produkt zu erhalten. Die Qualität und die Quantität des Produkts wird durch das HPLC-MS-Verfahren bestimmt.

**[0016]** Die Aniline der Formel (V) sind entweder kommerziell erhältlich oder können durch verschiedene bekannte Verfahren hergestellt werden. Die Herstellung einiger nicht kommerziell erhältlicher Aniline der Formel (V) und der Carbonsäuren der Formel (IV) wird in den Beispielen beschrieben.

**[0017]** Wie beschrieben, sind die neuen erfindungsgemäßen 4-Benzylidenpiperidinderivate der Formel (I) hoch effektive und selektive Antagonisten des NMDA-Rezeptors, und darüber hinaus sind die meisten der Verbindungen selektive Antagonisten des NR2B-Subtyps des NMDA-Rezeptors. Zur Charakterisierung der NR2B-selektiven NMDA-antagonistischen Wirksamkeit der Verbindungen wurden kultivierte kortikale Neuronen verwendet, die hauptsächlich solche NMDA-Rezeptoren exprimieren, die die NR2B-Untereinheit enthalten. Zum Nachweis der Selektivität wurden HEK-293-Zellen verwendet, die mit NR1/NR2A-Untereinheitskombinationen transfiziert wurden. Zur Messung der analgesischen Wirksamkeit in vivo und der Neigung zu Nebenwirkungen der wirksamen NR2B-selektiven Antagonisten wurden Mausformalin bzw. Bewegungsapparat-Aktivitätstests eingesetzt.

## VERSUCHSPROTOKOLLE

### Expression rekombinanter NMDA-Rezeptoren

**[0018]** Zum Nachweis der NR2B-Selektivität der Verbindungen, also um ihren Effekt auf NR2A-enthaltende NMDA-Rezeptoren zu untersuchen, testeten wir die Wirksamsten auf Zelllinien, die rekombinante NMDA-Rezeptoren mit Untereinheitszusammensetzungen von NR1/NR2A stabil exprimieren. cDNAs humaner NR1- und NR2A-Untereinheiten, die in induzierbare Säugetier-Expressionsvektoren subkloniert wurden, wurden in HEK 293-Zellen ohne NMDA-Rezeptoren mittels einer kationischen Lipid-vermittelten Transfektionsmethode eingeführt [Biotechniques, 22, 982–987 (1997); Neurochemistry International, 43, 19–29 (2003)]. Mittels Neomycin- und Hygromycin-Resistenz wurde nach Klonen, die beide Vektoren besitzen, gescreent, und aus den Klonen mit der höchsten Reaktion gegenüber NMDA-Einwirkung wurden monoklonale Zelllinien etabliert. Die Verbindungen wurden anhand von NMDA-verursachtem zytosolischem Calciumanstieg in Fluoreszenz-Calcium-Messungen auf ihre inhibierende Wirkung getestet. Die Studien wurden 48 bis 72 Stunden nach Zugabe des induzierenden Mittels durchgeführt. Ketamin (500 µM) war zur Verhinderung von Cytotoxizität während der Induktion ebenfalls anwesend.

Bestimmung der NMDA-antagonistischen Wirkung in vitro durch Messung der intrazellulären Calciumkonzentration mit einem Mikrotiterplatten(plate reader)-Fluorimeter in Rattenkortikalzellkultur

**[0019]** Die intrazellulären Calciummessungen wurden an von 17 Tage alten Charles-River-Rattenembryos abgeleiteten primären Neokortikalzellkulturen durchgeführt (zu Details in Bezug auf die Herstellung der neokortikalen Zellkultur siehe Johnson, M. I.; Bunge, R. P. (1992): Primary cell cultures of peripheral and central neurons and glia. In: Protocols for Neural Cell Culture, Herausgeber: Fedoroff, S.; Richardson A., The Humana Press Inc., 51–75). Nach der Isolation wurden die Zellen auf Standard 96-Well-Mikrotiterplatten ausplattiert und die Kulturen wurden bis zu den Calciummessungen in einer Atmosphäre von 95% Luft, 5% CO<sub>2</sub> bei 37°C aufbewahrt.

**[0020]** Die Kulturen wurden nach 3 bis 7 Tagen in vitro für die intrazellulären Calciummessungen verwendet. Von Zellen in diesem in vitro Alter nimmt man an, dass sie hauptsächlich in NR2B-enthaltende NMDA-Rezeptoren exprimieren [Mol. Pharmacol. 45, 846–853 (1994)]. Vor der Messung wurden die Zellen mit einem fluoreszierenden Ca<sup>2+</sup>-empfindlichen Farbstoff, Fluo-4/AM (2 µM), beladen. Zum Beenden des Beladens wurden die Zellen zweimal mit der für die Messung verwendeten Lösung gewaschen (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM HEPES, 5 mM HEPES-Na, 20 mM Glucose, 10 µM Glycin, pH = 7,4). Nach dem Waschen wurden die Testverbindungen in obiger Lösung zu den Zellen hinzugegeben (90 µl/Well). Die intrazellulären Calciummessungen wurden mit einem Mikrotiterplatten-Fluorimeter durchgeführt: der Anstieg der Fluo-4-Fluoreszenz und folglich der intrazellulären Calciumkonzentration wurde durch Anwendung von 40 µM NMDA induziert. Die inhibierende Wirkung der Testverbindungen wurde durch Messung der Reduktion im Calciumanstieg in Gegenwart verschiedener Konzentrationen der Verbindungen bestimmt.

**[0021]** Unter Verwendung von Daten aus mindestens drei unabhängigen Experimenten wurden Dosisreaktionskurven und IC<sub>50</sub>-Werte berechnet. Die inhibierende Wirkung einer Verbindung an einem einzelnen Konzen-

trationspunkt wurde in Prozent Inhibierung der NMDA-Reaktion angegeben. Die Daten wurden mit sigmoidalen Konzentrationsinhibierungskurven gefittet und  $IC_{50}$ -Werte wurden als diejenige Konzentration, die die Hälfte der maximalen von der Verbindung verursachten Inhibierung liefert, bestimmt.

**[0022]** In Tabelle 1 sind die NR2B-antagonistischen Wirkungen der effektivsten Verbindungen dieser Erfindung, die in diesem Test bestimmt wurden, aufgelistet. Die Ergebnisse mit einigen bekannten selektiven NR2B-antagonistischen Referenzverbindungen und dem nicht-selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten MK-801 sind in Tabelle 2 angegeben.

