

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Carrera 7 No. 74-64 Oficina 506
Teléfono 313 24 08 - 313 24 10 - 313 24 23 - 313 17 59
Fax: (571) 313 16 - 47 - (571) 313 23 67

Email: rubiolaw@cablc.net.co

Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85083430 00000002

Folios: 67

Fecha (MM): 2005-03-08 11:43:53

Trámite : 011 PET-PATENT 379 FASE INCI 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No.: 05-003.430
Diseño Industrial: "COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-
METIL-CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE
SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA, DOLOR E
INCONTINENCIA"
Titular: GRÜNENTHAL GmbH

DESTINO: 444

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado Titulado con Tarjeta Profesional No. 50.007 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de APODERADO de la Sociedad GRÜNENTHAL GmbH; domiciliada en Aachen, Alemania; encontrándome dentro del término legal, para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No. 12036 de 04 de febrero de 2.005, me permito anexar:

- 1.- Fotocopia auténtica del documento de Poder y Certificado Notarial que acredita la existencia y representación legal de mi representada la sociedad GRÜNENTHAL GmbH; el cual se encuentra debidamente legalizado por el sistema de Apostille, traducido oficialmente del idioma Alemán al Español y reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.
- 2.- Originales de los Documentos de Cesión otorgados por los Inventores, debidamente suscritos, notariados y legalizados por el sistema de Apostille; con traducción oficial al Español, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Colombia; por medio de los cuales se ceden todos los derechos poseídos sobre la presente invención, a favor de mi representada la Sociedad GRÜNENTHAL GmbH.

Adicionalmente, con el propósito de complementar la solicitud en referencia, me permito allegar al expediente:

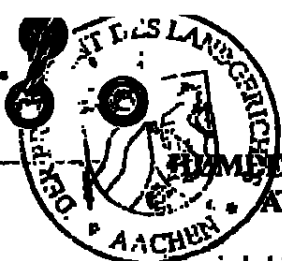
- 1.- Copia del reporte de Examen Preliminar Internacional, junto con hojas suplementarias traducidas a los idiomas: Inglés y Español.
- 2.- Copia del informe de Búsqueda Internacional con los documentos en el citados.

Teniendo en cuenta lo anterior, cumplidos los requerimientos de orden legal, solicito respetuosamente a su despacho continuar con el trámite de rigor.

Del Señor Superintendente,


HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17.192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura.
COD. 4134

05/1249-026/pi
cpm.-



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, trasposos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

**NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.**

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, nombres y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.
For patents, designs, trademarks, emblems, commercial marks. License health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such or substitutions.

Given and signed this 28th August 2000

in Aachen

Signature: 
Patricia Ruiz Lombana
Notario 29
Pa. Dr. Heilfeldt
(Municipal Secretary of Patent Deptm.)

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy ~~2~~ de Ago. de 2008
compareció(eron) personalmente

Dr. Piques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grumenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH
es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada sociedad/compañía.

Dr. Paques Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior está probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this 28th day of August, 1981, before me, a Notary Public of Aachen, Germany, personally appeared to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has/hasn't legal capacity to execute it.

Leichen, den 28. August, 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this 28 day of August, 2002,
personally appeared

Dr. Paques, Dr. Helfeldt.

whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the corporation/company named

Grünenthal GmbH.

I Certify:

a) That
Grunenthal GmbH.

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of
Germany.

b) That the domicile of said corporation/company is Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany.

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are compromised within the object set forth in the charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).
Dr. Poques, Dr. Hellfeldt.

is authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly approved through the following documents and duly signed and having seen them. State

This day of

Heffeldt.

the present [redacted]
oned was dis[redacted]
uments and [redacted]
te

DILIGENCIA DE VERIFICACION
LA NORMA VERIFICACION DE LOS DOCUMENTOS DE IDENTIDAD
EMISOS POR LA D.C.
EX-100

FEB 2005
PATRICIA TELLEZ LOMBARDI
Notario



47
45

Urkundenrolle Nummer 1329 für 2002

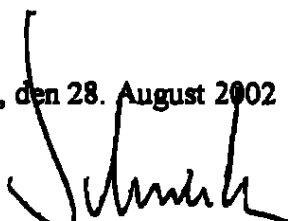
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

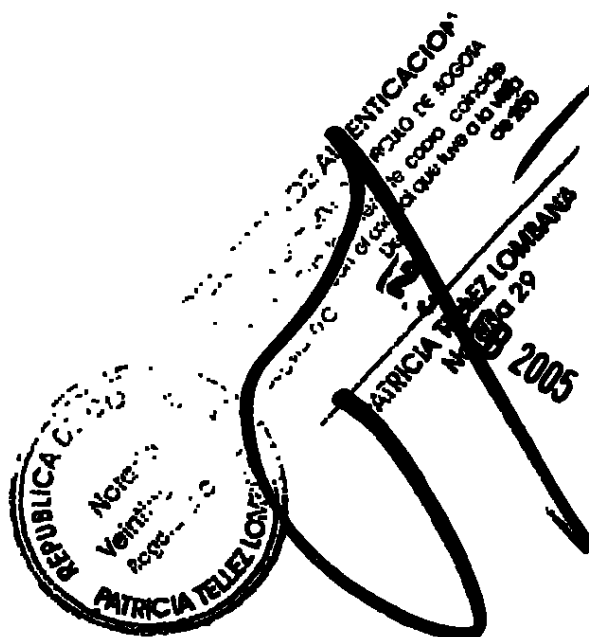
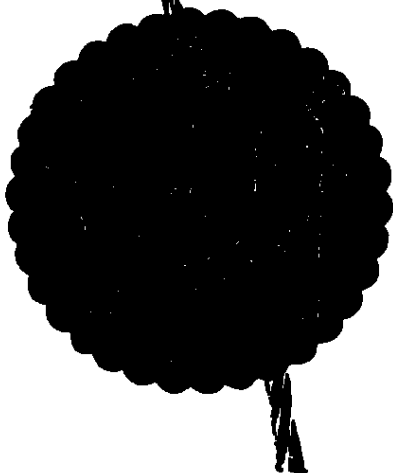
1. Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschrieben von Schneider

3 in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4 sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars

Bestätigt

30 Aug 02]

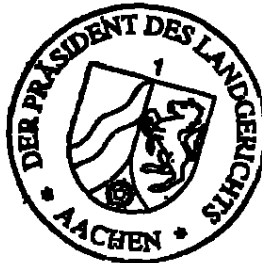
5 in Aachen am

7 durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

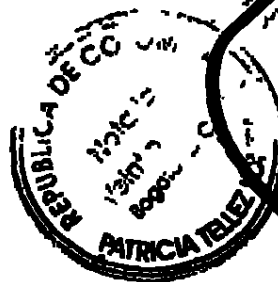
8 unter Nr 91a E - 8.860 - 8.861

9 Stempel

10. Unterschrift



(Gerbe)
COPIA DE LOCALES
COPIA DE LOCALES
COPIA DE LOCALES
COPIA DE LOCALES
COPIA DE LOCALES



PATRICIA TEJER
12 de Agosto de 2002

Traducción oficial del idioma alemán no.: 210-62

Registro de documentos no. 1321 para 2002

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores puestas ante mí por

1. el señor Dr. Eric-Paul Pâques, nacido el 16 de junio de 1954
domiciliado en Ronheider Weg 15 en 52076 Aachen
2. el señor Dr. Klaus-Dieter Helffeldt, nacido el 31 de julio de 1951
domiciliado en Kesselstraße 35 en 52076 Aachen

a quienes conozco personalmente, aquí actuando para la Grünenthal GmbH en
Aachen inscrita en el registro comercial de Aachen bajo HR B 3564.

Aachen, el 28 de agosto de 2002

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Schneider en Aachen.

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

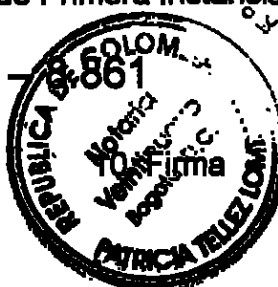
1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por Schneider
3. en su calidad de notario en Aachen
4. está provisto con el sello del notario

Confirmado

5. en Aachen
6. el 30 de agosto de 2002
7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia de Aachen
8. bajo el no. 91 a E - 8.860 - 8.861
9. Sello:



5.17351
Firma Aparente en el
Documento Desempeña
Las Firmas Indica

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

DIFERENCIA DE AUTENTICACION
El presente documento es la copia de un documento original que se encuentra en el archivo de la oficina de la notaría de Aachen.

2002 OCT 30 A 8:33

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Patricia Telez-Lom
Notaria
República de Colombia

Háy un sello redondo del Presidente (firmado) Gerber
del Juzgado de Primera Instancia de
Aachen

Es traducción fiel y completa del original

Dorothee Grote

Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial

Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994



DILIGENCIA DE AUTENTICACION
LA NOTARIA VERIFICÓ EL ORIGINAL DEL DOCUMENTO QUE
PRESENTA COMO COPIA FIEL Y COMPLETA DEL ORIGINAL
DE LA NOTARIA D.C.

PATRICIA TELEZ LOMBANA
Notario 20
2005



GRA 3098-CO

5x 8
49

ASSIGNMENT

The undersigned

see enclosure

Domiciled in

see enclosure

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen zur Therapie von depressiven Symptomatiken (Priority: DE 102 33 074.4 of 19 July 2002)

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

Grünenthal GmbH

Domiciled in

**Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen**

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

CESION

El abajo firmado(s)

VER ANEXO

Domiciliado(s) en

VER ANEXO

Declara bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de **COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLOGIA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA**
Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

GRÜENTHAL GMBH

Domiciliada en

**ZIEGLERSTRASSE 6, 52078
AACHEN, ALEMANIA**

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

52
50

Dr. Oswald ZIMMER
(German citizen)
Talblick 39
52148 Würselen
Federal Republic of Germany

Aachen, 16.12.04, O. Zimmer
(Place, Date, Signature)

Dr. Derek SAUNDERS
(British citizen)
Försterstr. 19
52072 Aachen
Federal Republic of Germany

16 Dec 04 D. Saunders
(Place, Date, Signature)

Dr. Werner ENGLBERGER
(German citizen)
Sonnenweg 1
52223 Stolberg
Federal Republic of Germany

Aachen, 11.01.05 W. Englberger
(Place, Date, Signature)

Dr. Hagen-Heinrich HENNIES
(German Citizen)
Eicherscheid 56
52152 Simmerath
Federal Republic of Germany

Aachen, 16 Dec. 04 H. Hennies
(Place, Date, Signature)

Dr. Elmar Friderichs
(German Citizen)
Zehntweg 24
D-52223 Stolberg
Federal Republic of Germany

Aachen, 16.12.2004 Friderichs
(Place, Date, Signature)

Dr. Ulrich Jahnel
(German Citizen)
Brückerstraße 36 a
D-52379 Langerwehe
Federal Republic of Germany

Aachen, 16.12.2004 Jahnel
(Place, Date, Signature)

Prof. Dr. Wolfgang Straßburger
(German Citizen)
An den Quellen 32
D-52146 Würselen
Federal Republic of Germany

Aachen, 16.12.2004 Straßburger
(Place, Date, Signature)

54-70
52**Urkundenrolle Nummer 1878 für 2004**

Die vorstehenden vor mir gefertigten Unterschriften von

1. **Herrn Dr. Oswald Karl Zimmer,**
geboren am 21. Juli 1953,
wohnhaft Talblick 39 in 52146 Würselen,
von Person bekannt,
2. **Herrn Dr. Derek Saunders,**
geboren am 23. Dezember 1947,
wohnhaft Försterstraße 19 in 52072 Aachen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,
3. **Herrn Dr. Hagen-Heinrich Hennies,**
geboren am 31. Januar 1944,
wohnhaft Eicherscheid 56 in 52152 Simmerath,
von Person bekannt,
4. **Herrn Dr. Elmar Josef Friderichs,**
geboren am 29. September 1941,
wohnhaft Zehntweg 24 in 52223 Stolberg,
von Person bekannt,
5. **Herrn Dr. Ulrich Jahnel,**
geboren am 15. Juli 1963,
wohnhaft Brückerstraße 36a in 52379 Langerwehe,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

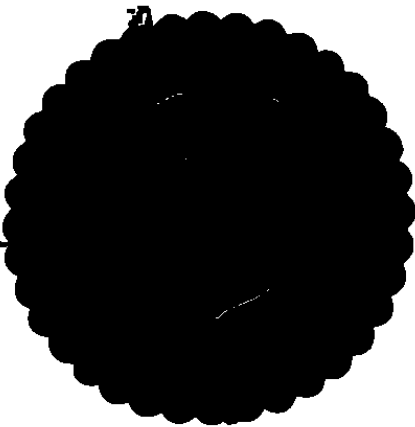
55
53

6. **Herrn Prof. Dr. Wolfgang Werner Alfred Straßburger,**
geboren am 26. September 1948,
An den Quellen 32 in 52146 Würselen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 16. Dezember 2004


Notar



85
54

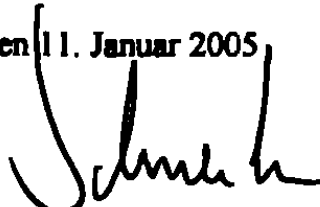
Urkundenrolle Nummer 38 für 2005

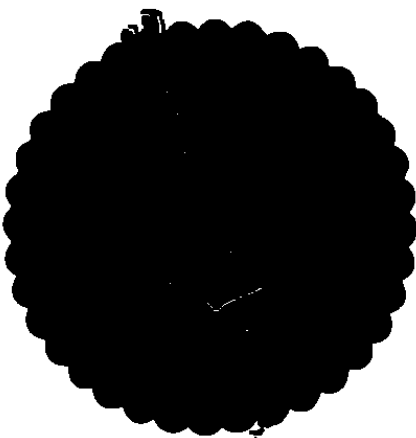
Die vorstehende, vor mir gefertigte Unterschrift von

Herrn Dr. Werner Günter Englberger,
geboren am 2. Februar 1951,
wohnhaft Sonnenweg 1 in 52223 Stolberg,
von Person bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 11. Januar 2005


Notar



57
55

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Notar Schneider

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Notars

Bestätigt

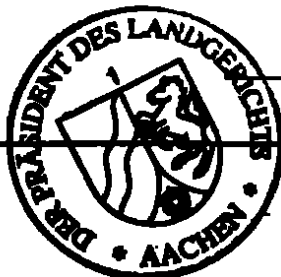
5. In Aachen 6. am 13. Januar 2005

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

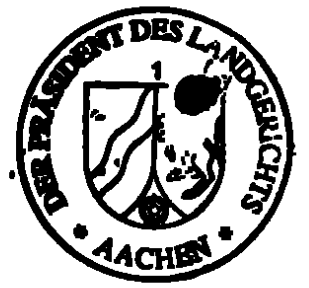
8. unter Nr. 91 aE - 12.618

9. Stempel

10. Unterschrift



Gerber
(Gerber)



10

58
56

Por medio de la presente certifico la autenticidad de las siguientes firmas:

1. Dr. Oswald Karl Zimmer, nacido el 21 de julio de 1953,
con domicilio en Talblick 39, 52146 Würselen
a quien conozco personalmente,
2. Dr. Derek Saunders, nacido el 23 de diciembre de 1947,
con domicilio en Försterstr. 19, 52072 Aachen,
identificado mediante cédula de ciudadanía,
3. Dr. Hagen-Heinrich Hennies, nacido el 31 de enero de 1944,
con domicilio en Eicherscheid 56, 52152 Simmerath,
a quien conozco personalmente,
4. Dr. Elmar Josef Friderichs, nacido el 29 de septiembre de 1941,
con domicilio en Zehntweg 24, 52223 Stolberg,
a quien conozco personalmente,
5. Dr. Ulrich Jahnel, nacido el 15 de julio de 1963,
con domicilio en Brückerstr. 36a, 52379 Langerwehe,
identificado mediante cédula de ciudadanía,
6. Prof. Dr. Wolfgang Werner Alfred Strassburger,
nacido el 26 de septiembre de 1948,
con domicilio en An den Quellen 32, 52146 Würselen,
identificado mediante cédula de ciudadanía.

Aachen, 16 de diciembre de 2004

El notario público (firmado)

AS/36

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2458 Minjusticia

**Sello en relieve del notario público Johannes Schneider
en Aachen.**

Registro documental No. 38 / 2005

**Por medio de la presente certifico la autenticidad de la firma
anterior del señor**

**Dr. Werner Günter Englberger,
nacido el 2 de febrero de 1951,
con domicilio en Sonnenweg 1, 52223 Stolberg,
a quien conozco personalmente.**

Aachen, 11 de enero de 2005

El notario público (firmado)

**Hay un sello en relieve del notario público Johannes Schneider
en Aachen ***



**ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia**

59
57

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: el señor Schneider

3. Actuando en calidad de: notario público en Aachen

4. Lleva el sello / estampilla de: del mismo notario. publico

Certificado:

5. en: Aachen

6. el: 13 de enero de 2005

7. por: el Presidente del Tribunal Regional de Aachen

8. bajo el N°. 91aE - 12.618

9. Sello:

El Presidente del Tribunal
Regional de Aachen

10. Firma:

Gerber



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2498 Minjusticia

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA
NOTARIO PUBLICO
AACHEN
13.01.2005
12.618
91aE

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

W 091570
W 272 KR

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 22 A 0:43
llcs

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

N:
20484

COLOMBIA
GRA 3098-CO
6084
58

ASSIGNMENT

CESION

The undersigned

El abajo firmado(s)

Dr. Helmut Buschmann
(German citizen)

Dr. Helmut Buschmann

Domiciled in

Domiciliado(s) en

Carrer Est, 24
08950 Esplugues de Llobregat
Spanien

Carrer Est, 24
08950 esplugues de Llobregat, Espana

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

Declara bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de **COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLOGI DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA**

Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen zur Therapie von depressiven Symptomatiken (Priority: DE 102 33 074.4 of 19 July 2002)

Declara así mismo que, cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

GRÜNENTHAL GmbH

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

Domiciliada en
Zieglerstrasse 6, 52078
AACHEN , ALEMANIA

Grünenthal GmbH

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

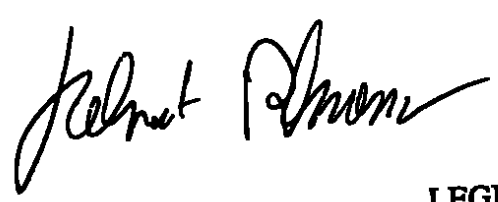
Domiciled in

COLOMBIA

Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA



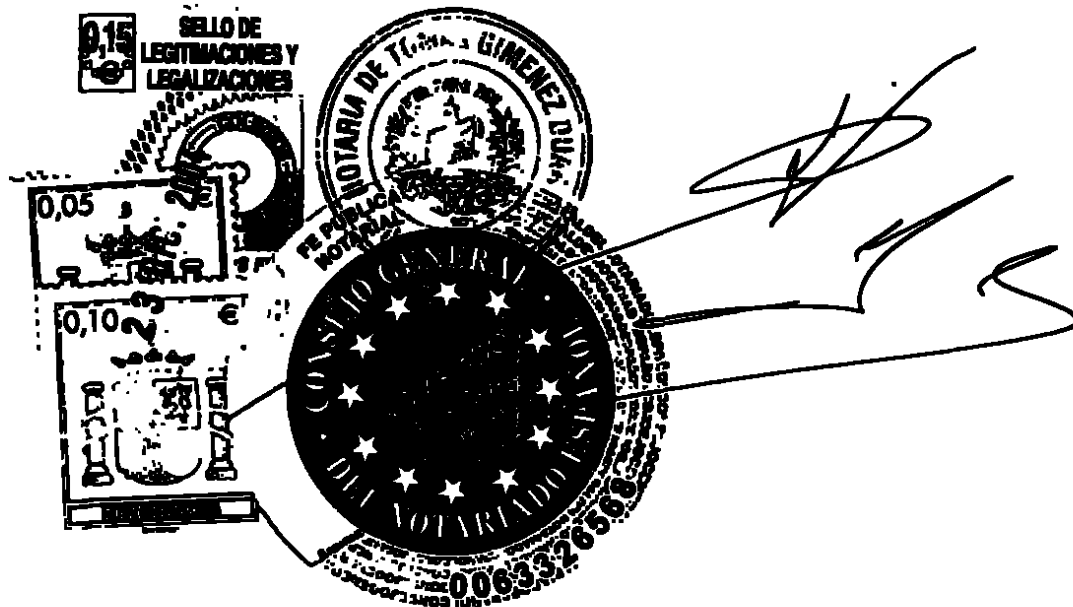
LEGITI-

-MACIÓN.-

YO, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, NOTARIO DEL IL.LUSTRE COL·LEGI
DE NOTARIS DE CATALUNYA, Y POR OPOSICIÓN NOTARIO DE
BARCELONA, _____