TABELLE 1

Mit der Fluorimetriemethode gemessene NMDA-antagonistische Aktivität der Verbindungen auf kortikalen Zellen (NR2B-Aktivität) oder transfizierten HEK293-Zellen (NR2A-Aktivität)

Verbindung von Tabelle 5	Cortikale Rattenzellen (NR2B)	HEK293-Zellen (NR2A)
	Ungefähr IC <sub>50</sub>	Inhibierung bei 15 $\mu$ M
3	++	-
5	+++	N. E.
6	++	-
7	+	-
10	++	-
11	+++	-
12	+++	-
13	++	-
14	++	-
15	+++	-
16	++	-
17	+	-
20	++	-
22	+++	N. E.
23	++	-
25	+++	-
26	++	-
27	++	-
30	++	-
32	+++	N. E.
33	++	-
35	+++	-
40	+++	N. E.
41	+++	N. E.
42	+	-
1	+++	N. E.

+: IC<sub>50</sub> liegt zwischen 500 und 1.000 nM

++: IC<sub>50</sub> liegt zwischen 50 und 500 nM

+++: IC<sub>50</sub> weniger als 50 nM

-: nicht getestet

N. E.: nicht effektiv, d. h., Inhibierung weniger als 30%

TABELLE 2

Mit der Fluorimetriemethode gemessene NMDA-antagonistische Aktivität der Referenzverbindungen auf kortikalen Zellen (NR2B-Aktivität) oder transfizierten HEK293-Zellen (NR2A-Aktivität)

	Kortikale Rattenzellen		NR1-3/NR2A	
Code der Referenzverbindung	IC <sub>50</sub> [nM]	n	Prozent Inhibition bei 10 µM	n
C1-1041	6,6	4	21,0	1
Co-101244	23	3	-8,7	1
EMD 95885	35	1	0,1	1
CP-101,606	41	3	2,5	1
Ro 25.6981	159	4	1,0	1
Erythro-ifenprodil	483	5	-2,7	1
MK-801	37	3	IC <sub>50</sub> = 386 nM	2

**[0023]** Die Referenzverbindungen sind wie folgt:

Cl-1041: 6-{2-[4-(4-Fluorbenzyl)piperidin-1-yl]ethansulfinyl}-3H-benzoxazol-2-on

Co 101244: 1-[2-(4-Hydroxyphenoxy)ethyl]-4-hydroxy-4-(4-methylbenzyl)piperidin

EMD 95885: 6-[3-(4-Fluorbenzyl)piperidin-1-yl]propionyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on

CP-101,606: (1S,2S)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol

Ro 256981: R-(R\*,S\*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-3-[4-(phenylmethyl)piperidin-1-yl]-1-propanol

Ifenprodil: Erythro-2-(4-benzylpiperidin)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol

MK-801: (+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imin

#### Mausformalintest zur Messung der in vivo Wirksamkeit

**[0024]** Es ist bekannt, dass die Injektion verdünnten Formalins in die Hinterpfote von Ratten oder Mäuse ein zweiphasiges schmerzbezogenes Verhalten auslöst, das als die mit Lecken/Beißen der verletzen Pfote zugebrachte Zeit gemessen wird. Die zweite Phase ist üblicherweise definiert als im Zeitintervall von 15 bis 60 Minuten nach der Formalinjektion detektierte schmerzbezogene Ereignisse, mit einer Spitzenaktivität bei etwa 30 Minuten. Es ist bekannt, dass NMDA-Rezeptoren an der zweiten Phase der Reaktion auf die Formalinjektion beteiligt sind und dass diese verhaltensmäßige Reaktion empfindlich gegenüber Blockierung der NMDA-Rezeptoren ist [Dickenson, A. und Besson J. -M. (Herausgeber): Kapitel 1, S. 6-7: Animal models of Analgesia; und Kapitel 8, S. 180-183: Mechanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanisms and Their Control – In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlin) 1997]. Daher verwendeten wir die zweite Phase des Formalintests, um die Wirksamkeit der Verbindungen in vivo zu charakterisieren. Die Inhibition der zweiten Phase der Reaktion wird als Anzeichen eines analgetischen Effekts gegenüber chemisch-induziertem, anhaltenden Schmerz betrachtet [Hunker, S., et al.: Formalin Test in Mice, a Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14 (1985) 69-76].

**[0025]** Es wurden männliche NMRI-Mäuse (20 bis 25 g) verwendet. Vor dem Experiment wurde für etwa 16 Stunden jegliches Festfutter entzogen, aber die Tiere hatten freien Zugang zu 20%iger Glucoselösung. Den Tieren wurde eine einstündige Akklimatisierungsperiode in einem Glaszylinder (etwa 15 cm Durchmesser) gestattet, dann wurden sie in einen identischen Zylinder gebracht, hinter dem ein Spiegel angebracht war, um die Beobachtung zu erleichtern. Die Testsubstanzen wurden in 5% Tween-80 (10 ml/kg Körpergewicht) suspendiert und 15 Minuten vor der Formalinjektion (20 µl 1%igen Formalins in 0,9%iger Kochsalzlösung subkutan in die Rückseite der rechten Hinterpfote injiziert) mit einer Sonde oral verabreicht. Die mit Lecken und Beißen der injizierten Hinterpfote zugebrachte Zeit wurde von 20 bis 25 Minuten nach der Formalinjektion gemessen. Zur Bestimmung des ED<sub>50</sub>-Werts wurden verschiedene Dosen (mindestens 5) der Testsubstanzen an Gruppen von 5 Mäusen verabreicht und die Ergebnisse als Prozent Inhibition der mit Lecken zugebrachten Zeit in Bezug auf eine am gleichen Tag beobachtete Kontrollgruppe (Vehikel) angegeben. ED<sub>50</sub>-Werte (d. h., die Dosis die zu 50% Inhibition führt) wurden durch Fit von sigmoidalen Boltzmann-Kurven berechnet.

## Messung von spontaner Aktivität des Bewegungsapparats in Mäusen

**[0026]** In den Experimenten wurden männliche NMRI-Mäuse mit 20 bis 22 g Gewicht verwendet.

**[0027]** Die spontane Aktivität des Bewegungsapparats wurde in einer Vier-Kanal-Aktivitäts-Überwachungseinrichtung gemessen. Die Vorrichtung bestand aus mit  $2 \times 16$  Paaren von Fotozellen entlang der gesamten Bodenachse des Käfigs ausgerüsteten Acrylkäfigen (43 cm  $\times$  43 cm  $\times$  32 cm). Eine zusätzliche Reihe von Fotozellen (16 Paare) war entlang zwei gegenüberliegenden Seiten des Käfigs auf einer Höhe von 10 cm angebracht, um Aufbaumungsreaktionen zu detektieren.

**[0028]** Die Versuchsgruppen bestanden aus 10 Tieren. 30 Minuten nach der oralen Verabreichung der Testsubstanz oder des Vehikels (Tween-80) wurden die Tiere einzeln eine Stunde lang in einen der vier Käfige gesetzt. Die horizontalen und vertikalen Bewegungen wurden als Anzahl der Strahlunterbrechungen für 1 Stunde bei 15 Minuten-Intervallen bestimmt.