DOY FE: De que considero legítima la firma que antecede de Don
HELMUT BUSCHMANN . La presente legitimación se efectúa a los solos
fines de surtir efecto en Colombia y causa el asiento número 117 del libro
indicador número 8. _____

En Barcelona, a 23 de diciembre de 2004. _____





10/2004



5Y0072934

59

APOSTILLE (o legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978, de 2 de octubre)

1. Pais ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Tomás Giménez Duart-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--
de D. Helmut Buschmann, puesta al pie de un documento de--
cesión, libro indicador n°. 117, de fecha 23 de diciembre--
de 2004.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

6. El 27 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLO FONT, Vicedecano.

8. Con el N° : -55492-

9. Sello/timbre:

10. Firma:

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



A1741837

FE PÚBLICA
NOTARIAL

Juan Manuel Perelló Font
Vicedecano

N.
20484

COLOMBIA

GRA 3098-CO

60

ASSIGNMENT

The undersigned

Dr. Jörg Holenz
(German citizen)

Domiciled in

Calle Olerdola, 31, Escalera A-2, 3º, 2a
08800 Vilanova i la Geltru Spanien

State(s) under oath to be sole and true
inventor(s) of

Verwendung von 1-Phenyl-3-
dimethylamino-
propanverbindungen zur
Therapie von depressiven
Symptomatiken (Priority:
DE 102 33 074.4 of 19 July
2002)

State as well, that assign, without
reservations or limitations, in favor of

Grünenthal GmbH

Domiciled in

Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen

All rights inherent to said invention
and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply,
in its name, for the corresponding
patent in the Republic of

COLOMBIA



LEGITI-

CESION

El abajo firmado(s)

Dr. JORG HOLENZ

Domiciliado(s) en

Calle Olerdola, 31, Escalera A-2, 3º, 2a
08800 Vilanova i la Geltru, ESPANA

Declara bajo juramento ser
único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-
CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE SINTOMATO-
LOGIA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA

Declara así mismo que cede y
transfiere, sin limitación, a favor de la
sociedad

GRÜNENTHAL GmbH

Domiciliada en

Zieglerstrasse 6, 52078, Aachen,
Alemania

Todos los derechos inherentes a dicha
invención y que la citada sociedad
queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en
la República de

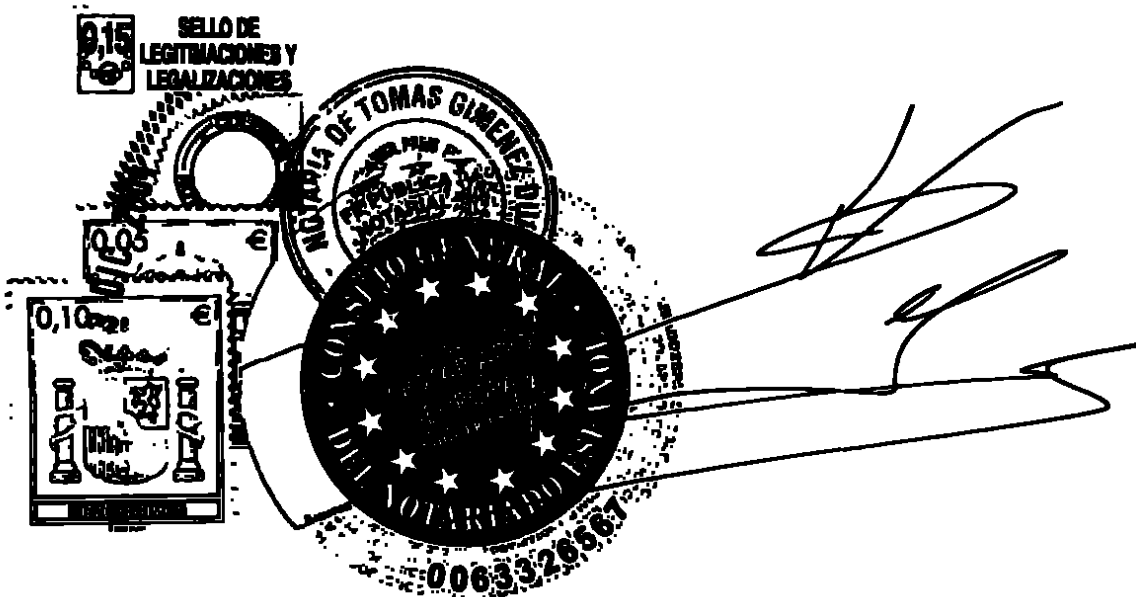
COLOMBIA

-MACIÓN.-

YO, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, NOTARIO DEL IL.LUSTRE COL.LEGI
DE NOTARIS DE CATALUNYA, Y POR OPOSICIÓN NOTARIO DE
BARCELONA, _____

DOY FE: De que considero legítima la firma que antecede de Don
JÓRG HOLENZ . La presente legitimación se efectúa a los solos fines de
surtir efecto en Colombia y causa el asiento número 119 del libro indicador
número 8. _____

En Barcelona, a 23 de diciembre de 2004. _____





10/2004



5Y0072935

61

APOSTILLE (o legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978, de 2 de octubre)

1. Pais ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Tomás Giménez Duart-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--

de D. Jörg Holenz, puesta al pie de un documento de cesión
libro indicador n°. 119, de fecha 23 de diciembre de 2004.-

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

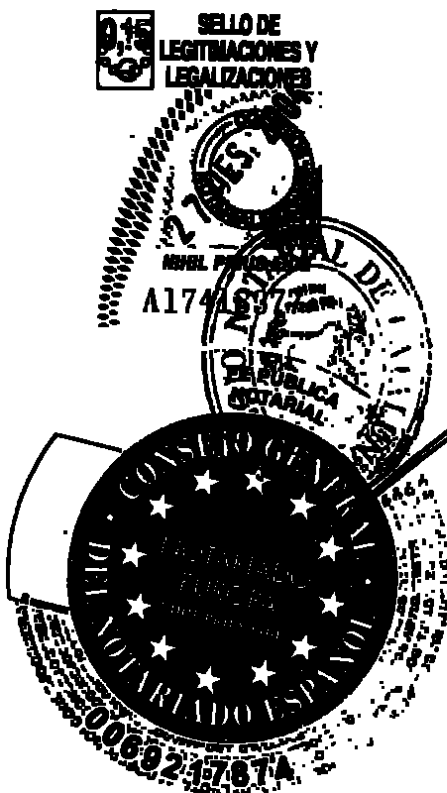
6. El 27 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLO FONT, Vicedecano.

8. Con el N° : -55491-

9. Sello/timbre:

10. Firma:

Juan Manuel Perelló Font
Vicedecano

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

70
64
62

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3098-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07720	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19.07.2002
Internationale Patentreklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/135		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 02.11.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Winger, R Tel. +49 89 2399-6129 

63

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07720

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-25 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-7 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die Internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ In der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der Internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

64

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07720

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-7

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1-2

Nein: Ansprüche 3-7

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche 1-7

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente des Internationalen Recherchenberichts und die darin zitierten Passagen verwiesen:
 - D1: ROJAS-CORRALES M O ET AL: "TRAMADOL INDUCES ANTIDEPRESSANT-TYPE EFFECTS IN MICE" LIFE SCIENCES, 63(12), 1998, Seiten 175-180
 - D2: SPENCER C: "THE EFFICACY OF INTRAMUSCULAR TRAMADOL AS A RAPID-ONSET ANTIDEPRESSANT" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, 34(6), 2000, Seite 1032
 - D3: RUDAZ S ET AL: "Simultaneous stereoselective analysis by capillary electrophoresis of tramadol enantiomers and their main phase I metabolites in urine" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 846(1-2), 1999, Seiten 227-237
 - D4: DE 195 25 137 A in der Anmeldung erwähnt
 - D5: FLICK K ET AL: "[Studies on chemical structure and analgetic activity of phenyl substituted aminomethylcyclohexanols (author's transl)]" ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG. 1978, Bd. 28, Nr. 1a, 1978, Seiten 107-113
 - D6: DE 100 59 411 A
- 1.1 Dokument D1 offenbart die antidepressivartige Wirkung von Tramadol.
- 1.2 Dokument D2 offenbart die Wirksamkeit von Tramadol zur Behandlung von Depressionen. Die Inhibierung von Serotonin- und Noradrenalin-Uptake wird beschrieben.
- 1.3 Dokument D3 offenbart die Phase-I-Metabolite von Tramadol (O- und N-Des-methylformen). Bisher wurde nur die Aktivität eines Metaboliten gezeigt.
- 1.4 Dokument D4 offenbart Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als Schmerzmittel.
- 1.5 Dokument D5 offenbart die analgetische Wirkung von Methoxyphenylcyclohexyl-methyldimethylamin und verwandten Verbindungen.
- 1.6 Dokument D6 offenbart die Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen (insbesondere von 3-(2-Dimethylaminomethylcyclohexyl)-

phenol) zur Behandlung von vermehrten Hamdrang bzw. Haminkontinenz.

2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT):

Da keines der Dokument die genannten Verbindungen bzw. deren Verwendung offenbart, scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-7 neu zu sein.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

3.1 Anspruch 1 bezieht sich auf die Verwendung von 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol und deren Metaboliten zur Behandlung von Depressionen. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit zu Tramadol und dessem bekannten antidepressiven Effekt (D1 und D2) scheint der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 erfinderisch zu sein, da der O-Desmethylnmetabolit von Tramadol keine nennenswerte NA/5-HT-Uptakehemmung aufweist.

3.2 Die Ansprüche 3, 5 und 7 beziehen sich auf die Metaboliten von 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol und deren Verwendung zur Behandlung von Schmerz und Haminkontinenz. Die Dokumente D4-D6 offenbaren die analgetische Wirkung bzw. die Verwendung zur Behandlung von Haminkontinenz von 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol. Ausgehend von der Kenntnis der Metaboliten des strukturell ähnlichen Tramadols (Dokument D3) scheint die Auswahl spezieller Metaboliten ohne einen damit verbundenen unerwarteten Effekt nicht erfinderisch zu sein.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT -
SUPPLEMENTARY SHEET**

International application no. PCT/EP 03/07720

67

Re: Item V

1. Reference is made to the following documents of the International Search Report and the passages cited therein:

- D1: ROJAS-CORRALES M O ET AL: "TRAMADOL INDUCES ANTIDEPRESSANT-TYPE EFFECTS IN MICE" LIFE SCIENCES, 63(12), 1998, pages 175-180
- D2: SPENCER C: "THE EFFICACY OF INTRAMUSCULAR TRAMADOL AS A RAPID-ONSET ANTIDEPRESSANT" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, 34(6), 2000, page 1032
- D3: RUDAZ S ET AL: "Simultaneous stereoselective analysis by capillary electrophoresis of tramadol enantiomers and their main phase I metabolites in urine" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 846(1-2), 1999, pages 227-237
- D4: DE 195 25 137 A mentioned in the Application
- D5: FLICK K ET AL: "[Studies on chemical structure and analgetic activity of phenyl substituted aminomethylcyclohexanoles (author's transl)]" ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG. 1978, vol. 28, no. 1a, 1978, pages 107-113
- D6: DE 100 59 411 A

- 1.1 Document D1 discloses the antidepressant-type action of tramadol.
- 1.2 Document D2 discloses the efficacy of tramadol for treatment of depressions. The inhibition of the uptake of serotonin and noradrenaline is described.
- 1.3 Document D3 discloses the phase I metabolites of tramadol (O- and N-demethyl forms). Only the activity of one metabolite has hitherto been demonstrated.
- 1.4 Document D4 discloses dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds as painkillers.

1.5 Document D5 discloses the analgesic action of methoxyphenylcyclohexylmethyl-dimethylamine and related compounds.

1.6 Document D6 discloses the use of 6-dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexane compounds (in particular 3-(2-dimethylaminomethylcyclohexyl)-phenol) for treatment of an increased urge to urinate or urinary incontinence.

2. Novelty (Article 33(2) PCT):

Since none of the documents discloses the compounds mentioned or their use, the subject matter of claims 1-7 appears to be novel.

3. Inventive step (Article 33(3) PCT):

3.1 Claim 1 relates to the use of 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol and metabolites thereof for treatment of depressions. In spite of the structural similarity to tramadol and the known antidepressant effect thereof (D1 and D2), the subject matter of claims 1 and 2 appears to be inventive since the O-demethyl metabolite of tramadol shows no noticeable inhibition of NA/5-HT uptake.

3.2 Claims 3, 5 and 7 relate to the metabolites of 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol and their use for treatment of pain and urinary incontinence. Documents D4-D6 disclose the analgesic action and the use for treatment of urinary incontinence of 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol. On the basis of the knowledge of the metabolites of the structurally similar tramadol (Document D3), the choice of specific metabolites without an unexpected effect associated therewith does not appear to be inventive.

REF: Artículo V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos del Informe de Búsqueda Internacional y los pasajes citados en el mismo:

- D1: ROJAS -CORRALES MO ET AL: "TRAMADOL INDUCE EFECTOS DE TIPO ANTIDEPRESIVOS EN LOS RATONES". CIENCIAS DE LA VIDA, 63(12) 1998, páginas 175-180
- D2: SPENCER C: "LA EFICACIA DEL TRAMADOR INTRAMUSCULAR COMO UN ANTIDEPRESIVO DE ACCIÓN RAPIDA" REVISTA AUSTRALIANA Y DE NUEVA ZELANDA DE PSIQUIATRIA, 34 (6) 2000, página 1032.
- D3: RUDAZ S. ET AL: el análisis estéreo selectivo simultáneo por la electroforesis capilar de los enantiómeros del tramadol y sus metabolitos principales de la fase I en la orina". REVISTA DE CROMATOGRAFIA A., 846 (1-2), 1999, páginas 227-237.
- D4: DE 195 25 137 A mencionado en la Solicitud.
- D5: FLICK K ET AL: "(Estudios en la estructura química y la actividad analgésica de fenil sustituido por aminometilciclohexanoles (traducción del autor)". ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, 1978 vol. 28. No. 1 a, 1978, páginas 107-113
- D6: DE 100 59 411 A

- 1.1 El documento D1 revela la acción de tipo antidepresivo de tramadol.
- 1.2 El documento D2 revela la eficacia del tramadol para el tratamiento de depresiones. La inhibición de la captación de la serotonina y noradrenalina se describe.
- 1.3 El documento D3 revela los metabolitos de la fase 1 del tramadol (formas O- y N-demetil). Unicamente la actividad de un metabolito se ha demostrado hasta la fecha.

Sergio Eleuterio Latorre Mondona
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

- 28
72
70
- 1.4 El documento D4 revela compuestos de dimetilaminometil -1-fenil ciclohexano como calmantes.
 - 1.5 El Documento D5 revela la acción analgésica de los compuestos metoxifenilciclohexilmetilo- dimetilamina y relacionados.
 - 1.6 El documento D6 revela el uso de compuestos 6-dimetilaminometil -1-fenilciclohexano (en particular 3-(2-dimetilaminometilciclohexil)- fenol) para el tratamiento de una urgencia incrementada para orinar o incontinencia urinaria.

2. Novedad (Artículo 33(2) PCT):

Puesto que ninguno de los documentos revela los compuestos mencionados o su uso, el tema de las reivindicaciones 1-7 parece ser original.

3. Paso Inventivo (Artículo 33(3) PCT):

- 3.1 La reivindicación 1 se relaciona con el uso de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol y los metabolitos del mismo para el tratamiento de depresiones. A pesar de la semejanza estructural para el tramadol y el conocido efecto antidepresivo del mismo (D1 y D2), el tema de las reivindicaciones 1 y 2 parece ser inventivo puesto que el metabolito O-demetil de tramadol no muestra ninguna inhibición perceptible de la captación del NA/5-HT.
- 3.2 Las reivindicaciones 3, 5 y 7 se relacionan a los metabolitos del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol y su uso para el tratamiento del dolor y la incontinencia urinaria. Los Documentos D4-D6 revelan la acción analgésica y el uso para el tratamiento de la incontinencia urinaria del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol. Con base en el conocimiento de los metabolitos del tramadol similar estructuralmente (Documento D3), la selección de metabolitos específicos sin un efecto inesperado asociado con el mismo no parece ser inventivo.

Sergio Eleuterio Latorre-Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3098-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/ 07720	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/07/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/07/2002
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**1-PHENYL-2-DIMETHYLAMINOMETHYLCYCLOHEXANVERBINDUNGEN ZUR THERAPIE VON
DEPRESSIVEN SYMPTOMATIKEN, SCHMERZ UND INKONTINENZ**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. /

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/135 C07C215/46 A61P25/04 A61P25/24

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ROJAS-CORRALES M O ET AL: "TRAMADOL INDUCES ANTIDEPRESSANT-TYPE EFFECTS IN MICE" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 63, Nr. 12, 1998, Seiten 175-180, XP000910402 ISSN: 0024-3205 Zusammenfassung	1,2
Y	SPENCER C: "THE EFFICACY OF INTRAMUSCULAR TRAMADOL AS A RAPID-ONSET ANTIDEPRESSANT" AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY, MELBOURNE, AU, Bd. 34, Nr. 6, Dezember 2000 (2000-12), Seite 1032, XP001097637 ISSN: 0004-8674 das ganze Dokument	1,2

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Winger, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	RUDAZ S ET AL: "Simultaneous stereoselective analysis by capillary electrophoresis of tramadol enantiomers and their main phase I metabolites in urine" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER SCIENCE, NL, Bd. 846, Nr. 1-2, 18. Juni 1999 (1999-06-18), Seiten 227-237, XP004170405 ISSN: 0021-9673 Seite 228, Spalte 2, Absatz 2; Abbildung 1	3-7
Y	DE 195 25 137 A (GRUENENTHAL GMBH) 16. Januar 1997 (1997-01-16) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 7-10; Tabelle 1	3-6
Y	FLICK K ET AL: "'Studies on chemical structure and analgetic activity of phenyl substituted aminomethylcyclohexanols (author's trans!)" ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG. 1978, Bd. 28, Nr. 1a, 1978, Seiten 107-113, XP0000608150 ISSN: 0004-4172 Tabelle 4	3-6
Y	DE 100 59 411 A (GRUENENTHAL GMBH) 13. Juni 2002 (2002-06-13) Ansprüche; Beispiel 1	7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07720

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19525137	A	16-01-1997	DE	19525137 A1	16-01-1997
			AT	183495 T	15-09-1999
			AU	703890 B2	01-04-1999
			AU	5945396 A	23-01-1997
			CA	2180816 A1	12-01-1997
			CN	1146987 A , B	09-04-1997
			DE	59602775 D1	23-09-1999
			DK	753506 T3	20-03-2000
			EP	0753506 A1	15-01-1997
			ES	2138271 T3	01-01-2000
			GR	3031304 T3	31-12-1999
			HK	1010364 A1	14-04-2000
			HU	9601884 A2	29-12-1997
			IL	118825 A	16-07-2000
			JP	9031033 A	04-02-1997
			PL	315192 A1	20-01-1997
			RU	2178409 C2	20-01-2002
			SI	753506 T1	31-10-1999
			US	RE37355 E1	04-09-2001
			US	5733936 A	31-03-1998
			ZA	9605866 A	29-01-1997
DE 10059411	A	13-06-2002	DE	10059411 A1	13-06-2002
			AU	3320902 A	11-06-2002
			CA	2430279 A1	06-06-2002
			CZ	20031507 A3	15-10-2003
			WO	0243712 A2	06-06-2002
			EP	1337246 A2	27-08-2003
			NO	20032407 A	27-05-2003

Ans: W0 ANCL/SILWA 27/05/04 f.

304
77
75

XP-000910402



D. 1838
p. 175-180 = 6

PII S0024-3203(98)00349-5

Life Sciences, Vol. 63, No. 12, pp. 175-180, 1998
Copyright © 1998 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0024-3203/98 \$19.00 + .00

PHARMACOLOGY LETTERS
Accelerated Communication

TRAMADOL INDUCES ANTIDEPRESSANT-TYPE EFFECTS IN MICE

M.O. Rojas-Corrales^a, J. Gibert-Rabola and J.A. Micó

Department of Neuroscience, Neuropsychopharmacology Unit, Faculty of Medicine, University of Cádiz. Plz. Fragola S/N 11003 Cádiz, Spain.

(Submitted January 26, 1998; accepted April 17, 1998;
received in final form July 1, 1998)

Abstract. Tramadol is a clinically-effective, centrally-acting analgesic. This drug is a racemic mixture of two enantiomers, each one displaying different mechanisms: (+)tramadol displays opioid agonist properties and inhibits serotonin reuptake while (-)tramadol inhibit preferentially noradrenaline reuptake. The action of tramadol on the monoaminergic reuptake is similar to that of antidepressant drugs. Therefore, we have examined the effects of (±)tramadol, (+)tramadol and (-)tramadol in a test predictive of antidepressant activity, the forced swimming test in mice. Both (±)tramadol and its (-) enantiomer displayed a dose-dependent reduction on immobility; while the effect induced by the (+)enantiomer was not significant. Inhibition of noradrenaline synthesis, but not of serotonin synthesis, was capable of blocking the effect of (±)tramadol. The alpha-adrenoceptor antagonist phentolamine, as well as the alpha₂-adrenergic antagonist yohimbine, and the beta-adrenoceptor blocker propranolol, countered the immobility-reducing action of (±)tramadol. Moreover, neither the serotonergic blocker methysergide nor the opioid antagonist naloxone antagonized the effect of (±)tramadol. Our results show that (±)tramadol and (-)tramadol have antidepressant-like effect in mice, probably mediated by the noradrenergic system rather than the serotonergic or opioidergic ones. © 1998 Elsevier Science Inc.

Key Words: tramadol, antidepressant, serotonin, noradrenaline, opioids

Introduction

Tramadol hydrochloride, (1*R*,2*R*,5*S*)-2-((dimethyl-amino)methyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol HCl, is a synthetic centrally-acting analgesic used mainly for the treatment of moderate or severe pain (1). Clinical experience with tramadol indicates that it produces different effects compared with traditional, centrally-acting analgesics (1, 18).

Tramadol has a relatively weak opioid receptor affinity, with a K_i in the micromolar range (2). This compound is also able to inhibit the reuptake of monoamines (3), a mechanism similar to that of antidepressant drugs. However, this drug is a racemic mixture of two enantiomers, each one displaying different affinities for various types of receptors. The (+)tramadol enantiomer is a selective agonist for μ receptors with preferentially inhibits serotonin reuptake and enhances serotonin efflux in the brain, whereas the (-)enantiomer mainly inhibits noradrenaline reuptake (3-4). In addition, the active M1 metabolite of tramadol, produced by *O*-demethylation (M1= *O*-demethyltramadol), shows a higher

Corresponding author: Dr. Juan A. Micó, Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Cádiz. Plz. Fragola S/N, 11003 Cádiz, Spain. Tel: 34.56.228717. *Becaria F.P.I. University of Cádiz.

affinity for opioid receptors than the parent compound; this M1 metabolite shows a weaker action in the inhibition of monoamine reuptake and in facilitating the serotonin efflux (1). Thus, tramadol causes the activation of both systems mainly involved in the inhibition of pain: the opioid and the descending monoaminergic systems.

In addition to its role in pain processes, opioids have been largely implicated in depressive disorders. The high concentration of opioid peptides and receptors in limbic areas involved in the regulation of mood and behavior support this hypothesis (5). Clinically, β -endorphins have been associated with specific clinical symptoms of depression (6). Moreover, it has been suggested that the hypoalgesic and mood-elevating action of antidepressants might be mediated by the opioid system in the central nervous system (CNS) (7). In this respect, some reports demonstrate that antidepressant drugs have an influence on opioid systems (8). In addition, recent studies by our laboratory show that inhibition of the enkephalin-degrading enzymes have antidepressant-like effects (9). Finally, buprenorphine has shown antidepressant properties in clinical studies (10).

Given the implication of both opioid and monoaminergic systems in depressive disorders, and the dual mechanism of action of tramadol, the testing of this drug and its enantiomers in a model of depression in mice, the forced swimming test (11), is considered to be of interest. This test was developed to predict the antidepressant action of drugs, and there is a significant correlation between clinical potency and potency of antidepressants in this test. In addition, we have evaluated the participation of noradrenergic, serotonergic and opioid mechanisms.

Methods

Animals: Albino Swiss male mice (25-30 g) obtained from the Central Animal Service of the University of Cádiz were used. The animals were maintained under standard conditions: 12-h light-dark schedule (light on at 8 h 00 min a.m.) with *ad libitum* food and water and at constant temperature ($21 \pm 1^\circ\text{C}$). Animals were housed in the test room 24 h before starting the experiments. The experimental protocol was approved by the Local Committee for Animal Experimentation of the Faculty of Medicine of the University of Cádiz (Licence number 079604). Experiments were carried out blind between 10 h 00 min and 13 h 00 min, and 10 animals were used per group.

The forced swimming test: The procedure was that described by Porsolt et al. in 1977 (11). Naive mice were dropped individually into glass cylinders (height= 25 cm, diameter= 10 cm) containing water 6 cm deep at $22 \pm 1^\circ\text{C}$, and left there for 6 min. The total duration of immobility during the last 4 min was recorded. Reduction of immobility in this test was considered to indicate antidepressant activity. A mouse was judged to be immobile when it remained floating in the water making only the movements necessary to keep its head above the water.

Drugs and injections: Racemic tramadol hydrochloride, (+)tramadol hydrochloride and (-)tramadol hydrochloride were donated by Grünenthal-Germany, Andúvalo-Spain. Other drugs, imipramine HCl, DL- α -methyl-*p*-tyrosine (AMPT), *p*-chlorophenylalanine methyl ester hydrochloride (PCPA), phenylephrine HCl, yohimbine HCl, DL-propranolol HCl, methylnegide maleate and naloxone HCl were obtained by a commercial source, Sigma. All drugs were dissolved in saline, tramadol and its enantiomers, or their vehicle, were i.p. injected 60 minutes before the test. The inhibitors of the monoaminergic synthesis (AMPT and PCPA) and the noradrenergic, serotonergic and opioid antagonists, were associated with racemic tramadol. Antagonists, or their saline control injection, were i.p. injected 30 min before the test, AMPT (200 mg/Kg), or saline, was given in two i.p. injections, 24 and 2 hours before the swimming test. PCPA, or saline, was i.p. injected twice (300 mg/Kg each dose)

36 and 12 hours before the experiment. Control animals received the saline vehicle only. The injections were given in a volume of 0.1 ml/10g body wt.

Statistics: The results are expressed as percentages of the mean value of control (saline treated) animals. Statistical analysis was performed on the raw data. Differences between groups were analyzed using a Student-Newman-Keuls test following significant main effect of treatments by one-way ANOVA. A *p* value of < 0.05 was considered to be significant.

Results

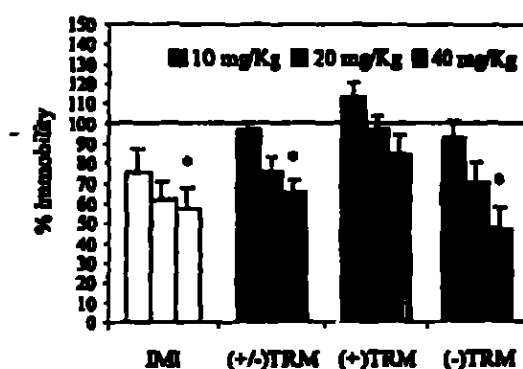


Fig. 1

Dose-effect relationship for imipramine (IMI: 5, 10, 20 mg/Kg, i.p.), tramadol and its enantiomers (TRM= tramadol) in the forced swimming test. * *p* < 0.05 vs Saline.

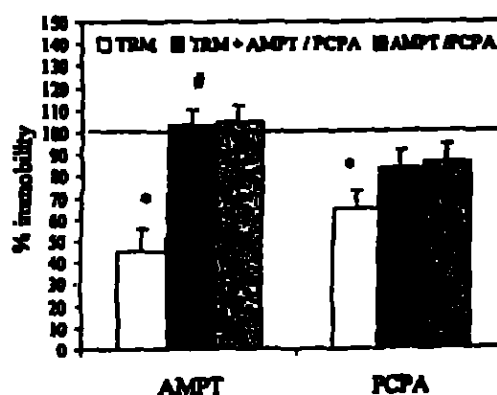


Fig. 2

Effect of pretreatment with AMPT and PCPA on the immobility-reducing action of racemic tramadol (TRM: 40 mg/Kg, i.p.). * *p* < 0.05 vs Saline, # *p* < 0.05 vs TRM.

As shown in Fig. 1, racemic tramadol and (-)-tramadol demonstrated antidepressant-like activity by reducing the immobility time dose-dependently in the forced swimming test ($F_{(2,10)} = 8.3444$, *p* < 0.001 and $F_{(2,10)} = 7.6176$, *p* < 0.001, respectively). This effect was similar to that of imipramine ($F_{(2,10)} = 4.2710$, *p* < 0.05). Although a slight tendency towards inhibition was seen with (+)-tramadol, its effect was not statistically significant ($F_{(2,10)} = 1.8330$, *p* = 0.1586).

The effects of AMPT and PCPA administrations on the immobility-reducing action of racemic tramadol is shown in Fig. 2. The inhibition of noradrenaline synthesis by AMPT (2 x 100 mg/Kg, i.p.) had no effect on immobility time when compared to saline. However, pretreatment with AMPT antagonized the immobility-reducing action of tramadol ($103.12 \pm 7.14\%$ vs $44.96 \pm 10.71\%$, *p* < 0.0001). On the other hand, administration of PCPA (2 x 300 mg/Kg, i.p.) prior to drug treatment did not antagonize the reduction in immobility time produced by tramadol ($83.53 \pm 8.15\%$ vs $64.74 \pm 8.43\%$, *p* > 0.05). PCPA alone caused no significant changes in immobility.

Fig. 3 summarizes the effects on the antidepressant-type action of tramadol produced by the blocking of the noradrenergic, serotonergic and opioid receptors. None of the antagonists induced any significant effect on the immobility. Thus, the variation of

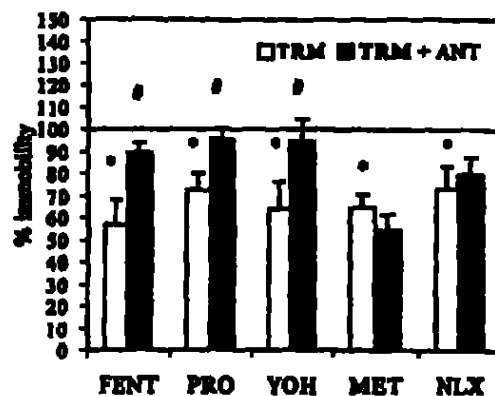


Fig. 3

Counter effects of different antagonists (ANT) on the immobility time reduction, induced by racemic tramadol (TRM: 40 mg/Kg, i.p.). FENT = phentolamine, PRO = propranolol, YOH = yohimbine, MET = methysergide, NLX = naloxone. * $p < 0.05$ vs Saline, # $p < 0.05$ vs TRM.

racemic tramadol ($34.67 \pm 7.09\%$ vs $64.79 \pm 6.26\%$, $p > 0.05$). Neither the opioid antagonist naloxone (2 mg/Kg, i.p.) reverse this effect of racemic tramadol ($80.29 \pm 7.49\%$ vs $73.28 \pm 10.26\%$, $p > 0.05$).

immobility time induced by phentolamine, propranolol, yohimbine, methysergide and naloxone administered alone were, respectively: -10.89% (n.s.), -15.23% (n.s.), $+0.63\%$ (n.s.), -12.16% (n.s.) and $+5.89\%$ (n.s.) versus control group. The reduction in immobility induced by tramadol was reversed both the non-specific alpha antagonist phentolamine ($89.72 \pm 4.41\%$ vs $57.05 \pm 11.36\%$, $p < 0.05$) and by the specific alpha₂ blocking agent yohimbine ($94.93 \pm 9.90\%$ vs $63.96 \pm 12.39\%$, $p < 0.05$). The non-specific beta-adrenergic antagonist propranolol reversed the action of tramadol at 2 mg/Kg ($95.64 \pm 4.94\%$ vs $72.96 \pm 7.15\%$, $p < 0.05$).

In relation to the serotonergic system, blocking of 5-HT receptors by methysergide (2 mg/Kg, i.p.) did not significantly modify the effect of

Discussion

In this study, the antidepressant-like effect of tramadol and its enantiomers was investigated in the forced swimming test (11), an animal model predictive of antidepressant activity.

In our experimental conditions, only the racemic and the (-) enantiomer of tramadol showed a clear inhibition of immobility latencies (antidepressant-type effect). This effect was similar to that obtained with the tricyclic antidepressant imipramine. The (+) enantiomer of tramadol, which preferentially inhibits serotonin reuptake, was ineffective in this test, although a tendency towards inhibition was seen at high doses.

In accordance with these results, AMPT (inhibitor of noradrenaline synthesis, 12), phentolamine (non-specific alpha-adrenergic receptor antagonist), yohimbine (alpha₂-adrenergic receptor antagonist) and propranolol (non-specific beta-adrenergic receptor antagonist) were all capable of reducing the effect of (±) tramadol, while PCPA (inhibitor of serotonin synthesis, 13) and methysergide (non-specific 5HT-receptor antagonist) were not. This indicated that the noradrenergic mechanisms were those responsible for the antidepressant-like effect observed with the racemic form of tramadol. However, in the forced swimming test, the role of serotonin seems minimal, since serotonergic drugs showed no effect in this test (14). In fact, clomipramine which preferentially inhibits the serotonin reuptake, similar to the (+) tramadol enantiomer, has been suggested to show an effect in the forced swimming test in mice, but rather through involvement of desmethylclomipramine, which preferentially acts on noradrenergic neurons (15). Conversely, in rats in which clomipramine is poorly metabolized (16), it is inactive in the forced swimming test (17). In view of this, the implication of serotonin needs to be explored in other

depression tests, in order to reach precise conclusions. Nevertheless, the analgesic effect of tramadol seems to be clearly related to serotonin and noradrenaline in several pain tests (2).

Examination of the neurochemical profile of tramadol reveals that it binds to opioid receptors in the same concentration range in which it inhibits the uptake of noradrenaline and serotonin. Naloxone partially inhibits the analgesic effect of tramadol in animals (2), although in humans, a clear antagonism has been reported (18). Similarly, in our experiments using the swimming test paradigm, the antidepressant-like effect of tramadol was not antagonized by the opiate antagonist. These results, at first, rule out an opioid component. However, taken into account that similar doses of naloxone reversed the effect of antidepressant drugs in the same test (19) as well as in nociceptive test (20), and that (+) tramadol, which displays higher opioid properties than the racemate (3-4), shows a slight tendency; the implication of an opioid component in the effect induced by (+)tramadol is needed to be further explored. Indeed, the antidepressant effects of opioids in several depression test have been reported (9). In humans, opiates has been proved be useful in treating some forms of refractory depression (10).

Finally, several studies have documented two components in the efficacy of antidepressants as an adjuvant therapy for chronic pain. One of them is the increase in mood level, frequently decreased in chronic pain patients; and the other is a proper antinociceptive effect. In fact, monoamines and opioid pathways are implicated both in pain and mood. In this respect, it could be inferred from our experimental studies that tramadol might add an affective (positive emotional) component to its analgesic effect. Further preclinical studies are needed to explore the effect of different administration regimes and the efficacy of tramadol in other types of depression tests.

Acknowledgements

The authors thank Grünenthal (Germany) - Andromaco (Spain) for the supplies of (+)tramadol, (-)tramadol and (-)-tramadol. This research was financially supported under the following programs: UE-94-003, SAF-97-0225 and Plan Andaluz de Investigación.

References

1. R.B. RAFFA, *Am J Med* 101 405-468 (1996).
2. R.B. RAFFA, E. FRIDERICH, W. REIMANN, R.P. SHANK, E.E. CODD AND J.L. VAUGHT, *J Pharmacol Exp Ther* 260 275-285 (1992).
3. E.E. CODD, R.P. SHANK, J.J. SCHUPSKY AND R.B. RAFFA, *J Pharmacol Exp Ther* 274 1263-1270 (1995).
4. R.B. RAFFA, E. FRIDERICH, W. REIMANN, R.P. SHANK, E.E. CODD, J.L. VAUGHT, H.I. JACOBY AND N. SELVE, *J Pharmacol Exp Ther* 267 331-340 (1993).
5. G. WAKSMAN, H. HAMEL, M.C. POURNIÉ-ZALUSKIE AND B.P. ROQUES, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 1523-1527 (1986).
6. D.F. DARKO, S.C. RISCH, J.C. GILLIN AND S. GOLSHAN, *Am. J. Psychiatry* 149 1162-1167 (1992).
7. M.C. DEFELIPE, I. JIMENEZ, A. CASTRO AND J.A. FUENTES, *Eur J Pharmacol* 159 175-180 (1989).
8. M. HAMON, H. GOZLAN, S. BOURGOIN, J.J. BERNOLIEL, A. MAUBORGNE, H. TAQUET, F. CESSÉLIN AND J.A. MICO, *Neuropharmacology* 26 531-539 (1987).
9. P. TEJEDOR-REAL, J.A. MICO, R. MALDONADO, B.P. ROQUES AND J. GIBERT-RAHOLA, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52 145-152 (1995).

10. J.A. BODKIN, G.L. ZORNBERG, S.E. LUKAS AND J.O. COLE, *J. Clin. Psychopharmacol.* 15 49-57 (1995).
11. R.D. PORSOLT, A. BERTIN and M. JALFRE, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 229 327-336 (1977).
12. H. CORRODI, and L.C.F. HANSON, *Psychopharmacologia* 10 116-125 (1966).
13. P.K. EIDE, K. HOLE, O.G. BERGE, O.I. BROCH, *Brain Res.* 440 42-52 (1988).
14. F. BORSINI, C. BENDOTTI, VELKOV, V, R. REICH AND R. SAMANIN, *J Pharm Pharmacol* 33 33-37 (1981).
15. R.D. PORSOLT, *Antidepressants: neurochemical, behavioral, and clinical perspectives*, S. Enns, J. Malick and E. Richelson (eds), 121-139, Raven Press, New York (1981).
16. A. NAGY, *J Pharm Pharmacol* 29 104-107 (1977).
17. R.D. PORSOLT, A. BERTIN, N. BLAVET, M. DENIEL, M. JALFRE, *Eur. J. Pharmacol* 57 201-210 (1979).
18. G. BERNATZKY AND I. JURNA, *Eur J Pharmacol* 128 75-80 (1986).
19. J. DEVOIZE, F. RIGAL, A. ESCHALIER, J. TROLESE AND M. RENOUX, *Psychopharmacology* 84 71-75 (1984).
20. O. VALVERDE, J.A. MICO, R. MALDONADO, M.L. MELLADO AND J. GIBERT-RAHOLA, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 18 1073-1092 (1994).

Clozapine can cause neutropenia. However, it is unlikely that this occurred in a transitory fashion after 16 months on clozapine, during which time the patient had not had any episodes of leucopenia. Nefazodone can cause a rise in the serum level of clozapine [2], but the leucopenic effect of clozapine is not dose-related [3], and the patient's serum level of clozapine remained stable during this time.

Sodium valproate is known to cause leucopenia [4]. However, given that the patient had been stable on this medication for some years without any adverse effects, it seems unlikely that this transient event was caused by valproate. The serum valproate level remained stable throughout this time.

Because of the patient's lack of response to the medication, and its unacceptable side-effects, as well as the ethical issues, she was not rechallenged with nefazodone. However, the temporal sequence, with the return of the neutrophil count to normal after the discontinuation of the nefazodone, must raise concern that this drug may have been responsible.