**[0029]** Die mittlere  $\pm$  SE der horizontalen Aktivitätsdaten jeder Gruppe wurde berechnet und anschließend wurde die prozentualen Änderungen im Vergleich zur (Vehikel-behandelten) Kontrollgruppe bestimmt. Eine Verbindung wurde als verursachend für eine Stimulation des Bewegungsapparats angesehen, wenn ihr Effekt eine 50%ige Zunahme der Strahlunterbrechungen überschritt. Folglich produzierten als frei von stimulierender Wirkung ( $LMA_{frei}$ ) definierte Dosen weniger als 50% Anstieg.

**[0030]** Tabelle 3 zeigt die mit einigen ausgewählten Verbindungen der gegenwärtigen Erfindung (obere Tabelle) und ihren nahen Benzylpiperidinanaloga (untere Tabelle) in den analgesischen und Bewegungsapparat-Aktivitätstest erhaltenen Ergebnisse. [A = 2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)acetamid und B = 2-[4-[4-Methylbenzyl]piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid]. Somit unterscheiden sich die Paare 1 – A und 24 – B nur in der Gegenwart einer Doppelbindung anstelle der Einfachbindung.

TABELLE 3

Charakterisierung der zwei Typen von NR2B-Antagonisten im Formalintest und Bewegungsapparat-Aktivitätstest (LMA). Berechnung der therapeutischen Indizes (TI)

Benzilidenpiperidine				
	Formalin	LMA		TI
Verbindung aus Tabelle 5	ED50 mg/kg	Dosis mg/kg	%-Zunahme	$LMA_{frei}/ED_{50}$
1	1,3	60	35*	46
		120	69	
24	0,94	60	13*	> 64

Benzylpiperidine				
	Formalin	LMA		TI
Referenzverbindung	ED50 mg/kg	Dosis mg/kg	%-Zunahme	$LMA_{frei}/ED_{50}$
A	0,85	1	34*	< 1,2
		3	62	
B	0,48	3,75	72	< 8
		7,5	141	

\* weniger als 50% wird als nebenwirkungsfrei betrachtet.

**[0031]** Analgesische und Bewegungsaktivitätsdaten des nicht-selektiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten MK-801 und der selektiven NR2B-Antagonisten CI-1041 (Soc Neurosci Abst 2000, 26 (Teil 2): Abst 527.4), CP-101,606 und Ro-256981 sind in Tabelle 4 angegeben.

TABELLE 4

Charakterisierung der NMDA-antagonistischen Referenzverbindungen im Formalintest und im Bewegungsapparat-Aktivitäts(LMA)-Test. Berechnung der therapeutischen Indizes (TI)

Referenzverbindungen				
	Formalin	LMA		TI
Code der Referenzverbindung	ED50 mg/kg	Dosis mg/kg	%-Anstieg	LMA <sub>frei</sub> /ED <sub>50</sub>
MK-801	0,15	0,1	114	< 1
		0,3	217	
CI-1041	2,4	10	137	< 4
Ro 25-6981	> 20*			
CP-101,606	> 20*			

\* CP-101,606 und Ro-256981 führten bei 20 mg/kg zu nur 38% bzw. 12% Inhibierung der Formalinreaktion.

**[0032]** Man sieht, dass der nicht-selektive NMDA-Rezeptor-Antagonist MK-801 im pharmakologisch aktiven Dosierbereich die Aktivität des Bewegungsapparats erhöht. Dieser LMA-stimulierende Effekt ist ein unerwünschter Nebeneffekt. Bestimmte selektive NR2B-antagonistische Verbindungen, wie das Referenzmolekül CI-1041 oder Benzylpiperidinverbindungen [A = 2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)acetamid und B = 2-[4-[4-Methylbenzyl]piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid], die in der Patentanmeldung WO 2003010159 beschrieben sind, zeigen ebenfalls wenig Abstand zwischen analgetischen Dosen und Dosen, die die Aktivität des Bewegungsapparats stimulieren. Überraschenderweise verursachen die Benzylidenpiperidin-Varianten der letzteren Moleküle, also die erfindungsgemäßen Verbindungen, bis hin zu sehr hohen Dosen, keine Hyperaktivität (Tabelle 3). Während die TIs der getesteten Benzylpiperidine mit hoher in vivo Wirksamkeit in einem Bereich von 1 bis 8 liegen, sind die TIs ihrer Benzylidenpiperidin-Analoga in einem wesentlich höheren Bereich zwischen 46 und 64 oder höher. Dieses bemerkenswert unterschiedliche Profil war in Anbetracht der strukturellen Modifikation nicht erwartet.

**[0033]** NR2B-Antagonisten mit großem TI können für die Pharmakotherapie von Krankheiten, die mit NR2B-Antagonisten behandelt werden können, besonders vorteilhaft sein. Unter den Benzylidenpiperidinen gibt es Verbindungen mit hoher Wirksamkeit im dauerhaften Schmerzmodell und mit hohem therapeutischen Index. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen ein wesentlich vorteilhafteres Profil im Hinblick auf mögliche therapeutische Verwendungen als Verbindung, die vorher patentiert wurden.

**[0034]** Störungen, die vorteilhafterweise mit an der NR2B-Seite wirkenden NMDA-Antagonisten behandelt werden können, wie kürzlich von Loftis [Pharmacology & Therapeutics, 97, 55–85 (2003)] zusammengefasst, beinhalten Schizophrenie, Parkinsonsche Krankheit, Huntington'sche Krankheit, durch Hypoxie oder Ischämie hervorgerufene Excitotoxizität, mit Anfällen verbundene Störungen, Drogenmissbrauch und Schmerz, insbesondere neuropathischer, entzündlicher und viszeraler Schmerz beliebigem Ursprungs [Eur. J. Pharmacol., 429, 71–78 (2001)].

**[0035]** Aufgrund der verringerten Neigung zu Nebenwirkungen im Vergleich zu nicht-selektiven NMDA-Antagonisten können NR2B-selektive Antagonisten bei Krankheiten von Nutzen sein, bei denen NMDA-Antagonisten wirksam sein können, wie beispielsweise amyotrophe Lateralsklerose [Neurol. Res., 21, 309-12 (1999)], Entzugssyndrome von beispielsweise Alkohol, Opiaten oder Kokain [Drug and Alcohol Depend., 59, 1–15 (2000)], Muskelpasmen [Neurosci. Lett., 73, 143–148 (1987)], Demenz verschiedener Ursprünge [Expert Opin. Investig. Drugs, 9, 1397-4-06 (2000)], Angstzustände, Depressionen, Migräne, Hypoglykämie, degenerative Störungen der Netzhaut (beispielsweise CMV-Retinitis), Glaukom, Asthma, Tinnitus, Gehörverlust [Drug News Perspect 11, 523–569 (1998) und die internationale Patentanmeldung WO 00/00197].

**[0036]** Dementsprechend können effektive Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen nutzbringend zur Behandlung traumatischer Verletzung des Gehirns oder Rückenmarks, Toleranz und/oder Abhängigkeit bei opioider Schmerzbehandlung, Entzugssyndrome bei Drogenmissbrauch, beispielsweise von Alkohol, Opioiden oder Kokain, ischämische ZNS-Störungen, chronische neurodegenerative Störungen wie beispielsweise

Alzheimer'sche Krankheit, Parkinsonsche Krankheit, Huntington'sche Krankheit, Schmerz und chronische Schmerzzustände wie beispielsweise neuropathischer Schmerz, eingesetzt werden.

**[0037]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze können als solche oder geeigneterweise in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verwendet werden. Diese Zusammensetzungen (Medikamente) können in fester, flüssiger oder halbflüssiger Form vorliegen, und in der Praxis gewöhnlich verwendete pharmazeutische Hilfsstoffe und Hilfsmaterialien können hinzugefügt werden, wie beispielsweise Träger, Hilfsstoffe, Verdünnungsmittel, Stabilisatoren, befeuchtende oder emulgierende Mittel, den pH und den osmotischen Druck-beeinflussende, Geschmacks-tragende oder aromatisierende, sowie Formulierungs-fördernde oder Formulierungs-bildende Additive.

**[0038]** Die zur Herbeiführung des therapeutischen Effekts nötige Dosierung kann innerhalb breiter Grenzen variieren und wird in den einzelnen Fällen an die individuellen Anforderungen angepasst, in Abhängigkeit vom Stadium der Krankheit, von der Verfassung und vom Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, sowie von der Empfindlichkeit des Patienten gegenüber dem aktiven Inhaltsstoff, dem Weg der Verabreichung und der Anzahl der täglichen Behandlungen. Die eigentliche Dosis des zu verwendenden aktiven Inhaltsstoffes kann vom fachkundigen behandelnden Arzt, der den zu behandelnden Patienten kennt, sicher bestimmt werden.

**[0039]** Die den erfindungsgemäßen aktiven Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten üblicherweise 0,01 bis 100 mg des aktiven Inhaltsstoffes in einer einzelnen Dosiseinheit. Natürlich ist es auch möglich, dass die Menge des aktiven Inhaltsstoffes in eineigen Zusammensetzungen die obere oder untere der oben definierten Grenzen überschreitet.

**[0040]** Die festen Formen der pharmazeutischen Zusammensetzungen können beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen zur Zubereitung von Injektionen nutzbare oder Ampullen mit lyophilisiertem Pulver sein. Flüssige Zusammensetzungen sind Injektions- und Infusionszusammensetzungen, flüssige Medikamente, Wickelflüssigkeiten (packing fluids) und Tropfen. Halbflüssige Zusammensetzungen können Salben, Balsam, Creme, Schüttelmischungen und Zäpfchen sein.

**[0041]** Zum Zweck der einfachen Verabreichung ist es sinnvoll, wenn die pharmazeutischen Zusammensetzungen Dosiseinheiten umfassen, die die auf einmal zu verabreichende Menge des aktiven Inhaltsstoffes enthalten, oder wenige Vielfache oder die Hälfte, ein Drittel oder den vierten Teil davon. Solche Dosierungseinheiten sind beispielsweise Tabletten, die pulverisiert werden können, mit Kerben, die das Halbieren oder Viertern der Tablette begünstigen, um die benötigte Menge des aktiven Inhaltsstoffes exakt verabreichen zu können.

**[0042]** Die Tabletten können mit einer säurelöslichen Schicht beschichtet sein, um die Freisetzung des aktiven Inhaltsstoffes nach dem Verlassen des Magens sicherzustellen. Solche Tabletten sind Magensaft-resistant beschichtet. Ein ähnlicher Effekt kann durch Einkapseln des aktiven Inhaltsstoffes erreicht werden.

**[0043]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können beispielsweise Laktose oder Stärke als Hilfsstoffe, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidin oder Stärkepasta als Binder oder Granuliermittel enthalten. Kartoffelstärke oder mikrokristalline Zellulose wird als Deintegrationsmittel hinzugefügt, aber Ultraamylopektin oder Formaldehydkasein können ebenfalls verwendet werden. Als anti-adhäsiven Mittel und Gleitmittel können Talk, kolloidale Kieselsäure, Stearin, Calcium oder Magnesiumstearat verwendet werden.

**[0044]** Die Tablette kann beispielsweise durch Nassgranulieren und anschließenden Pressen hergestellt werden. Die gemischten aktiven Inhaltsstoffe und Hilfsstoffe so wie ggf. einen Teil der Desintegrationsmittel werden mit einer wässrigen, alkoholischen oder wässrig, alkoholischen Lösung der Bindemittel mit geeigneter Ausrüstung granuliert, und dann wird das Granulat getrocknet. Die anderen Desintegrationsmittel, Gleitmittel und Anti-Adhäsionsmittel werden zum getrockneten Granulat hinzugefügt und die Mischung wird zur Tablette gepresst. Ggf. werden die Tabletten mit einer halbierenden Kerbe hergestellt, um die Verabreichung zu erleichtern.

**[0045]** Die Tabletten können durch Pressen direkt aus der Mischung des aktiven Inhaltsstoffes und der geeigneten Hilfsstoffe hergestellt werden. Ggf. können die Tabletten mit in der pharmazeutischen Praxis gewöhnlich verwendeten Additiven, z. B. Stabilisatoren, Geschmack-tragende Mittel, Färbemittel, wie beispielsweise Zucker, Cellulosederivate (Methyl- oder Ethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, etc.), Polyvinylpyrrolidon,

Calciumphosphat, Calciumcarbonat, Lebensmittelfarbstoffe, Lebensmittelschnüre (food laces), Aromastoffe, Eisenoxidpigmente, etc., beschichtet werden. Im Fall von Kapseln wird die Mischung des aktiven Inhaltsstoffes und der Hilfsstoffe in Kapseln gefüllt.

**[0046]** Flüssige orale Zusammensetzungen, beispielsweise Suspensionen, Sirupe, Elixiere können durch Verwendung von Wasser, Glycol, Ölen, Alkoholen, Farb- und Geschmacksstoffen hergestellt werden.

**[0047]** Zur rektalen Verabreichung wird die Zusammensetzung in Zäpfchen oder Clystiere formuliert. Das Zäpfchen kann neben dem aktiven Inhaltsstoff einen Träger enthalten, sogenannte "adeps pro"-Zäpfchen. Träger können pflanzliche Öle sein, wie beispielsweise hydrierte pflanzliche Öle, Triglyceride von C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren (vorzugsweise Träger unter der Handelsbezeichnung Witepsol). Der aktive Inhaltsstoff wird mit dem geschmolzenen "adeps pro"-Zäpfchenmaterial homogen gemischt und die Zäpfchen werden gegossen.