References

1. Fogelson DL. Nefazodone and/or sodium intracetyl-sulfate-associated leukopenia, fever, and shaking chills in a patient with premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997; 17:222-223.
2. Taylor D, Bodani M, Hubbell A, Murray R. The effect of nefazodone on clozapine plasma concentrations. *International Journal of Psychopharmacology* 1999; 14:185-187.
3. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Lieberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *British Journal of Psychiatry* 1996; 169:483-488.
4. O'Connor CH, Schneider PL, Karland HA, O'Connor WH. Evaluation of the mechanism of antiepileptic drug-related chronic leukopenia. *Epilepsia* 1994; 35:149-154.

An observation of the effect of sertraline on breast milk supply

Dawn Holland, ACE Service for ante and postnatal depression, John Hunter Hospital, Newcastle, Australia:

Successfully mastering the art of breast-feeding is one of the greatest builders of self-esteem a mother can have, and if she is suffering from postnatal depression, it is often the only thing she feels she can do well. To be told that she needs medication to help her condition is often a worrying experience for her.

Until recently the choice of antidepressants for breast-feeding mothers in the Hunter appeared to be the tricyclic dothiopin, however, in the last 18 months the newer SSRIs have been used.

Research on the excretion of sertraline in the breast milk and the blood-level in the baby shows the sertraline levels are very low [1-3]. However, I have not found data relating to the effects of sertraline on the mother's milk supply.

For the past 5 years, I worked at John Hunter Hospital Newcastle as a midwife on a multidisciplinary team with social workers and a psychiatrist, supporting women suffering from postnatal depression. During a 3-month period each of the 6 patients I cared for who began treatment with sertraline experienced a reduction in their milk supply upon commencing the medication. This effect was overcome by increasing both oral fluids and the frequency of feeding, with a return to normal supply after 2-3 days. All cases occurred at 3-4 months post-partum after lactation had been established. One patient had been on sertraline from 6 months gestation and had established breast-feeding successfully. At 4 months post-partum she was without her medication for 1 week. During this period she experienced an increase in breast milk supply followed by a reduction when she re-commenced the sertraline.

There is no dispute about the benefits of breast-feeding to both mother and baby, especially if bonding problems are experienced, nor of the benefits of sertraline as an antidepressant. We, as primary health professionals, are in a unique position to be able to reassure mothers that a reduction in breast milk supply appears to be temporary and can be restored by extra fluids and demand feeding.

References

1. Hale T. *Medications and mothers' milk*. Austin, TX: Parhamsoft, 1999:629-630.
2. Kristiansen JH, Ben KR, Daniel LJ et al. Distribution and excretion of sertraline and N-Desmethylsertraline in human milk. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 45:453-457.
3. Wimmer KL, Patel JM, Blumer J. Serum sertraline and N-Desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155:690-692.

The efficacy of intramuscular tramadol as a rapid-onset antidepressant

C Spencer, Shellharbour Hospital, Mount Warrigal, Australia:

Recently I had a single anecdotal experience in which a 25-year-old male was admitted with a severe and suicidal depressive illness. Because of chronic back pain he was prescribed intramuscular tramadol. On admission he was markedly depressed and had frequent thoughts of suicide, his affect was flattened

and he was significantly dysphoric. Following administration of the tramadol, I noticed some striking changes in his mental state, his depressed mood lifted and he felt great, he was also considering his future and was now determined to get better. A few days later he was to start citalopram and because of the possible interactions, tramadol was ceased. The next morning I arrived to review the patient only to discover that his mental state had deteriorated and he had made a serious attempt at overdose in the early hours of that morning. He survived.

Although accepting the analgesic benefits of the medication, I feel that these changes may also reflect the dual action of the drug on both noradrenalin and serotonin receptors. If this is the case I feel that tramadol may have a place in the setting of the acutely depressed and suicidal patient, allowing for the patient to be stabilised pending more long-term treatment with oral antidepressants.

I feel that it would be worthwhile studying the efficacy of tramadol as a rapid onset intramuscular or intravenous, potent antidepressant. Although its mode of action is incompletely understood, from animal tests at least two complementary mechanisms appear applicable: binding to α -receptors and inhibition of the re-uptake of serotonin and noradrenalin. It has good bioavailability and has an onset of action in terms of minutes to hours, rather than weeks, with steady state levels reached within 24–36 h. It can be administered either intramuscularly or intravenously. The full details of its effect on noradrenalin and serotonin reuptake is unclear, however, studies have shown an increase in the serum levels of both. Considering the fact that many of the antidepressants currently available take 4–6 weeks before clinical benefit and satisfactory serum levels are obtained, I feel that a quicker onset intramuscular or intravenous antidepressant would be welcomed, especially in the setting of acute suicidality where rapid control of symptoms may be critical. In this clinical setting tramadol could be used to stabilise the patient and avert suicide, and then switch to an oral preparation a few days later, once the suicidal ideation is less prominent. An oral preparation with similar mode of action would be most appropriate (i.e. a medication that inhibits the same re-uptake systems e.g. venlafaxine).

In summary, I feel that so much could potentially be gained through the development of an intramuscular or intravenous antidepressant that the study in itself may open gates to a different approach to the acutely suicidal, depressed patient. I would be interested in

comments from other readers on the issue and in particular researchers who may have views on these matters.

Use of atropine eye drops for clozapine induced hypersalivation

Charles Conley, Cherrie Gallahy, David Ash, Department of Psychiatry, North West Adelaide Mental Health Service, Adelaide, Australia:

Clozapine has proven to be an effective antipsychotic agent, particularly for patients who are unresponsive to other antipsychotic drugs. However, it has a number of side-effects that impact adversely on patient compliance and quality of life. Hypersalivation is common and can be unpleasant and socially disabling. Initial studies with clozapine reported hypersalivation in 31% of patients [1], but more recent studies suggest that the incidence is generally higher than this. A double-blind trial comparing clozapine and haloperidol reported hypersalivation in 74% of the patients taking clozapine and 15% of the patients taking haloperidol [2].

Clozapine has a complex pattern of receptor affinities, and the pathophysiology of the hypersalivation is unclear. There is reported to be no difference in average saliva flow rates between patients taking clozapine and controls [3]. A single case study found decreased pharyngeal peristalsis in a patient with severe clozapine-induced hypersalivation [4]. While treatment with anticholinergic drugs such as benztropine or tricyclic antidepressants is often recommended, these tend not to be very effective and have the added disadvantage of increasing the already considerable anticholinergic effect of clozapine. Clonidine has also been suggested, but is potentially hypotensive.

We report a case in which sublingual atropine eye drops [5] were successful in treating clozapine-induced hypersalivation:

A is a 44-year-old female with chronic schizophrenia and associated depression who has made many high-lethality suicide attempts. She was treated with clozapine following a poor response to other antipsychotic drugs. Clozapine has been highly effective in controlling her schizophrenia and suicidality. However, she began to suffer severe hypersalivation, which she found intolerable.

A reduction of the clozapine dose and addition of benztropine had minimal effect. The prescription of 1% atropine eye drops, with 1–2 drops administered sublingually in the morning, has resulted in

Ans: WU ANCL/SIWA/2705047

30
80

P.D. 12-2000	1
P. 1032-	

XP-001097637

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry
Volume 34 Issue 6 Page 1032 - December 2000

The efficacy of intramuscular tramadol as a rapid-onset antidepressant

C Spencer,

Recently I had a single anecdotal experience in which a 25-year-old male was admitted with a severe and suicidal depressive illness. Because of chronic back pain he was prescribed intramuscular tramadol. On admission he was markedly depressed and had frequent thoughts of suicide, his affect was flattened and he was significantly dysphoric. Following administration of the tramadol, I noticed some striking changes in his mental state, his depressed mood lifted and he felt great, he was also considering his future and was now determined to get better. A few days later he was to start citalopram and because of the possible interactions, tramadol was ceased. The next morning I arrived to review the patient only to discover that his mental state had deteriorated and he had made a serious attempt at overdose in the early hours of that morning. He survived.

Although accepting the analgesic benefits of the medication, I feel that these changes may also reflect the dual action of the drug on both noradrenalin and serotonin receptors. If this is the case I feel that tramadol may have a place in the setting of the acutely depressed and suicidal patient, allowing for the patient to be stabilised pending more long-term treatment with oral antidepressants.

I feel that it would be worthwhile studying the efficacy of tramadol as a rapid onset intramuscular or intravenous, potent antidepressant. Although its mode of action is incompletely understood, from animal tests at least two complementary mechanisms appear applicable: binding to mu-receptors and inhibition of the re-uptake of serotonin and noradrenalin. It has good bioavailability and has an onset of action in terms of minutes to hours, rather than weeks, with steady state levels reached within 24-36 h. It can be administered either intramuscularly or intravenously. The full details of its effect on noradrenalin and serotonin reuptake is unclear, however, studies have shown an increase in the serum levels of both. Considering the fact that many of the antidepressants currently available take 4-6 weeks before clinical benefit and satisfactory serum levels are obtained, I feel that a quicker onset intramuscular or intravenous antidepressant would be welcomed, especially in the setting of acute suicidality where rapid control of symptoms may be critical. In this clinical setting tramadol could be used to stabilise the patient and avert suicide, and then switch to an oral preparation a few days later, once the suicidal ideation is less prominent. An oral preparation with similar mode of action would be most appropriate (i.e. a medication that inhibits the same re-uptake systems e.g. venlafaxine).

In summary, I feel that so much could potentially be gained through the development of an intramuscular or intravenous antidepressant that the study in itself may open gates to a different approach to the acutely suicidal, depressed patient. I would be interested in comments from other readers on the issue and in particular researchers who may have views on these matters.



Simultaneous stereoselective analysis by capillary electrophoresis of tramadol enantiomers and their main phase I metabolites in urine

Serge Rudaz^{a,b}, Jean Luc Veuthey^b, Claudia Desiderio^a, Salvatore Fanali^{a,*}

^aIstituto di Cromatografia del C.N.R., Area della Ricerca di Roma, P.O. Box 10, 00016 Monterotondo Scalo (Rome), Italy
^bLaboratory of Pharmaceutical Analytical Chemistry, University of Geneva, 20 Boulevard d'Yvoy, 1211 Geneva 4, Switzerland

Abstract

Capillary zone electrophoresis was successfully applied to the enantiomeric resolution of racemic tramadol and its six phase I metabolites using carboxymethylated β -cyclodextrin (CMB) added to the background electrolyte (BGE). Baseline resolution of tramadol and its metabolites was obtained in less than 30 min using a 50 mM phosphate buffer (pH 2.5) containing 5 mM of CMB. Chiral determinations of tramadol and its main three metabolites, *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5), were performed in urine after a simple double liquid-liquid extraction of 200 μ l of biological material. In the tested concentration range (0.5–20 μ g/ml, except for M2: 0.5–10 μ g/ml) coefficients of correlation superior than 0.994 were obtained. Within-day variation determined on three different concentrations for each enantiomers showed accuracies ranging from 95.4% to 103.2%. The relative standard deviation (RSD) of these assays was determined to be less than 10.0%. Day-to-day variation presented accuracies ranging from 96.3% to 106.5% with a RSD less than 9.0%. After oral administration of 100 mg of tramadol hydrochloride to a healthy volunteer, the urinary excretion was monitored during 30 h. About 15% of the dose was excreted as unchanged tramadol. The enantiomeric ratios of all the excreted analytes, T, M1, M2 and M5, were found to be very different to 1.0, showing that a stereoselective metabolism of tramadol clearly occurred. © 1999 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Enantiomer separation; Tramadol

1. Introduction

($\pm$)-*trans*-2[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride (tramadol) is a centrally acting drug that possesses an analgesic action with a potency ranging between weak opioid and morphine. Recent clinical studies have shown that tramadol does not have a pronounced opioid side-effect profile, due to the methyl group presence on the phenolic moiety of the molecule [1]. Thus, little or no respiratory depression and no analgesic

tolerance after repeated administration were observed with tramadol [2]. Experimental data suggest that tramadol may exert part of its analgesic effect through activity on the monoaminergic system [3]. Tramadol is formulated as a racemic mixture, where each enantiomer displays different binding properties for various receptors: (+)-tramadol preferentially inhibits serotonin reuptake whereas (–)-tramadol mainly inhibits noradrenalin reuptake [4–6]. This dual mode of action of tramadol, opioid and non-opioid, may contribute to its efficiency in certain chronic pain [1].

After oral administration, tramadol is rapidly absorbed reaching peak plasma concentration at mean of 2 h. About 85% of a dose of tramadol is

*Corresponding author. Tel.: +39-6-9062-5328; fax: +39-6-906-72269.

E-mail address: fanali@nserv.icmat.milb.cnr.it (S. Fanali)

metabolized by the liver and essentially excreted by the kidney [4,7,8]. As shown in Fig. 1, tramadol undergoes biotransformation in the liver by two main metabolic pathways to form *N*- and *O*-demethylated compounds (phase I reactions). The *O*-demethylated metabolites are further conjugated by phase II reactions [7]. All the phase I metabolites possess a chiral center. *O*- and *N*-demethylation of tramadol was found to be highly stereoselective [5]. The main metabolites are: *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5). The cumulative renal excre-

tion of *N*-bis-demethyl tramadol (M3) and *O*-demethyl-*N*-bis-demethyltramadol (M4) is inferior to 1% of the oral administered dose [7].

Up to now, only M1 has been shown to have pharmacological activity and none of the others metabolites – phase I and II – are pharmacologically active [2,7]. It is interesting to note that the M1 production rate is carried out by the isoenzyme cytochrome called CYP 2D6 [4] and the polymorphism of this enzyme is the basis of a larger interindividual variability in the metabolism process of different drugs [8]. Tramadol appeared to be a better analgesic in extensive metaboliser than in poor metaboliser which do not form the active *O*-demethylated metabolite, M1, due to the lack of CYP 2D6 [2]. In fact, the coexistence of opioid and non-opioid mechanisms of tramadol might be explained by the pharmacological properties of M1. It has been shown that racemic tramadol or its pure enantiomers bound with weaker affinity than M1 enantiomers to cloned human (μ)-opioid receptors [9]. M1 therefore, might contribute to (or be a major source of) the opioid component of tramadol effect and thus to the therapeutic efficacy of tramadol [10].

Analytical methods so far used for the determination of tramadol include gas chromatography with nitrogen-selective nitrogen-phosphorous detection (NPD) [11], gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) [10,12–14] or high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV [15,16] or fluorimetric detection [8,16,17]. Tramadol enantiomers and some of its metabolites have been separated by HPLC using chiral stationary phases [15,16]. Recently, capillary electrophoresis (CE) was used for the separation of *cis* and *trans* tramadol isomers [18] and for the stereoselective determination of tramadol [19,20].

In the last decade CE has been shown to be a powerful separation technique in a number of analytical fields, and particularly for the determination of drugs in biological fluids [21,22]. Its high resolution power and its high efficiency present several advantages in comparison with chromatographic techniques such as HPLC, particularly for the separation of complex drug metabolites mixtures [23,24]. Moreover, CE exhibited excellent results in the field of optical isomer separation, demonstrating to be a very attractive and challenging analytical tool with

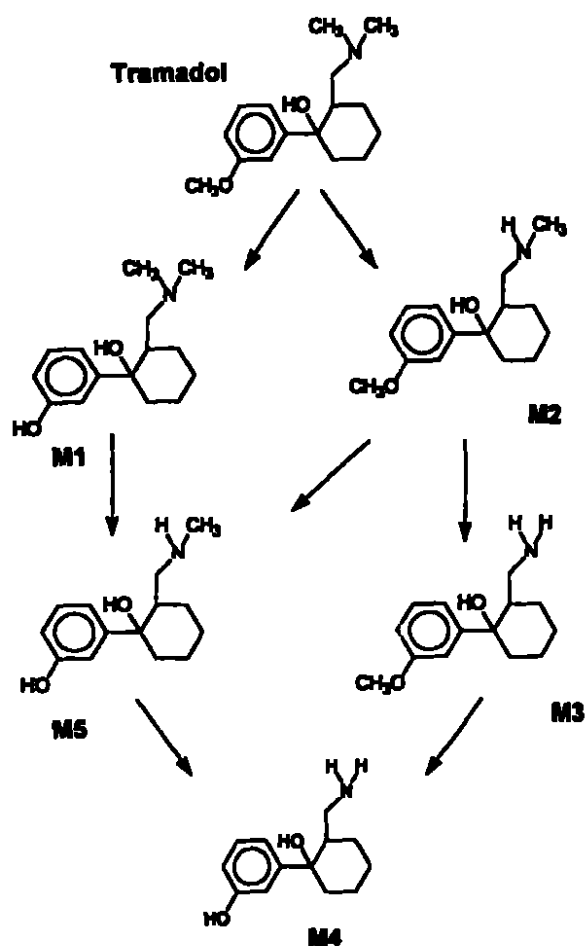


Fig. 1. Phase I metabolism of tramadol and structural formula, *O*-demethyl tramadol (M1), *N*-demethyl tramadol (M2), *N*-bis-demethyl tramadol (M3), *O*-demethyl-*N*-bis-demethyl tramadol (M4), *O*-demethyl-*N*-demethyl tramadol (M5).

respect to the other commonly used techniques [25–28].

For the enantiomeric separation, the simple method used in CE is the addition of chiral selectors such as native or derivatised cyclodextrins (CDs) into the background electrolyte (BGE) selectively modifying the mobility of the two enantiomers to form labile diastereoisomeric complexes [29–31]. In a previous study, it has been shown that the carboxymethylated cyclodextrin (CMB) was the most appropriate cyclodextrin for the enantiomeric determination of tramadol in commercial formulations [20]. In this study, the stereoselective determination of tramadol is extended to its phase I metabolites in order to analyze urine samples of a healthy volunteer after administration of racemic tramadol.

2. Materials and methods

2.1. Chemicals

CMB with a degree of substitution of 3.5 was a gift from Cyclolab (Budapest, Hungary). (+)- and (–)-tramadol enantiomers, racemic tramadol and racemic metabolites: *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2), *N*-bis-demethyltramadol (M3), *O*-demethyl-*N*-bis-demethyltramadol (M4), *N*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5) as hydrochloride salts were a gift from Professor P. Dayer (Clinical Pharmacology Division, Geneva University Hospital, Switzerland). Tris(hydroxymethyl)aminomethane (Tris), concentrated hydroxide ammonium solution (33% water solution of NH_4), hexane and hydrochloric acid were purchased from Carlo Erba (Milan, Italy). Phosphoric acid (85%), *tert*-butyl methyl ether were purchased from Fluka (Buchs, Switzerland) and ethyl acetate was purchased from BDH (Poole, UK). All other reagents used were of analytical or HPLC grade. Double distilled water was used for the preparation of all solutions.

2.2. Apparatus

Electrophoretic experiments were performed in a Biofocus 3000 automatic electrophoresis apparatus

(Bio-Rad, Hercules, CA, USA) equipped with a multi-wavelength UV–visible detector set at 195 nm. A thermostating liquid was used to maintain the capillary temperature at 25°C. Analysis were carried out in a fused silica capillary polyacrylamide coated 40.5 cm (effective length 36.0 cm) × 50 μm I.D. prepared in our laboratory following the procedure of Schutzner et al. [32]. The BGE used for all experiments contained 50 mM of phosphoric acid adjusted to pH 2.5 with Tris and the appropriate concentration of chiral selector. Before use, all solutions were filtered through a 0.45- μm pore size filter (Millipore, Milford, MA, USA) and degassed in a ultrasonic bath for 10 min. At the beginning of working day, the capillary was washed with water 10 min and with buffer without chiral selector for 10 min. Between runs, capillary was treated successively with water for 100 s, with buffer without chiral selector for 200 s and running buffer containing the chiral selector for 100 s. Injection were done by pressure (5 p.s.i. = 34 473.9 Pa) as followed: (i) injection of the sample (1 s), (ii) injection of the running buffer (1 s). Vials containing anode and cathode buffer were changed before each analysis.

2.3. Standard solutions

Internal standard (I.S.): stock solutions of (+)-ephedrine hydrochloride in water containing 10 mg/ml were weekly prepared and stored at 4°C. Further dilutions of the stock solutions in water to obtain final internal standard concentration of 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ were made daily.