**[0048]** Für parenterale Verabreichung wird die Zusammensetzung als Injektionslösung formuliert. Zur Herstellung der Injektionslösung werden die aktiven Inhaltsstoffe in destilliertem Wasser und/oder in verschiedenen organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Glycoether, ggf. in Gegenwart von Solubilisatoren, wie beispielsweise Polioxyethylensorbitanmonolaurat, -monooleat, oder -monostearat (Tween 20, Tween 60, Tween 80) aufgelöst. Die Injektionslösung kann auch verschiedene Hilfsstoffe, wie beispielsweise Konservierungsmittel, z. B. Ethylendiamintetraacetat sowie pH-regulierende Mittel und Puffer und gegebenenfalls lokale Anästhetika, z. B. Lidocain, enthalten. Die Injektionslösung, die den erfindungsgemäßen aktiven Inhaltsstoff enthält, wird vor dem Abfüllen in Ampullen filtriert und nach dem Abfüllen sterilisiert.

**[0049]** Falls der aktive Inhaltsstoff hygroskopisch ist, dann kann er durch Liophylisierung stabilisiert werden.

#### CHARAKTERISIERUNGSVERFAHREN

**[0050]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden unter Verwendung eines durch ChemStation Software gesteuerten HP 1100-Binär-Gradientchromatographiesystems mit Microplate Sampler (Agilent, Waldbronn) mittels an einen massenselektiven Detektor gekoppelte Hochleistungsflüssigchromatographie charakterisiert (LC/MS). Zur Messung der UV-Spektren bei 225 und 240 nm wurde ein HP-Dioden-Array-Detektor verwendet. Alle Experimente wurden unter Verwendung eines HP MSD (Agilent, Waldbronn) Einzelvierfachspektrometers mit einer Elektrospray-Ionisierungsquelle zur Bestimmung der Struktur durchgeführt.

**[0051]** Die synthetisierten Produkte wurden in 1 ml DMSO (Aldrich, Deutschland) aufgelöst. 100 µl jeder Lösung wurde mit DMSO auf 1.000 µl Volumen verdünnt. Analytische Chromatographieexperimente wurden auf einer Discovery RP C-16 Amid-Säule, 5 cm × 4,6 mm × 5 µm, von Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) mit einer Flussrate von 1 ml/Minute zur Qualifizierung durchgeführt. Die erhaltenen Verbindungen wurden anhand ihres k'-Wertes (Reinheit, Kapazitätsfaktor) charakterisiert. k'-Faktoren werden durch die folgende Formel berechnet:

$$k' = (t_R - t_0)/t_0$$

mit k' = Kapazitätsfaktor, t<sub>R</sub> = Retentionszeit und t<sub>0</sub> = Retentionszeit des Eluents.

**[0052]** Das A-Eluent war Trifluoressigsäure (TFA) (Sigma, Deutschland) mit 0,1% Wasser, das B-Eluent war 95% Acetonitril (Merck, Deutschland) mit 0,1% TFA und 5% A-Eluent. Es wurde Gradientenelution verwendet, beginnend mit 100% A-Eluent und fortschreitend zu 100% B-Eluent auf einer Zeitspanne von 5 Minuten.

**[0053]** Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne Absicht irgendeiner Beschränkung.

#### BEISPIEL 1

2-(4-Benzylidenpiperidin-1-yl)2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)acetamid

1a) 1-Benzyl-4-benzylidenpiperidin

**[0054]** Unter Argon wird einer Lösung von 133,2 g (704 mmol) N-Benzyl-4-piperidon (Aldrich) und 161 g (705 mmol) Benzylphosphonsäurediethylester (Aldrich) in 1.350 ml Dimethylformamid unter Rühren bei 0°C 40,5 g (60%, 37,5 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden lang bei 20°C gerührt, 100 ml Ethanol werden tropfenweise zugegeben, die Reaktionsmischung wird in 1.500 ml Wasser geschüttet

und mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird im nächsten Schritt verwendet. Schmelzpunkt: Öl.

1b) 4-Benzylidenpiperidinhydrochlorid

**[0055]** Zu einer Lösung des vorher erhaltenen rohen 1-Benzyl-4-benzylidenpiperidins (~704 mmol) in 2 l Dichlorethan wird unter Rühren tropfenweise bei 0°C 80 ml (741 mmol) 1-Chloroethylchloroformat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 0°C 1 Stunde gerührt und 1 Stunde refluxiert, danach aufkonzentriert und der Rest wird in 1 l Methanol aufgelöst und 1 Stunde lang refluxiert. Die Reaktionsmischung wird aufkonzentriert und der Rest mit Aceton kristallisiert, um 103,25 g (70,1%) der Titelverbindung zu erhalten. Schmelzpunkt: 186°C (Aceton).

1c) (4-Benzylidenpiperidin-1-yl)-oxoacetessigsäureethylester

**[0056]** Zu einer Lösung von 103,25 g (0,492 mol) von 4-Benzylidenpiperidinhydrochlorid und 144,55 ml (1,039 mol) von Triethylamin in 1 l Chloroform wird unter Rühren bei unterhalb 10°C tropfenweise 55,75 ml (0,499 mol) Ethyloxalylchlorid zugegeben, und die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Dann werden 200 ml Wasser und 200 ml 8%iger Natriumhydrogencarbonatlösung zur Mischung hinzugegeben, die organische Schicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird im nächsten Schritt verwendet. Schmelzpunkt: Öl.

1d) (4-Benzylidenpiperidin-1-yl)oxoacetessigsäure

**[0057]** Zu einer Lösung des vorher erhaltenen rohen (4-Benzylidenpiperidin-1-yl)oxoacetessigsäureethylesters (~0,492 mol) in 200 ml Ethanol wird unter Rühren eine Lösung von 27,6 g (0,69 mol) von Natriumhydroxid in 300 ml Wasser und 500 ml Ethanol hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt und danach abgekühlt und mit Salzsäure angesäuert. Der ausgefällte Feststoff wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen, um 107,32 g (88,9%) der Titelverbindung zu erhalten. Schmelzpunkt: 125°C (Ethanol-Wasser)

1e) 2-(4-Benzylidenpiperidin-1-yl)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)acetamid

**[0058]** Eine Mischung von 49 mg (0,2 mmol) (4-Benzylidenpiperidin-1-yl)oxoacetessigsäure, 33 µl (0,24 mmol) Triethylamin, 30 mg (0,2 mmol) 6-Amino-3H-benzoxazol-2-on [J. Chem. Soc., 321 (1938)], 79,6 mg (0,21 mmol) HBTU [O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (Advanced Chem. Tech.)] und 1 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel 60 (Merck) als Adsorbens und Toluol:Meethanol = 4:1 als Eluent gereinigt. Die Qualität und die Menge des Produkts wird mittels HPLC-MS, wie oben beschrieben, bestimmt.

$k'$  = 9,66.

**[0059]** Unter Verwendung der oben beschriebenen Prozedur haben wir die folgenden Verbindungen der Formel (I) hergestellt:

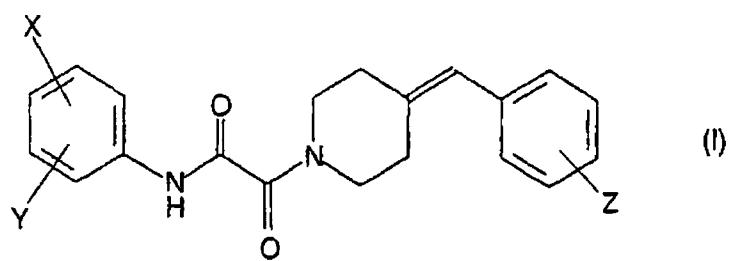
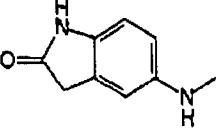
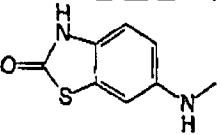
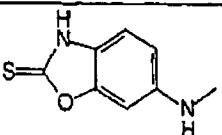
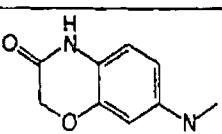
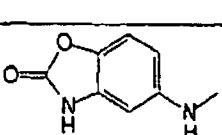
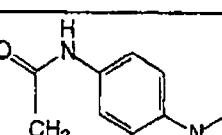
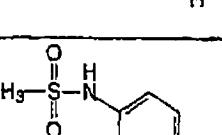
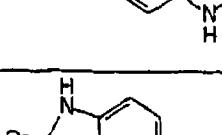
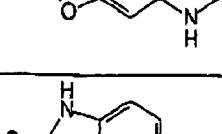
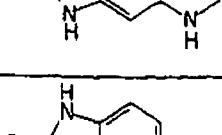
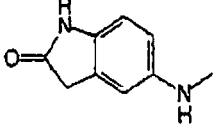
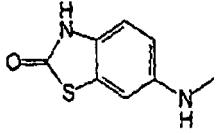
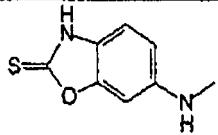
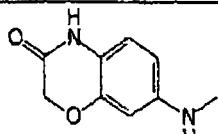
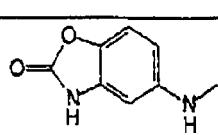
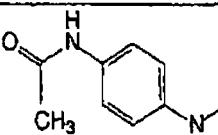
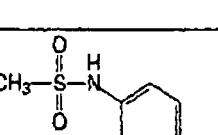
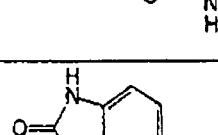
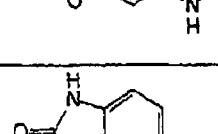
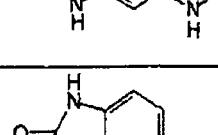
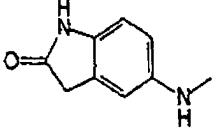
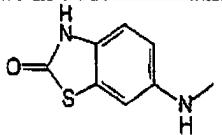
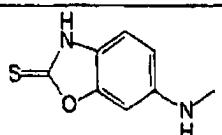
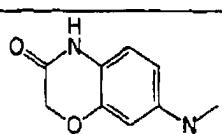
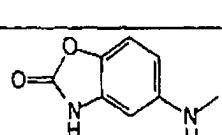
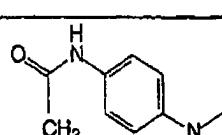
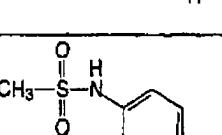
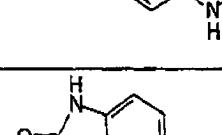
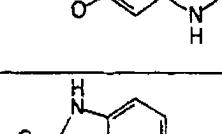
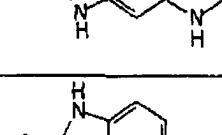


TABELLE 5

Nr.		z	k'
1		H	9.66
2		H	8.694
3		H	9.29

4		H	8.99
5		H	10.27
6		H	10.66
7		H	9.78
8		H	9.73
9		H	9.385
10		H	9.55
11		4-Cl	10.73
12		4-Cl	10.01
13		4-Cl	10.38

14		4-Cl	10.18
15		4-Cl	11.29
16		4-Cl	11.62
17		4-Cl	10.766
18		4-Cl	10.656
19		4-Cl	10.52
20		4-Cl	10.74
21		4-CH <sub>3</sub>	10.69
22		4-CH <sub>3</sub>	9.48
23		4-CH <sub>3</sub>	10.06

24		4-CH <sub>3</sub>	10.05
25		4-CH <sub>3</sub>	10.97
26		4-CH <sub>3</sub>	11.4
27		4-CH <sub>3</sub>	10.44
28		4-CH <sub>3</sub>	10.3
29		4-CH <sub>3</sub>	10.21
30		4-CH <sub>3</sub>	10.44
31		4-CH <sub>3</sub> O	9.58
32		4-CH <sub>3</sub> O	8.86
33		4-CH <sub>3</sub> O	9.27

34		4-CH <sub>3</sub> O	9.05
35		4-CH <sub>3</sub> O	10.27
36		4-CH <sub>3</sub> O	10.73
37		4-CH <sub>3</sub> O	9.65
38		4-CH <sub>3</sub> O	9.542
39		4-CH <sub>3</sub> O	9.39
40		4-CH <sub>3</sub> O	9.64
41		4-F	8.29
42		4-F	7.77

## BEISPIEL 2

## ZUBEREITUNG DER PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNGEN:

### a) TABLETTEN

**[0060]** 0,01 bis 50% des aktiven Inhaltsstoffs der Formel (I), 15 bis 50% Laktose, 15 bis 50% Kartoffelstärke, 5 bis 15% Polyvinylpyrrolidon, 1 bis 5% Talk, 0,01 bis 3% Magnesiumstearat, 1 bis 3% kolloidales Siliziumdioxid und 2 bis 7% Ultraamylopektin werden gemischt, dann mittels Nassgranulierung granuliert und zu Tabletten gepresst.

b) DRAGEES, FILMBESCHICHTETE TABLETTEN:

**[0061]** Die nach oben beschriebenen Verfahren hergestellten Tabletten werden mit einer Schicht aus Darm-

oder Magen-löslichem Film oder Zucker und Talk beschichtet. Die Dragees werden mit einer Mischung aus Bienenwachs und Carnubawachs poliert.