Standard solution of tramadol and metabolites: stock solutions of (+)-tramadol, (–)-tramadol, racemic tramadol and racemic metabolites containing 1 mg/ml compound concentration were prepared in methanol and stored at 4°C. Standard solution of tramadol were daily prepared by appropriate dilution in water of the stock solution.

2.4. Urine samples

A blank pool urine collected at different times of the day from an healthy volunteer was used to prepare spiked urine samples. Spiked urine samples

82

were prepared by adding known amounts of racemic tramadol, M1, M2 and M5 to blank human urine in order to obtain a calibration series of racemic tramadol and racemic metabolites concentrations of 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0 and 40.0 $\mu\text{g/ml}$.

A single oral dose of 100 mg of tramadol hydrochloride (two 50 mg capsules of Tramal, Grünenthal, Stolberg, Germany, equivalent to 87.85 mg of tramadol) was administered to a healthy volunteer for the urinary excretion evaluation. Urine was collected for 30 h after tramadol administration during the following intervals: 0–1, 1–2, 2–4, 4–6, 6–8, 8–10, 10–12, 12–14, 14–24 and 24–30 h. The volume and the pH of the urine were noticed and the samples were stored at -20°C until analysis.

For each interval of excretion, quantitative determination of T and its main phase I metabolites were done. Amounts of excreted compounds were obtained by multiplication of the calculated concentration by the measured excreted urine volume during the time interval. Cumulative excretion curves were obtained by addition of the amount of compounds previously obtained related to the administered dose (%). Enantiomeric ratio was calculated as the concentration ratio of the second migrated enantiomers by the first detected enantiomer.

2.5. Extraction procedure

Twenty μl of concentrated ammonium hydroxide solution, 100 μl of I.S. solution and 1 ml of an ethyl acetate–hexane (20:80, v/v) solution were added to a 200 μl aliquot of human urine in a 1.5 ml eppendorf tube. The sample was vortex mixed for 10 min. The tube containing lower urine and upper organic layer was centrifuged at 1000 rpm during 5 min then the organic layer containing analytes was removed into another clean eppendorf tube. A second extraction step was conducted by addition of 1 ml of *tert.*-butyl methyl ether on the sample, which was vortex mixed for 10 min. After centrifugation (1000 rpm, 5 min), the organic layer was removed and combined with the previous one. After evaporation to dryness under a gentle stream of nitrogen, the dry residue was redissolved in 50 μl of 0.01 M HCl by vortex mixing during 5 min. This extraction

procedure was applied for both spiked urine sample and collected sample after drug administration.

2.6. Testing and statistical evaluation of the analytical procedure

Linearity was obtained with calibration curves constructed by analysing spiked urine sample of known concentration of racemic tramadol (T) and racemic metabolites (M1, M2 and M5). Six-point calibration ($k=6$) with six analysis ($n=6$) at each concentration levels was performed over the range 0.5 to 20 $\mu\text{g/ml}$ for each enantiomers of T, M1 and M5. Five-level calibrations ($k=5$) with six analysis ($n=6$) at each concentration level were performed over the range 0.5 to 10 $\mu\text{g/ml}$ for each enantiomers of M2. Normalised peak-area (area divided by migration time) ratio of tramadol and metabolite enantiomers/internal standard were measured and plotted against the theoretical concentration of the spiked standards. Least-square linear regression analysis were performed to determine correlation coefficients, slopes and intercepts. Within-day variation was assessed by six replicate determinations of three concentrations over the tested range (1.00, 5.00 and 10.00 $\mu\text{g/ml}$). Within-day accuracy was expressed as the mean of the assays relative to the theoretical values (%). The within-day precision of the method was expressed as the relative standard deviation (RSD) of the assays made for within-day accuracy. Day-to-day variation was assessed by analysing replicates of standards with the same concentration on three separate days. Day-to-day accuracy was expressed as the mean of the assays relative to the amount added (%). The day-to-day precision of the method was expressed as the RSD of the assays made for day-to-day accuracy. The recovery of the extraction was determined by comparing the normalised peak areas for tramadol and its metabolites extracted from urine and a standard solution in 0.01 M HCl at the expected concentration. The limit of detection (LOD), given by a tramadol enantiomer signal-to-noise ratio of 3:1, and the limit of quantification (LOQ), given by a tramadol enantiomer standard solution signal-to-noise ratio of 10, was determined from three electropherograms. The LOD

and the LOQ were determined for each enantiomer to be 0.100 µg/ml and 0.300 µg/ml, respectively.

3. Results and discussion

Due to its high efficiency and resolution power, CE seemed to be the most suitable analytical technique to obtain the simultaneous enantiomeric resolution of this complex drug metabolites mixtures with a fast method development. On the basis of previous obtained results for the enantiomeric separation of tramadol in pharmaceutical formulations, CMB was chosen as chiral selector [20].

As shown in Fig. 1, T and its phase I metabolites present structural differences which consist in a series of demethylations on the phenyl moiety or on the amine group of the parent drug. Observing the chemical structure of these analytes, it is possible to divide them as *O*-methylated compounds (T, M2, M3) and *O*-demethylated compounds (M1, M5, M4). Another classification can be done in function of the amine group methylation. In this case, couple of compounds are obtained: *N*-methylated analytes (T, M1) which are tertiary amines, *N*-mono-demethylated analytes (M2, M5) which are secondary amines and *N*-bis-demethylated analytes (M3, M4) which are primary amines. Consequently, M1 is the demethylated homologue of T, M5 the *O*-demethylated homologue of M2 and M4 the *O*-demethylated homologue of M3.

In absence of chiral selector into the BGE, it was impossible to separate the *O*-methylated compounds from their *O*-demethylated homologues. Even if a difference of molecular mass, due to the methyl presence or absence, exists into each couple of analytes, the analysis of all the compounds revealed only three peaks, corresponding to the amine group methylation. The highest mobility was observed for the primary amines (M3, M4) whereas the tertiary amines (M1, T) had the lowest mobility. The secondary amines (M2, M5) were found to have an intermediate mobility. Thus, in a non stereoselective environment, the mobilities of the analytes were depending on the *N*-methylation. In fact, the methyl are electrodonor groups and probably decreased the cationic charge of the nitrogen.

3.1. Effect of CMB on stereoselective separation

On the tested range (0–6 mM), the increase of CMB concentration into the BGE enhanced the separation between all compounds as well the enantiodiscrimination for each of them. At a concentration of chiral selector lower than 4 mM, only a partial chiral separation of M1 was obtained. Furthermore, a co-migration of the enantiomers of M4 and M2 occurred until the concentration of the chiral selector reached 5 mM (see Fig. 2). This concentration allowed to obtain the simultaneous enantio-separation of the tramadol and its five phase I metabolites. As indicated in Fig. 2, at a concentration of 6 mM of CMB in the BGE, a co-migration of M4 and M2 occurred again.

The order of migration of T and its five metabolites in presence of chiral selector was as follows: M1 < T < M5 < M4 < M2 < M3. At any concentration of chiral selector, the *N*-methylated/*O*-demethylated metabolite, M1, exhibited the shortest analysis time and the lowest enantiomeric resolution. The *N*-bis-demethylated/*O*-methylated metabolite, M3, was the slowest analyte with the highest optical isomer separation.

The *O*-methylated compounds (T, M2, M3) exhibited a stronger CD complexation than their *O*-demethylated homologues (M1, M5, M4), demonstrating the important role of *O*-methylation in the interaction with the CMB. This effect can be explained by the more hydrophobic character of the molecules due to the methyl presence on the phenolic moiety. This hydrophobicity probably induced a more stable inclusion complex with the CMB, since chiral selector cavity is known to have hydrophobic properties. On the other hand, the methyl group presence on the amine function was appeared to be important in the stereoselective recognition by the CMB for the analysed compounds. In both series of *O*-methylated compounds (T, M2, M3) or *O*-demethylated homologues (M1, M5, M4), the migration time as well as the resolution increased with the *N*-demethylation. From the previous observations, it can be concluded that the *N*-demethylation promoted secondary interaction between the CMB and the analytes, probably by the formation of hydrogen bonds, producing more stable diastereoisomeric com-

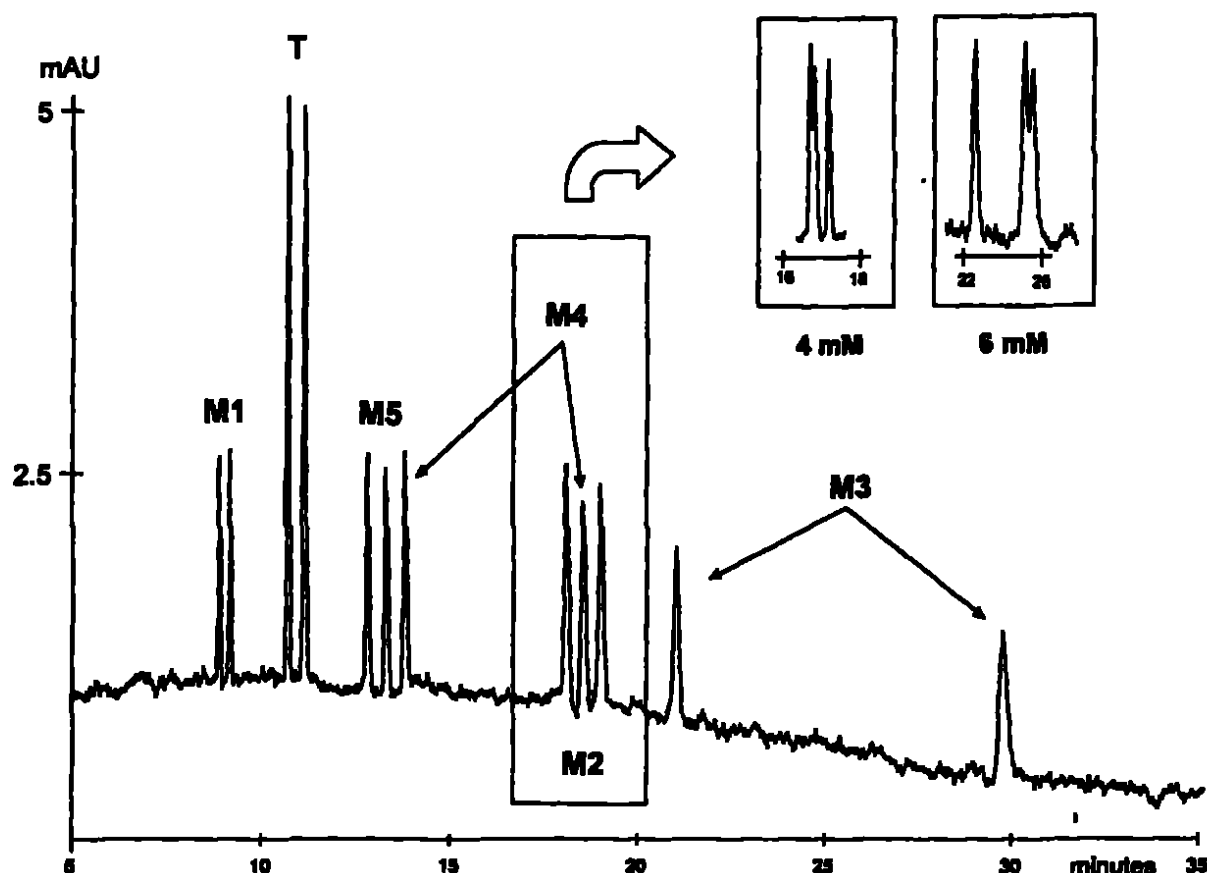


Fig. 2. Electropherogram of a standard solution of tramadol (T) and its phase I metabolites (M1, M2, M3, M4, M5) using carboxymethylated β -cyclodextrin (CMB) as chiral selector. Experimental conditions; capillary: coated, 40.5 (36.0 effective length) cm $\times$ 50 μ m I.D.; 50 mM phosphate buffer, pH 2.5 containing 5 mM of CMB, applied voltage: 20 kV. Temperature: 25°C. UV detection: 195 nm. M4 and M2 separation is also shown at 4 mM and 6 mM. For other experimental conditions see text.

plexes. As previously mentioned, the nitrogen charge is influenced by the electrodonor methyl groups and moreover the steric hindrance of the methyl groups can also affect the formation of secondary interaction with the chiral selector. At a concentration of 5 mM of CMB, the *N*-bis-demethylated analytes (M3, M4) were found to be particularly well resolved into their enantiomers ($R_s > 12$).

Further optimization experiments for the separation after extraction of tramadol and its metabolites from urine were conducted in absence of M3 and M4 according to both their pharmacology inactive profile and their low determined concentration levels in urine after oral administration (<1%) [7]. Only tramadol was available as pure enantiomers and (–)-tramadol was determined to elute first. For the

metabolite enantiomer migration order, an indice (1) was assigned to the first detected enantiomer and an indice (2) was assigned to the second one.

3.2. Extraction

In order to obtain both clean electrophoretic sample profile and good extraction yields of tramadol and its three metabolites, M1, M2 and M5, different organic solvent mixtures as well as different extraction procedures were tested. The two-step extraction, described in the experimental section, was found to be optimal to recover sufficient amounts of the four analytes expected in the urine sample, without co-extracted endogenous interfering substances. The extraction of sample conducted with

Table 1

Recovery percentage (RSD,%) obtained for the enantiomers of tramadol (T), *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5) after liquid–liquid extraction of an urine aliquot of 200 μ l (for experimental conditions: see text)

Concentration	T (–)	T (+)	M1 (1)	M1 (2)	M2 (1)	M2 (2)	M5 (1)	M5 (2)
1.0 μ g/ml	93.1% (16.9%)	93.7% (16.4%)	88.9% (17.3%)	93.1% (16.6%)	70.7% (14.5%)	68.9% (13.3%)	75.7% (17.3%)	72.4% (15.9%)
5.0 μ g/ml	95.7% (24.1%)	92.5% (22.1%)	92.7% (19.6%)	93.3% (21.6%)	73.6% (18.2%)	72.6% (15.8%)	79.4% (29.3%)	77.6% (23.3%)
10.0 μ g/ml	95.2% (14.0%)	95.3% (9.7%)	92.2% (12.9%)	92.1% (12.3%)	69.2% (12.0%)	70.3% (11.6%)	73.8% (12.4%)	70.3% (13.8%)

only the hexane–ethyl acetate solution showed recoveries for T, M1, M2 and M5 of about 85%, 85%, 60% and 45%, respectively. Clearly, the *N*-methylated compounds (T, M1) were extracted in a higher extend than the *N*-demethylated compounds (M2, M5). M5 exhibited a particular lower solubility in this extraction mixture probably due to its two demethylations which confer a less hydrophobic character to the molecule. To increase the extraction yields of the *N*-demethylated compounds, especially of M5, a second more polar extraction step was following and *tert*-butyl methyl ether was found to be the most appropriate solvent. As indicated in Table 1, with the help of this second extraction step, recoveries were found to be greater than 68% for the *N*-demethylated compound (M2, M5) and greater than 90% for the *N*-methylated compound (T, M1). In order to prevent any variability in the extraction and injection process, an internal standard was used for the quantitative work. 0.01 *M* HCl (pH 1.9) was chosen as reconstitution solution instead of double distilled water or diluted BGE in order to improve the resolubilisation of the analytes in the dried extracted urine.

3.3. Quantitative analysis

Table 2 presents the linearity data from the analysis of the tramadol, M1, M2 and M5 enantiomers. The linearity assays showed coefficients of

correlation greater than 0.994 for all compounds. Hence the normalised peak-area ratios of compounds were linearly related to the amount of tramadol, M1, M2 or M5 added. This was confirmed by statistical analysis and for each calibration curve, the intercept was not statistically different from zero (Student's *t*-test, $p=0.05$).

As shown in Table 3, within-day variation, assessed by performing six replicate determinations of three spiked standards (1.00, 5.00 and 10.00 μ g/ml), gave accuracies ranging from 95.4% to 104.5% at the lower tested concentration, from 96.3% to 103.2% at the intermediate concentration and from 98.3% to 100.6% at 10.00 μ g/ml of each enantiomers. The within-day precision expressed as the RSD of the accuracy assays was found to be satisfactory with values less than 10.0% for all compounds at the three tested concentrations.

Day-to-day variation of the method was assessed by analysing replicates of these standards on three separate days. Results are shown in Table 3. Day-to-day accuracy for urine spiked sample at a concentration of 1.0 μ g/ml was found to be ranging from 95.0% to 106.5% with a RSD less than 10.0%. At 5.0 μ g/ml of each enantiomers, the day-to-day accuracies were ranging from 96.3% to 102.2% with a RSD less than 2.5%. At the highest tested concentration of enantiomers, accuracy did not differ by more than 1.0% of the expected values with a RSD less than 2.0%.

Table 2

Linearity data from the chiral determination of tramadol (T), *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5) (for experimental conditions: see text)

Linearity	T (–)	T (+)	M1 (1)	M1 (2)	M2 (1)	M2 (2)	M5 (1)	M5 (2)
r^2	0.9977	0.9969	0.9964	0.9982	0.9944	0.9965	0.9954	0.9945
Slope	0.0316	0.0309	0.0302	0.0304	0.0207	0.0207	0.0229	0.0217
Intercept	0.0034	–0.0002	0.0031	0.0020	0.0037	0.0028	0.0038	0.0023

^a r^2 = Coefficient of correlation.

Table 3

Within- and between-day variation data from the chiral determination of tramadol (T), *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5) (for experimental conditions: see text)

	1.00 µg/ml		5.00 µg/ml		10.00 µg/ml	
	Accuracy (%)	Precision (%)	Accuracy (%)	Precision (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
<i>Within-day variation</i>						
T (–)	100.5	7.4	96.1	9.3	100.6	3.4
T (+)	104.5	4.7	96.3	9.6	98.3	1.9
M1 (1)	96.1	9.8	98.6	9.6	100.9	3.3
M1 (2)	95.5	6.0	98.7	9.6	100.0	2.6
M2 (1)	96.2	9.3	99.1	9.4	99.7	5.2
M2 (2)	96.4	5.4	99.5	9.4	99.7	3.9
M5 (1)	95.4	6.4	102.4	6.1	99.3	3.7
M5 (2)	97.5	9.8	103.2	7.7	99.1	5.1
<i>Between-day variation</i>						
T (–)	102.7	4.4	97.4	2.4	100.5	0.5
T (+)	106.5	3.9	96.3	2.5	100.0	1.6
M1 (1)	99.3	6.0	99.0	2.3	100.4	0.7
M1 (2)	98.9	5.5	99.1	2.1	100.1	0.5
M2 (1)	106.0	8.1	97.2	1.9	100.5	0.7
M2 (2)	103.8	6.3	98.1	1.4	100.3	0.5
M5 (1)	95.0	5.9	102.2	2.2	99.4	0.5
M5 (2)	98.7	1.1	101.3	1.7	99.6	0.5

Using relative migration time of enantiomers as the ratio of the effective migration time by the I.S. migration time, RSD did not exceed 2.8% at the middle of the tested range ($n=6$). Precisions of less than 0.6% were obtained for the relative migration time of enantiomer (1) on enantiomer (2) indicating a good consistency of selectivity during the injection sequence.

3.4. Analysis of urine

Urine is the biological matrix of choice used to monitor the tramadol metabolism and its pharmacokinetic properties. Moreover, the concentration of tramadol in urine was found to be at least one-order of magnitude greater than blood [10] which make possible to work with a very small volume of biological material as previously described. The liquid–liquid extraction method allowed one to obtain clear electropherograms as shown in Fig. 3. A blank urine spiked only with the internal standard did not show any interfering peaks due to co-extracting substances. A spiked urine at a concentration of 2.5 µg/ml of each enantiomers and an extract of a healthy volunteer urine sample collected during 6–8

h after an administered dose of 100 mg of tramadol hydrochloride are presented where enantiomeric differences are clearly obtained.

3.4.1. Total excretion

The cumulative renal excretion of unchanged tramadol, M1, M2 and M5 reached approximately the 50% of the oral dose administered. Regarding the parent drug, 16% of unchanged tramadol were found (see Fig. 4), suggesting that approximately 84% of the dose was metabolised, which is in accordance with the literature data [4,7,8]. M1 and M5 were found to be excreted in the same proportion than tramadol and about 16% of the dose were detected as M1 and about 15% as M5. Minor amount of the *N*-demethylated metabolite was found to be excreted by the healthy volunteer and only 2.2% of the oral dose was determined as M2. As indicated in Section 1, part of the phase I metabolites are further conjugated by phase II reactions, explaining a cumulative excretion substantially less than 100% of the administered dose.

3.4.2. Enantiomeric ratio

The metabolism of T was found to be largely

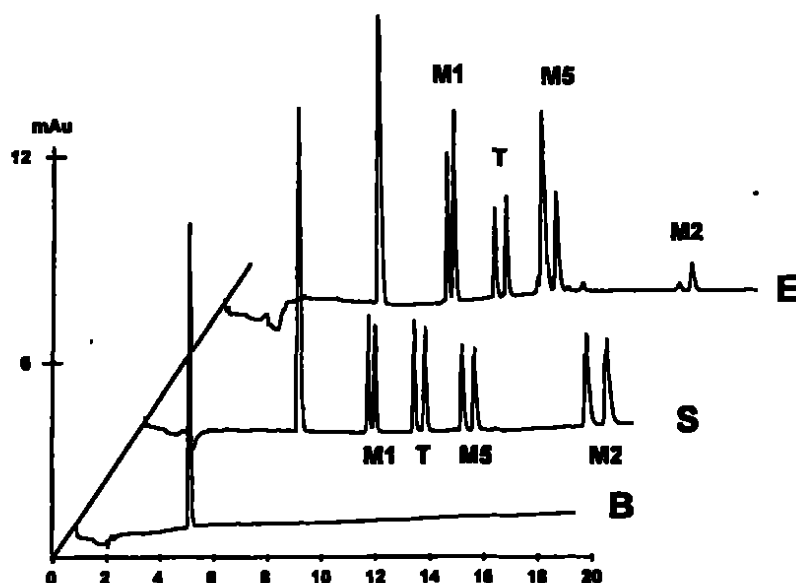


Fig. 3. Electropherograms obtained after liquid–liquid extraction of a blank urine spiked with (+)-ephedrine as internal standard (B), a blank urine spiked with 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of each enantiomers of tramadol (T) and its main phase I metabolites (M1, M2, M5) (S) and a healthy volunteer urine sample collected during 6–8 h after an administered dose of 100 mg of tramadol hydrochloride (E). Experimental conditions: capillary: coated, 40.5 (36.0 effective length) $\text{cm} \times 50 \mu\text{m}$ I.D.; 50 mM phosphate buffer, pH 2.5 containing 5 mM of CMB, applied voltage: 20 kV. Temperature: 25°C. UV detection: 195 nm. For other experimental conditions see text. x-Axis: Time in min.

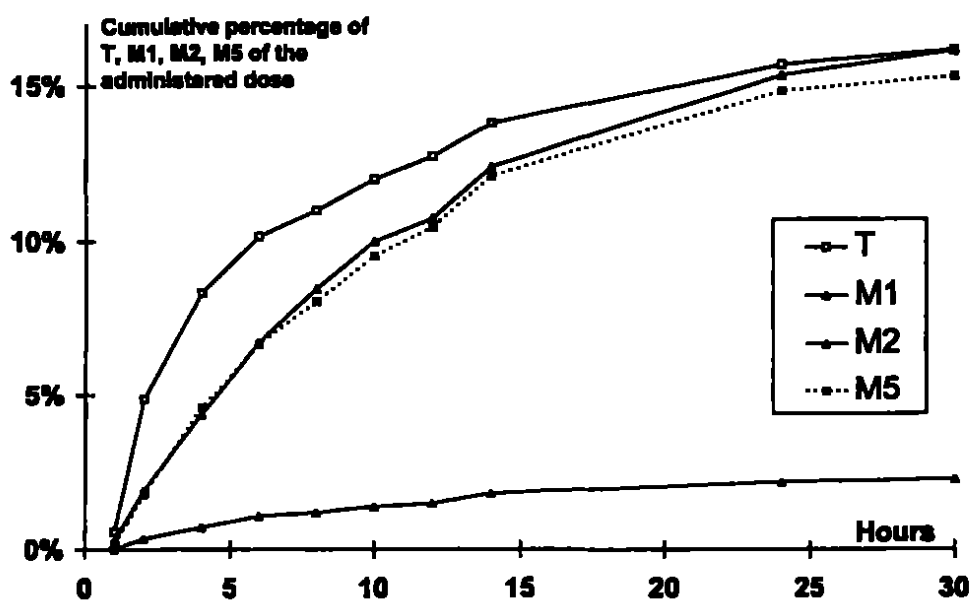


Fig. 4. Cumulative excretion curves of tramadol (T), *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5) of a healthy volunteer during 30 h after oral administration of 100 mg of tramadol hydrochloride.

Table 4
Enantiomeric ratio of tramadol (T), *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5) of a healthy volunteer during 30 h after oral administration of 100 mg of tramadol hydrochloride [obtained as the ratio of the second migrated enantiomers concentration by the first detected enantiomer concentration, (2)/(1), except for T: (+)/(-)]

Time (h)	0–1	1–2	2–4	4–6	6–8	8–10	10–12	12–14	14–24	24–30
T	1.11	1.13	1.14	1.18	1.15	1.26	1.35	1.39	1.46	1.58
M1	1.16	1.01	1.26	1.32	1.49	1.63	1.76	1.88	1.82	1.80
M2	nd ^a	2.76	2.85	3.31	3.50	3.50	nd	nd	5.56	nd
M5	0.60	0.51	0.57	0.55	0.45	0.42	0.44	0.39	0.38	0.29

^a nd=Not determined.

stereoselective. As presented in Table 4, the enantiomeric ratio (defined as the ratio of the second enantiomer obtained concentration on the first one: (2)/(1), (+)/(-) for tramadol) were determined to be very different to 1.0. For T, M1 and M2, the second enantiomer was detected to a higher extent than the first enantiomer. Thus, enantiomeric ratios greater than 1.0 were obtained for these three compounds during the excretion study. On the other hand, the enantiomeric ratios of M5 were found to be less than 1.0, due to a M2 (2) concentration always lower than that of M2 (1). For all compounds, a time-dependent increase of the initial enantiomeric ratio found were observed during the excretion study, as already described elsewhere [15]. In some cases, both enantiomers of M2 were not detected in the calibration probably due to the large urinary volume excreted during these time intervals.

As presented in Table 5, after 30 h of urinary excretion, 49.9% of the taken dose of tramadol was excreted as M1, M2 and M5 metabolites or as unchanged tramadol. The more abundant excreted enantiomer of tramadol metabolism was found to be

M5 (1) with 10.5% of the administered dose. The other enantiomer M5 (2) was approximately detected in the half proportion (4.8%). M1 (2) was found to represent 9.6% of the dose while M1 (1) was calculated counting for 6.5%. M2, previously indicated as the less present analytes, was in fact detected as 1.6% of M2 (2) and only 0.7% of M2 (1). As indicated above, 16.2% of unchanged tramadol was quantified and particularly (+)-tramadol represented 8.9% while (-)-tramadol was presented as 7.3%, which represents a mean excretion enantiomeric ratio of 1.22. (-)-Tramadol was clearly more metabolised by the healthy volunteer. As described by Paar et al. [5], the *O*-demethylation of T, conducing to the M1 formation was determined to be two-fold greater for the (-) enantiomer of tramadol than that of the (+) enantiomer. On the other hand, *N*-demethylation, conducing to M2, was determined to be considerably faster after incubation of the (+) enantiomer as compared with the (-) enantiomer of the racemate. According to the fact that (-)-tramadol was found to be more metabolised than (+)-tramadol and that the *N*-demethylated metabolite was detected to a lesser extent than the *O*-demethylated metabolite, M1, it could be suspected that the tramadol metabolism of the healthy volunteer was preferentially excerced via the *O*-demethylation.

Table 5
Enantiomeric distribution percentage of tramadol (T), *O*-demethyltramadol (M1), *N*-demethyltramadol (M2) and *O*-demethyl-*N*-demethyltramadol (M5) of a healthy volunteer up to 30 h after oral administration of 100 mg of tramadol hydrochloride

Compound	Enantiomeric distribution percentage (%)
T (-)	7.3
T (+)	8.9
M1 (1)	6.5
M1 (2)	9.6
M2 (1)	0.7
M2 (2)	1.6
M5 (1)	10.5
M5 (2)	4.8

4. Conclusions

Simultaneous enantiomeric baseline resolution of tramadol and its five phase I metabolites (M1, M2, M3, M4 and M5) were obtained using CMB as chiral selector into the BGE. The structural differences between the tramadol and its metabolites consist in a

86

series of demethylations on the phenyl moiety or on the amine group of the parent drug. These modifications were found too selectively influenced both the migration behaviour of these structural analogues during the electrophoretic process as well as the stereoselective. *O*-Methylation mostly influenced the analyte migration behaviour whereas the *N*-methylation played a leading role for the enantiomeric resolution of the analytes. A liquid–liquid extraction process was developed in order to pre-concentrate and clean the urine sample prior the chiral capillary zone electrophoretic analysis. The optimised procedure, using particularly small amounts of biological material, exhibited recoveries higher than 70% for tramadol and its main phase I metabolites, M1, M2 and M5. After validation of the method, analysis of urine sample of an healthy volunteer have demonstrated the usefulness of the developed method to investigate some of pharmacological parameters involved during tramadol metabolism.

Acknowledgements

Thanks are due to the President of "Consiglio Nazionale delle Ricerche" and to the Minister of "Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica", Italy for funds (project Legge 95/S.R. was supported for his stay at the Institute of Chromatography by the Swiss National Science Foundation.

References

- [1] P. Dayer, L. Collart, J.A. Desmeules, *Drugs* 47 (1994) 3.
- [2] L. Poulsen, L. Arendt-Nielsen, K. Brønner, S.H. Sindrup, *Clin. Pharmacol. Ther.* 60 (1996) 636.
- [3] J.A. Desmeules, V. Piguat, L. Collart, P. Dayer, *Br. J. Clin. Pharm.* 41 (1996) 7.
- [4] P. Dayer, J.A. Desmeules, L. Collart, *Drugs* 53 (1997) 18.
- [5] W.D. Paar, P. Frankus, H.J. Dengler, *Clin. Invest.* 70 (1992) 708.
- [6] R.B. Raffa, E. Friderichs, W. Reinman, R.P. Shank, E.E. Codd, J.L. Vaughn, H.I. Jacoby, N. Selve, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267 (1993) 331.
- [7] C. Rhoda Lee, D. McTavish, E.M. Sorkin, *Drugs* 46 (1993) 313.
- [8] W.D. Paar, P. Frankus, H.J. Dengler, *J. Chromatogr. B* 686 (1996) 221.
- [9] J. Lai, S. Ma, F. Porreca, R.B. Raffa, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 316 (1996) 369.
- [10] B. Levine, V. Ramcharitar, J.E. Smialek, *Forensic Sci. Int.* 86 (1997) 43.
- [11] R. Becker, W. Lintz, *J. Chromatogr.* 377 (1986) 213.
- [12] W. Lintz, H. Uragg, *J. Chromatogr.* 341 (1985) 65.
- [13] M. Mersalvic, L. Zupancic-Kralj, *J. Chromatogr. B* 693 (1997) 222.
- [14] K.E. Goeringer, B.K. Logan, G.D. Christian, *J. Anal. Tox.* 21 (1997) 529.
- [15] B. Elsing, G. Blaschke, *J. Chromatogr.* 612 (1993) 223.
- [16] A. Ceccato, P. Chiap, P. Hubert, J. Crommen, *J. Chromatogr. B* 698 (1997) 161.
- [17] M. Nobilis, J. Pastern, P. Anzenbacher, D. Svoboda, J. Kopecky, F. Perlik, *J. Chromatogr. B* 681 (1996) 177.
- [18] W. Guo, Q. Zhan, Y. Zhao, L. Wang, *Biomed. Chromatogr.* 12 (1998) 13.
- [19] G. Blaschke, presented at the 9th International Chiral Symposium, Nagoya, October 1997.
- [20] S. Rudaz, C. Desiderio, J.-L. Ventrey, S. Fanali, *Electrophoresis*, in press.
- [21] F. VonHeeren, W. Thormann, *Electrophoresis* 18 (1997) 2415.
- [22] W. Thormann, C. Zhang, A. Schmutz, *Ther. Drug Monit.* 18 (1996) 506.
- [23] S. Naylor, L.M. Benson, A.J. Tomlinson, J. Cap, *Electrophoresis* 1 (1994) 181.
- [24] W. Thormann, S. Moheni, J. Caslavka, A. Schmutz, *Electrophoresis* 15 (1994) 3.
- [25] S. Fanali, *J. Chromatogr. A* 735 (1996) 77.
- [26] M.M. Rogan, K.D. Altria, D.M. Goodall, *Chirality* 6 (1994) 25.
- [27] K.D. Altria, *J. Chromatogr.* 646 (1993) 245.
- [28] R. Kuhn, S. Hoffstetter-Kuhn, *Chromatographia* 34 (1992) 505.
- [29] S. Fanali, C. Desiderio, Z. Aturki, *J. Chromatogr. A* 772 (1997) 185.
- [30] B. Chankvetadze, *J. Chromatogr. A* 792 (1997) 269.
- [31] W. Lindner, B. Böhs, V. Scidel, *J. Chromatogr. B* 697 (1995) 549.
- [32] W. Shiltzner, G. Caponecchi, S. Fanali, A. Rizzi, E. Kneudler, *Electrophoresis* 15 (1994) 769.

Ans: WO ANCH SILVA 27080472



87

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenl gungsschrift
⑩ DE 195 25 137 A 1

⑪ Akzenzeichen: 195 25 137.7
⑭ Anmeldetag: 11. 7. 85
⑮ Offenlegungstag: 18. 1. 97

⑥ Int. Cl. 8:
C 07 C 215/46
C 07 C 217/58
C 07 C 219/28
C 07 C 213/02
C 07 C 271/58
C 07 C 229/08
A 61 K 31/135
C 07 D 213/84
C 07 D 285/112
C 07 D 333/84
C 07 D 277/34

DE 195 25 137 A 1

⑦ Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑦ Erfinder:
Buschmann, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 52068 Aachen, DE;
Straßburger, Wolfgang, Prof. Dipl.-Chem. Dr., 52148 Würselen, DE;
Selve, Norma, Dipl.-Biol. Dr., 5207 Aachen, DE;
Friderichs, Elmar, Dr., 52223 Stolberg, DE

④ 8-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe
⑤ Es werden 8-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen in Arzneimitteln beschrieben.

DE 195 25 137 A 1

Beschreibung

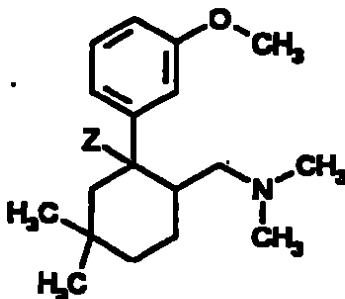
Die Erfindung betrifft 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen in Arzneimitteln.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht ausschließlich opioidder, aber gut wirksamer Schmerztherapie. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für die Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Opiode werden seit vielen Jahren zur Schmerzbehandlung eingesetzt, obwohl sie eine Reihe von Nebenwirkungen, beispielsweise Abhängigkeit, Atemdepression, gastrointestinale Hemmwirkung und Obstipation, hervorrufen. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen, beispielsweise speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Pergamon Press, New York, 1990).

Tramadolhydrochlorid — (1RS,2RS)-2[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid — nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opiode bekannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pharmacol. Exp. Ther. 267, 33 (1993)). Tramadol ist ein Racemat und besteht aus gleichen Mengen an (+)- und (-)-Enantiomer. In vivo bildet der Wirkstoff den Metaboliten O-Desmethyl-tramadol, der ebenfalls als Enantiomerengemisch vorliegt. Untersuchungen haben ergeben, daß sowohl die Enantiomeren von Tramadol als auch die Enantiomeren der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)).

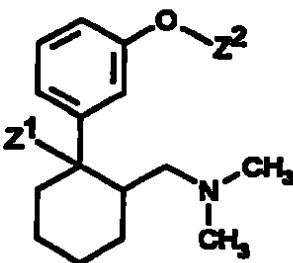
Aus Chem. Pharm. Bull. 32, 2279 (1984) sind Verbindungen der Formel



bekannt, in der Z H oder OH bedeutet. Diese Substanzen besitzen eine analgetische Wirkung, die im Vergleich zu Tramadol deutlich schwächer ist.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in der Entwicklung von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zur Behandlung starker Schmerzen eignen, ohne die für Opiode typischen Nebenwirkungen hervorzurufen. Darüber hinaus sollten die zu entwickelnden Substanzen nicht die während der Behandlung mit Tramadol in manchen Fällen auftretenden Nebenwirkungen, beispielsweise Übelkeit und Erbrechen, besitzen.

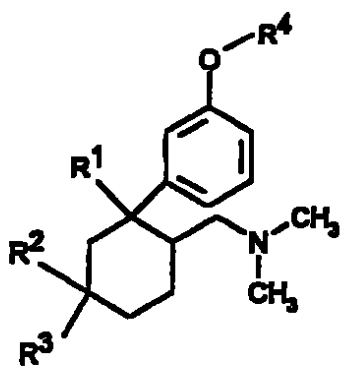
Es wurde nun gefunden, daß die an die zu entwickelnden Substanzen gestellten Anforderungen von bestimmten 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen erfüllt werden. Diese Verbindungen zeichnen sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung aus, die im Vergleich zu Tramadol und zu den aus Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (1A) 107 (1978) bekannten Verbindungen der Formel



mit Z¹ H, OH oder Cl und Z² CH₃ oder Z¹ OH und Z² H deutlich verstärkt ist.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I

40
58



in der

R^1 H, OH, Cl oder F ist,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_1-4 -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, $OCH_2-C_6H_5$, $O-C_1-4$ -Alkyl, Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^2 oder R^3 H bedeutet,

R^4 H, CH_3 , $PO(OC_1-4-Alkyl)_2$, $CO(OC_1-3-Alkyl)$, $CO-NH-C_6H_4-C_1-3-Alkyl$, $CO-C_6H_4-R^5$, $CO-C_1-3-Alkyl$, $CO-CHR^6-NHR^7$ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

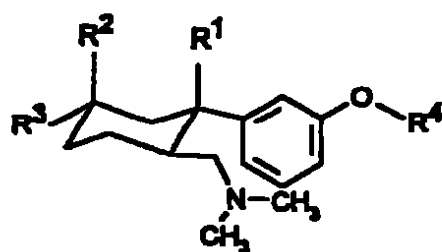
R^5 $OC(O)C_1-3-Alkyl$ in ortho-Stellung oder $CH_2-N(R^8)_2$ in meta- oder para-Stellung, wobei R^8 C_1-4 -Alkyl oder beide Reste R^6 zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder C_1-6 -Alkyl bedeuten,

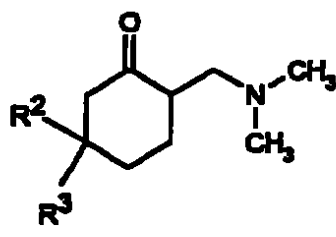
mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten, R^4 nicht CH_3 ist, wenn R^1 H, OH oder Cl bedeutet oder R^4 nicht H ist, wenn R^1 OH bedeutet,

in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

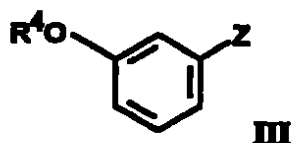
Bevorzugte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen entsprechen der Formel I mit R^1 H, OH oder F. Besonders bevorzugt werden 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindungen in Form ihrer Diastereomeren mit der Konfiguration der Formel Ia, in der der Phenylring und die Dimethylaminomethyl-Gruppe trans zueinander stehen:



Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R^1 OH bedeutet und R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_1-4 -Alkyl, Benzyl, CF_3 , Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 oder R^3 H ist und R^4 H, CH_3 oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß R^4 weder CH_3 noch H ist, wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten, wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß ein β -Dimethylaminoketon der Formel II



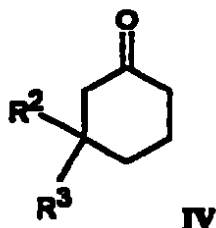
mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III



in der Z MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

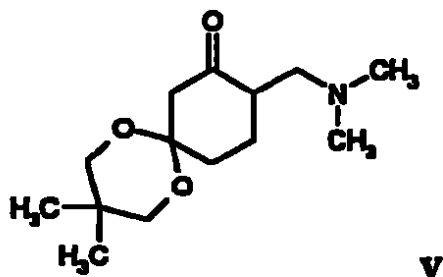
Die Reaktion eines β -Dimethylaminoketons mit einer Grignard-Verbindung der Formel III oder mit einer lithiumorganischen Verbindung der Formel III kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen -70°C und $+60^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden. Lithiumorganische Verbindungen der Formel III lassen sich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel III, in der Z Cl Br oder I bedeutet, mit beispielsweise einer *n*-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen/Lithiumaustausch erhalten. Bei der Umsetzung eines β -Dimethylaminoketons der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung werden 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindungen mit der bevorzugten relativen Konfiguration der Formel Ia erhalten.