c) KAPSELN:

**[0062]** 0,01 bis 50% des aktiven Inhaltsstoffs der Formel (I), 1 bis 5% Natriumlaurylsulfat, 15 bis 50% Stärke, 15 bis 50% Laktose, 1 bis 3% kolloidales Siliziumdioxid und 0,01 bis 3% Magnesiumstearat werden intensiv gemischt, die Mischung wird durch ein Sieb geschickt und in harte Gelatinekapseln gefüllt.

d) SUSPENSIONEN:

**[0063]** Inhaltsstoffe: 0,01 bis 15% des aktiven Inhaltsstoffs der Formel (I), 0,1 bis 2% Natriumhydroxid, 0,1 bis 3% Zitronensäure, 0,05 bis 0,2% Nipagin (Natrium-Methyl-4-hydroxybenzoat), 0,005 bis 0,02% Nipasol, 0,01 bis 0,5% Carbopol (Polyacrylsäure), 0,1 bis 5% 96%igen Ethanols, 0,1 bis 1% Geschmacksstoff, 20 bis 70% Sorbitol (70%ige wässrige Lösung) und 30 bis 50% destilliertes Wasser.

**[0064]** Zur Lösung des Nipagins und der Zitronensäure in 20 ml destilliertem Wasser wird Carbopol in kleinen Portionen unter intensivem Rühren hinzugegeben, und die Lösung wird 10 bis 12 Stunden lang stehengelassen. Dann wird das Natriumhydroxid in 1 ml destilliertem Wasser, die wässrige Lösung des Sorbitols und schließlich der ethanolische Himbeergeschmacksstoff unter Rühren hinzugegeben. Zu diesen Träger wird der aktive Inhaltsstoff in kleinen Portionen hinzugegeben und mit einem Tauchhomogenisator suspendiert. Schließlich wird die Suspension mit destilliertem Wasser auf das gewünschte Endvolumen aufgefüllt, und der Suspensionssirup wird durch eine Kolloidmühle geschickt.

e) ZÄPFCHEN:

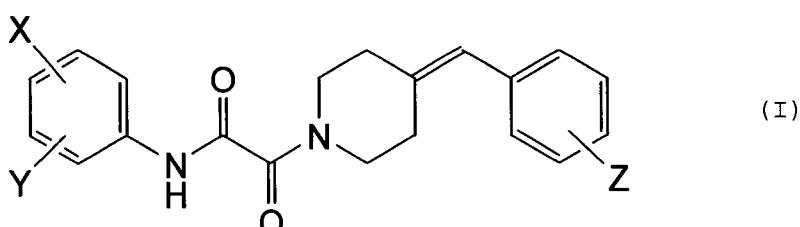
**[0065]** Für jedes Zäpfchen werden 0,01 bis 15% des aktiven Inhaltsstoffes der Formel (I) und 1 bis 20% Laktose intensiv gemischt, dann werden 50 bis 95% des adeps pro-Zäpfchenmaterials (beispielsweise Witepsol 4) geschmolzen, auf 35°C gekühlt und die Mischung des aktiven Inhaltsstoffs und der Laktose wird mit einem Homogenisator hineingemischt. Die erhaltene Mischung wird in gekühlte Formen gegossen.

f) LYOPHILISIERTE PULVERZUSAMMENSETZUNGEN FÜR AMPULLEN:

**[0066]** Mit bidestilliertem Wasser für Injektionszwecke wird eine 5%ige Lösung von Mannitol oder Laktose hergestellt, und die Lösung wird filtriert, um eine sterile Lösung zu erhalten. Mit bidestilliertem Wasser für Injektionszwecke wird auch eine 0,01 bis 5%ige Lösung des aktiven Inhaltsstoffes der Formel (I) hergestellt, und diese Lösung wird filtriert, um eine sterile Lösung zu erhalten. Diese beiden Lösungen werden unter aseptischen Bedingungen gemischt, in 1 ml-Portionen in Ampullen gefüllt, der Inhalt der Ampullen wird lyophilisiert, und die Ampullen werden unter Stickstoff versiegelt. Der Inhalt der Ampullen wird vor der Verabreichung in sterilem Wasser oder 0,9%iger (physiologischer) steriler wässriger Natriumchloridlösung aufgelöst.

**Patentansprüche**

1. Neue 4-Benzyliden-piperidin-Derivate der Formel (I):



wobei die Bedeutung von

X und Y unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), Arylamino, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), Aralkylamino, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonamido, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoylamido, optional substituiert durch (ein) Halogenatom(e), Arylsulfonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyloxy, Carboxyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-(CO)-NH-, Sulfamoyl [NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-], Formyl [-CHO], Aminomethyl [-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>], Hydroxymethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxymethyl, Halogenmethyl, Tetrazolylgruppe oder

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy, Phenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, optional substituiert durch eine Aminogruppe, ist, oder

benachbarte X- und Y-Gruppen im gegebenen Fall zusammen mit einem oder mehreren identischen oder verschiedenen zusätzlichen Heteroatomen und -CH= und/oder -CH<sub>2</sub>-Gruppen einen optional substituierten 4- bis 7-gliedrigen homo- oder heterocyclischen Ring bilden können, vorzugsweise Morphin, Pyrrol, Pyrrolidin, Oxo- oder Thioxo-pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolidin, Imidazol, Imidazolidin, Oxo- oder Thioxo-imidazol oder -imidazolidin, 1,4-Oxazin, Oxazol, Oxazolidin, Oxo- oder Thioxo-oxazolidin, Oxo- oder Thioxo-thiazolidin oder 3-Oxo-1,4-oxazin,

Z Wasserstoff, Halogen, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy ist.

sowie optische Antipoden, Racemate und Salze davon.

2. Verbindung aus der folgenden Gruppe von 4-Benzyliden-piperidin-Derivaten, die unter den Bereich des Anspruchs 1 fallen:

## 2-(4-Benzyliden-piperidin-1-yl)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)acetamid.

2-(4-Benzyliden-piperidin-1-yl)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)acetamid.

2-[4-(4-Chloro-benzyliden)piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)acetamid,

2-[4-(4-Chloro-benzyliden)piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-5-yl)acetamid,

2-[4-(4-Chloro-benzyliden)piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)acetamid,

2-[4-(4-Methyl-benzyliden)piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-5-yl)acetamid,

2-[4-(4-Methyl-benzyliden)piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)acetamid,

2-[4-(4-Methoxy-benzyliden) piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-5-yl)acetamide

## 2-[4-(4-Methoxy-benzyliden) piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)acetanilide

2-[4-(4-Fluoro-benzyliden)-piperidin-1-yl]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)acetamid,

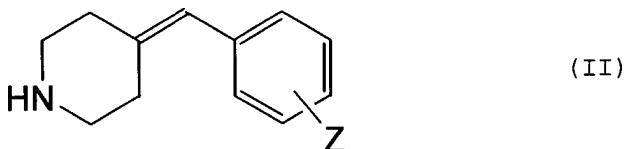
und optische Antipoden, Racemate und Salze davon.