β -Dimethylaminoketone der Formel II sind aus Ketonen der Formel IV

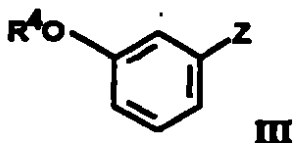


durch Umsetzung mit Dimethylaminohydrochlorid und Formaldehyd in Eisessig oder in einem C_1 - α -Alkylalkohol oder durch Umsetzung mit Dimethylammoniummethylenchlorid in Acetonitril unter Acetylchloridkatalyse erhältlich (Synthesis 1973, 703; Tietze, Eicher in "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum", Thieme-Verlag, Stuttgart 1991, Seite 189). Die bei der Aminomethylierungsreaktion entstehenden diastereomeren β -Dimethylaminoketone können entweder durch silenchromatographische Trennung oder durch fraktionierte Kristallisation ihrer Hydrochloride aus einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise 2-Butanon und/oder Aceton, diastereomerenrein erhalten werden.

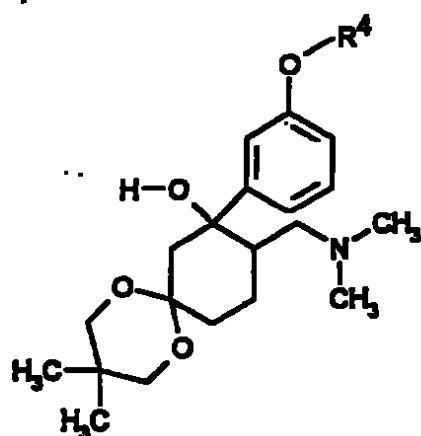
Ferner ist Erfindungsgegenstand ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindungen der Formel I, in der R^1 OH ist, einer der Reste R^2 oder R^3 H und der andere OH, $\text{O}-\text{C}_1$ - α -Alkyl oder $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ bedeuten und R^4 H, CH_3 oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein β -Dimethylaminoketon mit spirocyclischer Acetalstruktur der Formel V



mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III

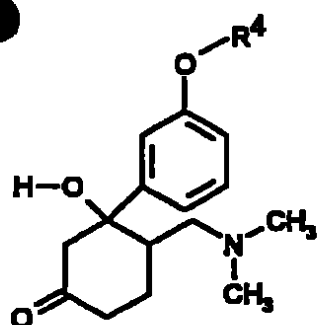


in der Z MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VI

48
91
89

VI

umsetzt, die erhaltene Verbindung der Formel VI durch protonen-katalysierte Deacetalisierung in das entsprechende Ketonderivat der Formel VIII

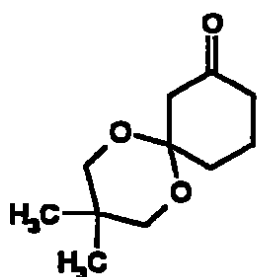


VIII

überführt und das erhaltene Ketonderivat anschließend mit einem komplexen Alkalimetallhydrid zu einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R^2 oder R^3 OH bedeutet, reduziert und gewünschtenfalls die durch Reduktion erhaltene Verbindung der Formel I nach Überführung in ein Alkalisalz mit einem C_{1-4} -Alkyl- oder Benzylhalogenid in eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R^2 oder R^3 $O-C_{1-4}$ -Alkyl oder $OCH_2C_6H_5$ bedeutet, überführt.

Die Reduktion einer Verbindung der Formel VIII wird vorzugsweise mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether und/oder einem C_{2-4} -Alkylalkohol durchgeführt. Sofern nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Verbindung mit R^2 oder R^3 OC_{1-4} -Alkyl oder OCH_2Ph erhalten werden soll, wird die durch Reduktion erhaltene Verbindung mit einem Alkalihydrid, beispielsweise Natrium- und/oder Kaliumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid in die entsprechende Alkalisalzverbindung überführt und anschließend mit einem C_{1-4} -Alkyl- oder Benzylhalogenid umgesetzt.

β -Dimethylaminoketone mit spirocyclischer Acetalstruktur der Formel V sind aus 9-Dimethylaminomethyl-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-on der Formel VII



VII

welches durch gezielte Monoacetalisierung von Cyclohexan-1,3-dion zugänglich ist, durch Umsetzung mit Dimethylammoniummethylenchlorid in Acetonitril unter Acetylchlorid-Katalyse erhältlich (Synthesis 1973, 703; Tietze, Eicher in "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum", Thieme-Verlag, Stuttgart 1991, Seite 189).

Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R^1 H ist und R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , $OCH_2C_6H_5$ oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^2 oder R^3 H ist, und R_4 H, CH_3 oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenyl-

gruppe bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel I, in der R¹ Cl ist, mit Zinkborhydrid, Zinkcyanoborhydrid oder Zinncyanoborhydrid in einem Ether oder eine Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, mit Raney-Nickel in einem C₂-4-Alkylalkohol umgesetzt wird.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Cl ist, mit einem Borhydrid wird vorzugsweise in Diethylether und/oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C durchgeführt. Die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, mit Raney-Nickel wird vorzugsweise in einem C₂-4-Alkylalkohol bei einer Temperatur zwischen 70 und 100°C durchgeführt (J. Org. Chem. 59, 6895 (1994) und Angew. Chem. 95, 568 (1983)).

Cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ H ist, einer der Reste R² oder R³ H und der andere Cl bedeutet und R⁴ H, CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe darstellt, sind aus den entsprechenden Cyclohexanverbindungen der Formel I, in der einer der Reste R² oder R³ H und der andere OH ist und R¹ und R⁴ eine der vorgenannten Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit Thionylchlorid oder Salzsäure/Zinkchlorid in an sich bekannter Weise erhältlich (J. Chem. Soc. 1943, 636; J. Org. Chem. 17, 1116 (1952)).

Erfindungsgegenstand ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ H, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃ oder F bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H ist, und R⁴ CH₃ bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel I mit R¹ Cl in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in einem C₁-4-Alkylalkohol hydriert wird. Die Hydrierung wird vorzugsweise bei einem Druck zwischen 1 und 100 bar und einer Temperatur zwischen 20 bis 80°C durchgeführt.

Verbindungen der Formel I, in der R¹ H ist, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃ oder F bedeuten und R⁴ H ist, lassen sich auch aus den entsprechenden Methoxyphenyl-Verbindungen durch mehrstündiges Erhitzen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure erhalten (Chem. Rev. 54, 615 (1954); J. Am. Chem. Soc. 74, 1316 (1952)).

Die Cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ Cl ist und keiner der Reste R² und R³ OH bedeutet, sind durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, in Form der freien Base oder als Hydrochlorid mit Thionylchlorid in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0 und 20°C erhältlich. Bei diesem Verfahren verläuft der Chloraustausch unter Erhalt der Konfiguration. Cyclohexanverbindungen der Formel I mit R¹ Cl und R² oder R³ OH sind aus den entsprechenden Verbindungen mit R¹ Cl und R² oder R³ OCH₂C₆H₅ in an sich bekannter Weise erhältlich.

Ferner ist Erfindungsgegenstand ein Verfahren zur Herstellung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ F ist, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, C-F₂OCH₂-C₆H₅, Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H ist und R⁴ CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der Formel I, in der R¹ OH ist, mit Dimethylamino-schwefeltrifluorid umgesetzt wird. Vorzugsweise wird die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, 1,1,2-Trichlorethan und/oder Toluol bei einer Temperatur zwischen -50°C und +30°C durchgeführt (Org. Res. 35, 513 (1988)).

Verbindungen der Formel I, in der R¹ F ist, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃, OCH₂-C₆H₅, Cl oder F bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² und R³ H ist und R⁴ H bedeutet, lassen sich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in der R¹ OH und R⁴ eine Trialkylsilylgruppe bedeutet, mit Dimethylamino-schwefeltrifluorid und anschließender Silyletherspaltung mit wäßrigen Mineral säuren erhalten. Eine bevorzugte Trialkylsilylgruppe ist die Dimethyl-tert-butylsilylgruppe.

Eine weitere Möglichkeit, 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindungen der Formel I zu erhalten, in der R¹ OH oder H, R⁴ H und keiner der beiden Reste R² und R³ Cl, F oder CF₃ bedeuten, besteht in der selektiven Etherspaltung mit Diisobutylaluminiumhydrid einer 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanverbindung, die vorzugsweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130°C durchgeführt wird (Synthesis 1975, 617).

Des weiteren lassen sich 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der R¹ OH, H oder F und R⁴ H bedeuten und R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-4-Alkyl, Benzyl, CF₃, F, Cl, OH oder O-C₁-4-Alkyl bedeuten, aus den entsprechenden 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-benzyloxyphenyl)-cyclohexanverbindungen durch reduktive Debenzylierung erhalten. Die Debenzylierung wird vorzugsweise in Gegenwart von Platin oder Palladium auf einem Trägermaterial in Gegenwart von Wasserstoff in einem Lösungsmittel, beispielsweise Essigsäure und/oder einem C₁-4-Alkylalkohol, bei einem Druck zwischen 1 und 100 bar und einer Temperatur zwischen 20 und 100°C durchgeführt.

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der OR⁴ eine Phosphat-, Carbonat-, Carbamat-, Carboxylat-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe bedeutet, lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexanverbindungen in Form ihrer Alkalisalze mit einem Alkalisalz eines Dialkylchlorophosphates, mit einem Alkylchloroformiat, mit einem Aryl- oder Heteroarylisocyanat, mit einem Carbonsäurechlorid oder einem Aryl- oder Heteroarylhalogenid erhalten. Die Umsetzungen werden üblicherweise in einem Lösungsmittel, beispielsweise Toluol, Dichlormethan, Diethylether und/oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -15°C und +110°C durchgeführt (Drugs of the Future 16, 443 (1991); J. Med. Chem. 30, 2008 (1989) und 32, 2503 (1989); J. Org. Chem. 43, 4797 (1978); Tetrahedron Lett. 1977, 1571; J. Pharm. Sci. 57, 774 (1968)). Die Umsetzungen mit einem Aryl- oder Heteroarylhalogenid werden in Gegenwart von Kupferpulver und/oder einem Kupfer-I-halogenid als Katalysator durchgeführt.

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I, in der OR⁴ eine α-Aminosäuregruppe ist, lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohex-

49
92
90

anverbindung mit der entsprechenden 2-t-Butoxycarbonylamino-carbonsäure unter Verwendung von Triethylamin und Kupplungsreagenzien, beispielsweise Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorasilan in Gegenwart von Wasser in einem der vorgenannten Lösungsmittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine ausgeprägte analgetische Wirkung und sind toxikologisch unbedenklich. Sie eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe. Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand auch die Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-1-cyclohexanverbindung der Formel I als Wirkstoff in Arzneimitteln, vorzugsweise als Wirkstoff in Schmerzmitteln.

Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten neben mindestens einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal und örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, an den Schleimhäuten und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säfte und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hauptpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Aus oral oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 10 bis 500 mg pro kg wenigstens einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I appliziert.

Beispiele

Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem Siedebereich von 50–70°C benutzt. Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

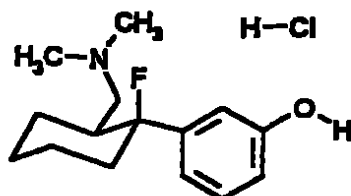
Die dünnsschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

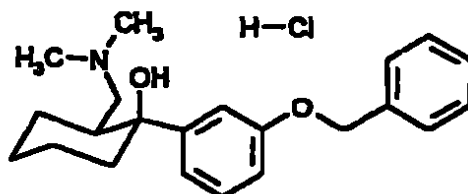
RT bedeutet Raumtemperatur, Schmp. Schmelzpunkt.

Beispiel 1



(–)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluorocyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (–1)

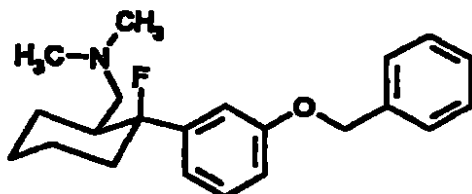
1. Stufe



(-)-(1S,2S)-1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethylcyclohexanol, Hydrochlorid (-2)

Aus (-)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung/Dichlormethan die Base freigesetzt und nach Trocknung der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 135 g (345 mmol) Base wurden in 675 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 29,1 g 50%-igem Natriumhydrid in mehreren Portionen versetzt. Nach Zugabe von 69 ml (594 mmol) Benzoylchlorid wurde drei Stunden auf 70°C erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Es wurde dreimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (204 g) wurde in 1000 ml 2-Butanon aufgenommen und mit 76 ml (600 mmol) Trimethylchlorsilan und 10,9 ml Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur kristallisierten 190 g (93% der Theorie) Hydrochlorid (-2) mit einem Schmelzpunkt von 207–210°C aus.
 $[\alpha]_D^{25} = -27,0^\circ$ (c = 1,02; Methanol)

2. Stufe



(-)-(1S,2S)-[2-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-fluoro-cyclohexylmethyl]-dimethyl-amin (-3)

Zu einer Lösung von 80,6 g (500 mmol) Diethylamino-schwefeltrifluorid in 450 ml trockenem Dichlormethan wurden bei -40°C 147,7 g (435 mmol) (-2) gelöst in 1500 ml trockenem Dichlormethan, getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 120 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiterem einstündigen Rühren bei Raumtemperatur wurde auf 0–5°C gekühlt und mit 500 ml Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das erhaltene Rohgemisch (185 g) wurde in vier Portionen aufgeteilt. Jede Portion wurde auf eine 8 x 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselsol, gegeben und mit Ethylacetat/Methanol = 1:1 eluiert. Insgesamt wurden 103 g (69% der Theorie) Base (-3) als hellgelbes viskoses Öl erhalten.

3. Stufe

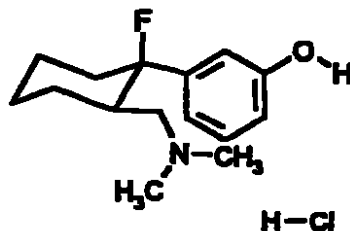
(-)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (-1)

7,75 g (22,7 mmol) (-3) wurden in 40 ml trockenem Methanol gelöst und in einer Hydrierapparatur mit 2,0 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) versetzt. Nach 35 Minuten Rühren bei Raumtemperatur waren 430 ml Wasserstoff verbraucht. Der Katalysator wurde durch Filtration und Methanol durch Destillation entfernt. Es wurden 6,3 g Base gewonnen, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon/Aceton (1/1) 4,9 g (75% der Theorie) Hydrochlorid (-1) erhalten wurden.

Schmp: 188–190°C

$[\alpha]_D^{25} = -29,6^\circ$ (c = 1,02; Methanol)

Beispiel 2



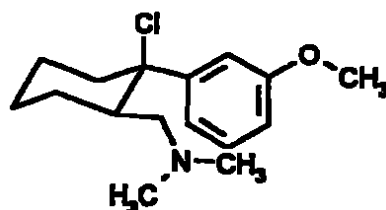
(+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (+1)

Ausgehend von (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurde unter den in Beispiel 1 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (+1) in einer Ausbeute von 48% der Theorie erhalten.

Schmp: 188–190°C

$[\alpha]_D^{25} = +28,3^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 3



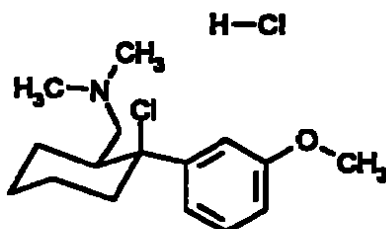
H-Cl

(+)-(1R,2R)-[2-Chloro-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (+4)

10 g (33,4 mmol) (+)-(1R,2R)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid wurden bei Raumtemperatur mit 10 ml Thionylchlorid versetzt. Zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde anschließend zwei Stunden Stickstoff über das Reaktionsgemisch geleitet. Nach erneuter Zugabe von 10 ml Thionylchlorid wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden stehen gelassen, bevor innerhalb von 0,5 Stunden überschüssiges Thionylchlorid mit Hilfe eines Stickstoffstromes erneut entfernt wurde. Nach Trocknung wurde der Rückstand in 50 ml eiskaltem 2-Butanon gelöst und unter Rühren mit 50 ml Diisopropylether versetzt, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Zur Vervollständigung wurde die Suspension noch zwei Stunden unter Eisbadkühlung gerührt. Es wurden 5,9 g (55% der Theorie) (+4) erhalten.

Schmp: 120–121°C (Zersetzung)
 $[\alpha]_D^{25} = +4,7^\circ$ (c = 0,91; Methanol)

Beispiel 4



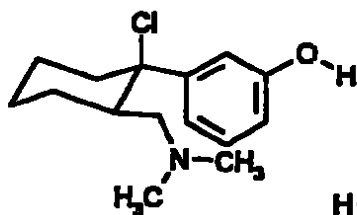
H-Cl

(-)-(1S,2S)-[2-Chloro-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (-4)

Ausgehend von (-)-(1S,2S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid wurden unter den in Beispiel 3 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (-4) in einer Ausbeute von 55% der Theorie erhalten.

Schmp: 120–122°C
 $[\alpha]_D^{25} = -5,2^\circ$ (c = 0,93; Methanol)

Beispiel 5



H-Cl

(+)-(1R,2R)-3-(1-Chloro-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (+5)

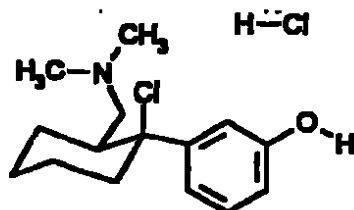
3,6 g (12,6 mmol) (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurden bei Raumtemperatur mit 3 ml Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde dann zwei Stunden Stickstoff über das Reaktionsgemisch geleitet. Nach erneuter Zugabe von 4 ml Thionylchlorid wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor innerhalb von zwei Stunden überschüssiges Thionylchlorid mit Hilfe eines Stickstoffstromes entfernt wurde. Der Rückstand wurde in 70 ml 2-Butanon gelöst und unter Rühren mit 50 ml Diisopropylether versetzt. Das auskristallisierte Hydrochlorid wurde dreimal mit 25 ml 2-Butanon dekantierend gewaschen.

Nach Trocknung wurden 1,8 g (46% der Theorie) (+5) erhalten.

Schmp: 145—146°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = +5,2^\circ$ (c = 0,93; Methanol)

Beispiel 6



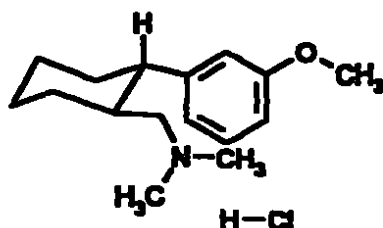
(-)-(1S,2S)-3-(1-Chloro-2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, Hydrochlorid (-5)

Ausgehend von (-)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurde unter den in Beispiel 5 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (-5) in einer Ausbeute von 48% der Theorie erhalten.

Schmp: 146—147°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = -7,8^\circ$ (c = 1,01; Methanol)

Beispiel 7



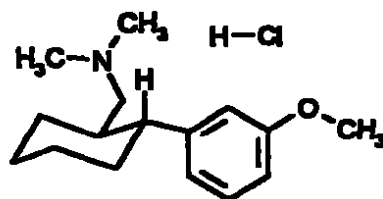
(+)-(1S,2R)-2-(3-Methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl-dimethylamin, Hydrochlorid (+6)

48 g getrocknetes Zinkchlorid wurden in 580 ml trockenem Ether gelöst und anschließend zu einer Aufschlämmung von 31 g Natriumborhydrid in 1800 ml Ether getropft. Nach 12-stündigem Rühren wurden von der erhaltenen Zinkborhydrid/Natriumchlorid-Suspension 500 ml abdekantiert und tropfenweise zu 10,2 g (32 mmol) (+4) in 200 ml trockenem Ether gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Eisbadkühlung tropfenweise mit 40 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die Etherphase zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es wurden 9,6 g eines Amin-Boran-Komplexes erhalten, der zur Isolierung der freien Base in 100 ml trockenem Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe von 7,5 g Triphenylphosphin wurde 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 100 ml 5%-iger Salzsäure versetzt, wobei anschließend die Salzsäurephase noch zweimal mit 50 ml Ether gewaschen wurde. Danach wurde die Salzsäurephase mit konzentrierter Natronlauge unter Eisbadkühlung alkalisiert und zweimal mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand (7,8 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchlorasilan/Wasser kristallisierten 6,9 g (76% der Theorie) Hydrochlorid (+6) aus.

Schmp: 203—204°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = +68,0^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 8

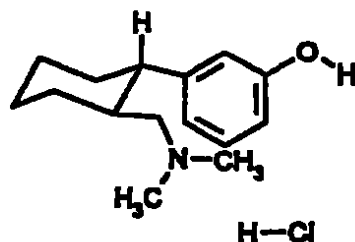


(-)-(1R,2S)-[2-(3-Methoxy-phenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (-6)

Ausgehend von 10,2 g (32 mmol) (-4) wurde unter den in Beispiel 7 angegebenen Bedingungen das Enantiomere (-6) in einer Ausbeute von 75% der Theorie erhalten.

Schmp: 201–203°C (Zersetzung)

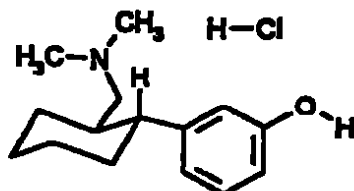
$[\alpha]_D^{25} = -67,1^\circ$ (c = 1,0; Methanol)

Beispiel 9**(+)-(1S,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (+7)**

4,3 g (15 mmol) (+6), erhalten gemäß Beispiel 7, wurden mit 100 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure versetzt. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde bis zur alkalischen Reaktion mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach zweimaliger Extraktion mit je 50 ml Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (4 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchlorsilan/Wasser kristallisierten 3,96 g (98% der Theorie) Hydrochlorid (+7) aus.

Schmp: 177–178°C (Zersetzung)

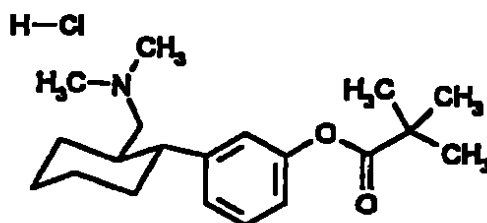
$[\alpha]_D^{25} = +67,5^\circ$ (c = 1,0; Wasser)

Beispiel 10**(-)-(1R,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (-7)**

Ausgehend von (-6), hergestellt nach Beispiel 8, wurde das Enantiomere (-7) unter den in Beispiel 9 angegebenen Bedingungen in 95%iger Ausbeute erhalten.

Schmp: 174–176°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = -66,1^\circ$ (c = 0,96; Methanol)

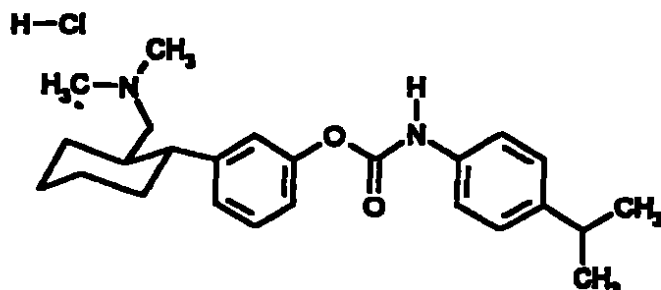
Beispiel 11**(-)-(1R,2S)-2,2-Dimethyl-propionsäure-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester, Hydrochlorid (-8)**

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 1,7 g (7,3 mmol) der erhaltenen Base wurden in 10 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 400 mg Natriumhydrid (50%ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde noch 30 Minuten bei 50°C geführt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 1,03 ml (8,4 mmol)

2,2-Dimethyl-propionylchlorid zutropft und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur geführt, bevor das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen wurde. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 2,3 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 4 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 7/1 ergab 1,75 g Base, aus der mit Trimethylchlorasilan/Wasser in 2-Butanon/Diisopropylether 1,75 g (70% der Theorie) Hydrochlorid (-8) mit einem Schmelzpunkt von 218–219°C erhalten wurden.

$[\alpha]_D^{25} = -3,7^\circ$ ($c = 1,07$; Methanol)

Beispiel 12



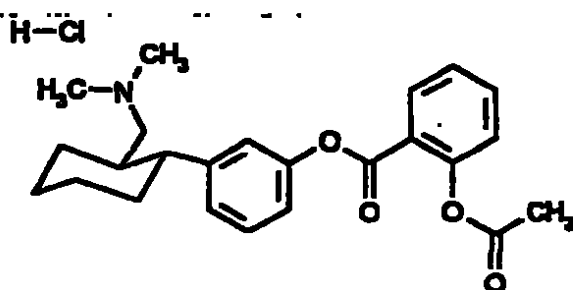
(-)-(1R,2S)-2-[3-(p-Isopropyl-phenyl-carbamoyl)-oxy-phenyl]-cyclohexyl-methyl-dimethylamin, Hydrochlorid (-9)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 2,1 g (9,0 mmol) der erhaltenen Base wurden in 20 ml trockenem Toluol gelöst und mit 1,62 g (10 mmol) 4-Isopropylphenylisocyanat versetzt. Nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Toluol destillativ entfernt. Der Rückstand (2,5 g) wurde auf eine 5,5 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Methanol/Ethylacetat = 1/1 eluiert. Es wurden 1,94 g Base gewonnen, aus der mit Trimethylchlorasilan/Wasser in n-Propylacetat 1,8 g (46% der Theorie) Hydrochlorid (-9) erhalten wurden.

Schmp: 156°C

$[\alpha]_D^{25} = -16,3^\circ$ ($c = 1,09$; Methanol)

Beispiel 13



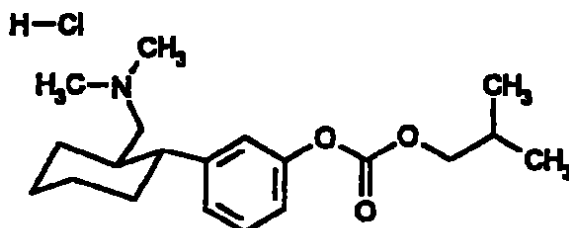
(-)-(1R,2S)-2-Acetoxy-benzoessure-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester, Hydrochlorid (-10)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung das Dichlormethan destillativ entfernt. 0,7 g (3,0 mmol) der erhaltenen Base wurden in 7 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,6 g (3,24 mmol) 2-Acetyl-benzoyl-chlorid, gelöst in 3 ml trockenem Dichlormethan, versetzt. Nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wäßrige Phase zweimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 1,1 g Rohgemisch gewonnen, aus dem auf eine 3 x 8 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ether ergab 0,77 g Base, aus der mit Trimethylchlorasilan/Wasser in Ether 0,77 g (54% der Theorie) Hydrochlorid (-10) erhalten wurden.

Schmp: 171–174°C

$[\alpha]_D^{25} = -27,5^\circ$ ($c = 1,15$; Methanol)

Beispiel 14

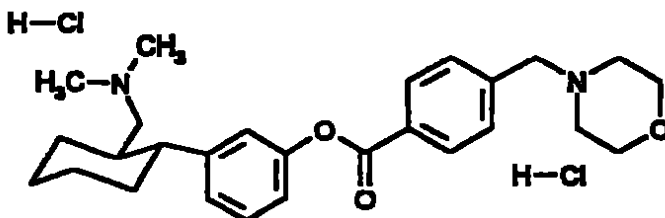


(-)-(1R,2S)-Kohlensäure-[3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl]-ester-isobutylester, Hydrochlorid (-11)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 2,34 g (10 mmol) der erhaltenen Base wurden in 11 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 0,54 g Natriumhydrid (50%ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 1,44 ml (11 mmol) Isobutyl-chloroformiat zugetropft und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Reaktionsgemisch mit 40 ml Wasser versetzt wurde. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 3,8 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ether ergab 2,17 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in Ether 1,5 g (41% der Theorie) Hydrochlorid (-11) als farbloser Sirup erhalten wurden.

$[\alpha]_D^{25} = -33,7^\circ$ (c = 1,16; Methanol)

Beispiel 15



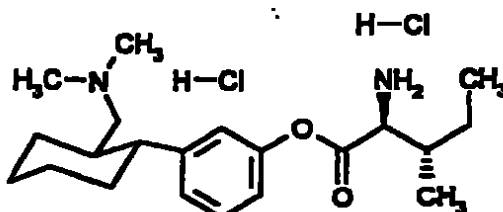
(-)-(1R,2S)-4-Morpholin-4-yl-methyl-benzoesäure-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester, Dihydrochlorid (-12)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 1,9 g (8,1 mmol) der erhaltenen Base wurden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,2 g (9,2 mmol) 4-Morpholin-4-yl-methyl-benzoylchlorid, Hydrochlorid (hergestellt nach US 4,623,486) versetzt. Nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 2,9 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 4 x 20 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 2/1 ergab 0,77 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in Ether 0,41 g (10% der Theorie) Dihydrochlorid (-12) erhalten wurden.

Schmp: 234–236°C

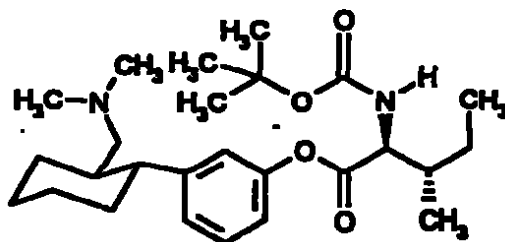
$[\alpha]_D^{25} = -26,8^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 16



(+)-(2S,3S)-2-Amino-3-methyl-pentansäure-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-ester, Dihydrochlorid (+13)

1. Stufe



(-)-(2S,3S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-pentansäure-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenylester (-14)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung das Dichlormethan destillativ entfernt. 2,1 g (9,8 mmol) der erhaltenen Base wurden in 140 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander mit 2,19 g (9,5 mmol) (-)-(2S,3S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-pentansäure, Monohydrat, 2,63 ml (19 mmol) Triethylamin und 4,94 g (9,5 mmol) Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (10,1 g) auf eine 7 x 40 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Ethylacetat/Methanol = 1/1 ergab 2,66 g Base (-14).

2. Stufe

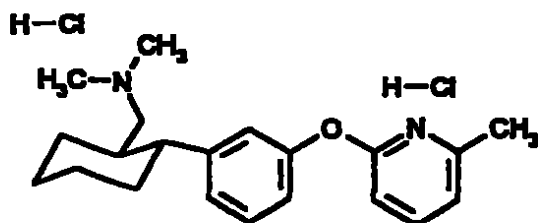
(+)-(2S,3S)-2-Amino-3-methyl-pentansäure-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-ester, Dihydrochlorid (+13)

2,66 g (5,7 mmol) (-14) wurden in 60 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0,23 ml Wasser (13 mmol) und 2,52 ml (19,5 mmol) Trimethylchlorasilan versetzt. Anschließend wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Ether kristallisierten 2,1 g (56% der Theorie) Hydrochlorid (+13) an.

Schmp: 154°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = +16,6^\circ$ (c = 1,05; Methanol)

Beispiel 17



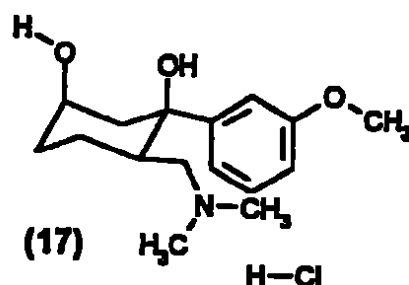
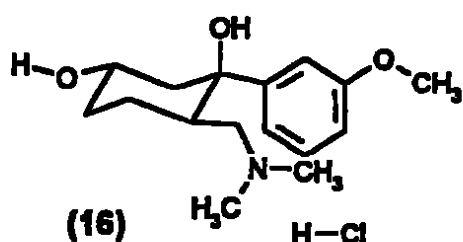
(-)-(1R,2S)-Dimethyl-2-[3-(6-methyl-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-cyclohexyl-methyl-amin, Dihydrochlorid (-15)

Aus dem Enantiomeren (-7), hergestellt nach Beispiel 10, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 2,1 g (9,8 mmol) der erhaltenen Base wurden in 10 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 475 mg Natriumhydrid (50%ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde 10 Minuten bei 60°C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 1,5 ml (13,7 mmol) 2-Chlor-6-methylpyridin zugetropft. Nach Zugabe von 30 mg Kupferpulver und 30 mg Kupfer-I-chlorid wurde 7 Stunden bei 140°C gerührt, bevor auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 10 ml Natronlauge und anschließend mit 10 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 3,2 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 5 x 20 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ether/konzentrierter Ammoniaklösung = 99,5/0,5 ergab 1,0 g Base, aus der mit Trimethylchlorasilan/Wasser in 2-Butanon/Ethylacetat 1,89 g (53% der Theorie) Dihydrochlorid (-15) erhalten wurden.

Schmp: 60°C (Sinterung)

$[\alpha]_D^{25} = -44,6^\circ$ (c = 1,0; Methanol)

Beispiel 18

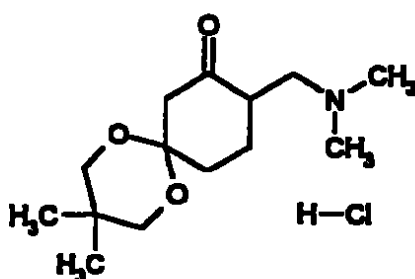


(1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (16)

und

(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (17)

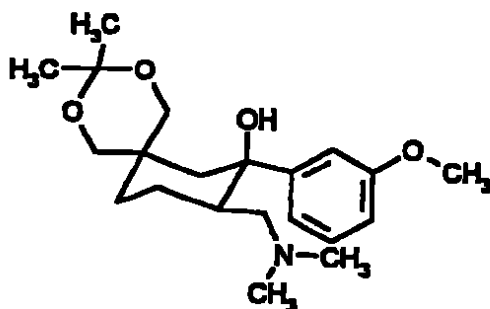
1. Stufe



9-Dimethylaminomethyl-3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-on, Hydrochlorid (18)

125 g (630 mmol) 3,3-Dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-on, welches durch azeotrope Acetalisierung von Cyclohexan-1,3-dion mit 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol in Toluol als Lösungsmittel unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure als Katalysator erhalten wurde, und 59 g (630 mmol) Dimethylammoniummethylenchlorid wurden in 400 ml trockenem Acetonitril bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Acetylchlorid wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei eine farblose, klare Lösung entstand. Anschließend wurden 800 ml trockener Ether zum Reaktionsgemisch getropft, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Es wurden 158 g (98% der Theorie) (18) erhalten.

2. Stufe

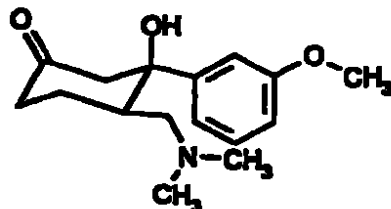


(8RS,9RS)-9-Dimethylaminomethyl-8-(3-methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-ol (19)

Zu 3,88 g (160 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 20 ml (158 mmol) 1-Brom-3-methoxy-benzol, gelöst in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran, so zugegeben, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach vollständiger Zugabe von 1-Brom-3-methoxybenzol wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und danach auf 5–10°C abgekühlt. Aus dem Hydrochlorid (18) aus Stufe 1 wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 32,7 g (150 mmol) der erhaltenen Base wurden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und zur Grignard-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen und anschließend erneut auf 5–10°C abgekühlt. Durch Zugabe von 140 ml 20%iger Ammoniumchloridlösung wurde die Grignardlösung

zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ml Ether/Tetrahydrofuran = 1/1 verdünnt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (43,6 g) auf eine 8 x 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Ethylacetat/Methanol = 1/1 extrahiert. Die erhaltene Base wurde erneut auf eine 5 x 13 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Diisopropylether/Methanol = 1/1 eluiert. Es wurden 22,1 g (42% der Theorie) Base als hellgelbes, viskoses Öl erhalten.

3. Stufe



(3RS,4RS)-4-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanon (20)

61,8 g (176 mmol) Base (19) aus Stufe 2 wurden in 800 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0–5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 30 Minuten 800 ml wäßrige Salzsäure (konz. Salzsäure/Wasser = 1/5) zugegeben. Anschließend wurde eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt, bevor erneut auf 0–5°C abgekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurden 200 ml konzentrierte Natronlauge zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann dreimal mit 250 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (55 g) auf eine 8 x 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Diisopropylether/Methanol = 7/1 und später mit Ethylacetat/Methanol = 4/1 eluiert. Die erhaltene Base (24,7 g) wurde in 1000 ml 2-Butanon aufgenommen und mit Trimethylchlorasilan/Wasser versetzt. Es kristallisierten 16,5 g (24% der Theorie) Hydrochlorid (20) mit einem Schmelzpunkt von 161–163°C aus.

4. Stufe

(1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (16)

und

(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (17)

Aus dem Hydrochlorid (20), hergestellt nach Stufe 3, wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 27 g (97 mmol) der erhaltenen Base wurden in 300 ml Isopropanol gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 1,8 g (47,5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor auf 0–5°C abgekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurden 68 ml verdünnte Salzsäure (konz. Salzsäure/Wasser = 1/3) zugegeben. Unmittelbar nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert. Nach destillativer Entfernung der Lösungsmittel wurde der Rückstand (40 g) in 200 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand (29,6 g) wurde auf eine 7 x 45 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und zunächst mit Methanol und anschließend mit Methanol/konzentrierter Ammoniaklösung = 99,5/0,5 eluiert. Auf diese Weise konnten 11,3 g Base der Verbindung (16) und 13,5 g Base der Verbindung (17) erhalten werden. Die erhaltenen Basen wurden in 2-Butanon aufgenommen und mit Trimethylchlorasilan/Wasser versetzt, wobei die Hydrochloride auskristallisierten.

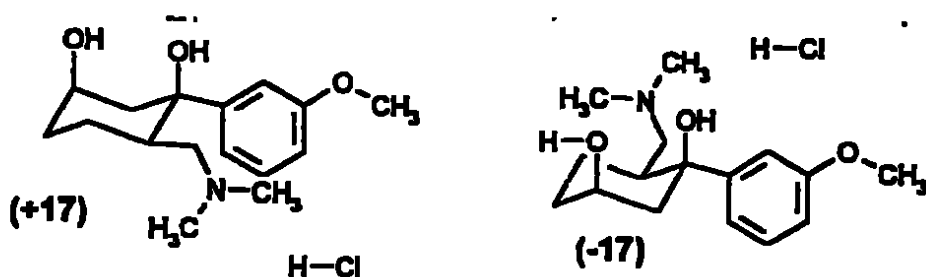
(16): Ausbeute: 9,9 g (32% der Theorie)

Schmp.: 263–264°C

(17): Ausbeute: 13,7 g (45% der Theorie)

Schmp.: 197–198°C

Beispiel 19



Enantiomere von (17)

(+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (+17)

und

(-)-(1S,3S,6S)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (-17)

Aus (17) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 232–233°C hergestellt.

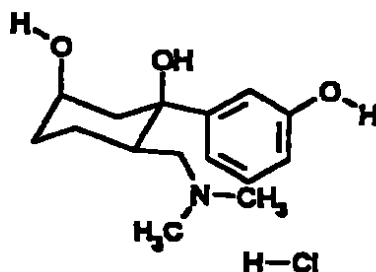
(+17): Ausbeute: 42% der Theorie

$[\alpha]_D^{25} = +14,0^\circ$ (c = 1,12; Methanol)

(-17): Ausbeute: 44% der Theorie

$[\alpha]_D^{25} = -13,5^\circ$ (c = 0,99; Methanol)