### 3. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge der 4-Benzyliden-piperi-

### 3. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine der Formel (I) wobei die Bedeutungen von X, Y und Z an

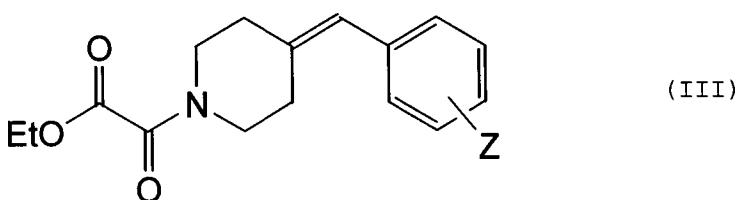
3. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge der 4-Benzyliden-piperidin-Derivate der Formel (I), wobei die Bedeutungen von X, Y und Z so sind wie in Anspruch 1 angegeben, oder Salze davon als aktive Bestandteile, sowie Hilfsmaterialien, die üblicherweise in der Praxis verwendet werden, wie beispielsweise Träger, Hilfsstoffe, Verdünnungsmittel, Stabilisatoren, befeuchtende oder emulgierende Mittel, den pH und den osmotischen Druck beeinflussende, geschmackstragende oder aromatisierende sowie formulierungsfördernde oder formulierungsbildende Additive, enthalten.

4. Verfahren zur Herstellung von 4-Benzyliden-piperidin-Derivaten der Formel (I), wobei die Bedeutungen von X, Y und Z so sind wie in Anspruch 1 angegeben, gekennzeichnet durch Umsetzung eines sekundären Amins der Formel (II):

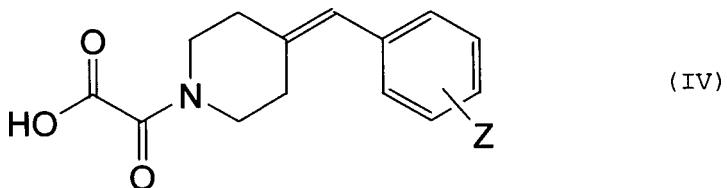


worin Z die gleiche Bedeutung hat wie für Formel (I) angegeben, mit Ethyloxalylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel in der Gegenwart einer Base.

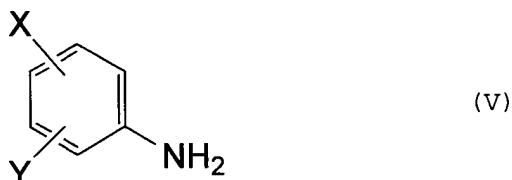
Verseifung der erhaltenen Esterverbindung der Formel (III):



worin Z die gleiche Bedeutung hat wie für Formel (I) angegeben, mit einem Alkalihydroxid und Umsetzung der erhaltenen Oxalamidsäure der Formel (IV):



worin die Bedeutung von Z so ist wie oben für Formel (I) angegeben, oder eines reaktiven Derivats davon mit einem Anilin der Formel (V):



worin die Bedeutungen von X und Y so sind wie für Formel (I) angegeben, in Dichlormethan, gegebenenfalls die anschließende Umwandlung der so erhaltenen 4-Benzyliden-piperidin-Derivate der Formel (I), worin die Bedeutungen von X, Y und Z so sind wie in Anspruch 1 angegeben, in andere Verbindungen der Formel (I) durch Einführen neuer Substituenten und/oder Modifizieren oder Entfernen der bestehenden, und/oder Bildung eines Salzes und/oder Freisetzung der Verbindung der Formel (I) aus Salzen durch bekannte Verfahren.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, gekennzeichnet durch Umsetzung eines aktiven Derivats der Carbonsäure der Formel (IV), worin die Bedeutung von Z so ist wie in Anspruch 1 angegeben, mit dem Anilin der Formel (V), worin X und Y die gleichen Bedeutungen haben wie in Anspruch 1 angegeben, in Gegenwart einer Base.

6. Verfahren gemäß Anspruch 4, gekennzeichnet durch Umsetzung der Carbonsäure der Formel (IV), worin die Bedeutung von Z so ist wie in Anspruch 1 angegeben, mit dem Anilin der Formel (V), worin die Bedeutungen von X und Y so sind wie in Anspruch 1 angegeben, in Gegenwart von Triethylamin und O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) in Dimethylformamid.

7. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen mit NR2B-selektiver NMDA-Rezeptor-antagonistischer Wirkung, gekennzeichnet durch Mischen eines 4-Benzyliden-piperidin-Derivats der Formel (I), worin die Bedeutungen von X, Y und Z so sind wie in Anspruch 1 angegeben, oder optischen Antipoden oder Racematen oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon als aktive Bestandteile, sowie Hilfsmaterialien, die in der Praxis üblicherweise verwendet werden, wie beispielsweise Träger, Hilfsstoffe, Verdünnungsmittel, Stabilisatoren, befeuchtende oder emulgierende Mittel, den pH und den osmotischen Druck beeinflussende, geschmackstragende oder aromatisierende sowie formulierungsfördernde oder formulierungsbildende Additive.

8. Verwendung eines 4-Benzyliden-piperidin-Derivats der Formel (I), worin die Bedeutungen von X, Y und Z so sind wie in Anspruch 1 angegeben, oder optischen Antipoden oder Racematen oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und Linderung der Symptome der folgenden Krankheiten in Säugern, einschließlich Menschen: traumatische Verletzung des Gehirns oder Rückenmarks, neuronale Verletzung in Verbindung mit dem Human-Immundefizienz-Virus (HIV), amyotrophe Lateralsklerose, Toleranz und/oder Abhängigkeit bei opioider Schmerzbehandlung, Entzugssyndrome bei z. B. Alkohol, Opioiden oder Kokain, ischämische ZNS-Störungen, chronische neurodegenerative Störungen wie beispielsweise Alzheimersche Krankheit, Parkinsonsche Krankheit, Huntingtonsche Krankheit, Schmerz und chronische Schmerzzustände wie beispielsweise neuropathischer Schmerz oder Schmerz in Verbindung mit Krebs, Epilepsie, Angstzustände, Depression, Migräne, Psychose, Muskelpasmus, Demenz aufgrund unterschiedlicher Ursachen, Hypoglykämie, degenerative Störungen der Netzhaut, Glaukom, Asthma, Tinnitus, durch Aminoglycosid-Antibiotika hervorgerufener Verlust des Gehörs.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen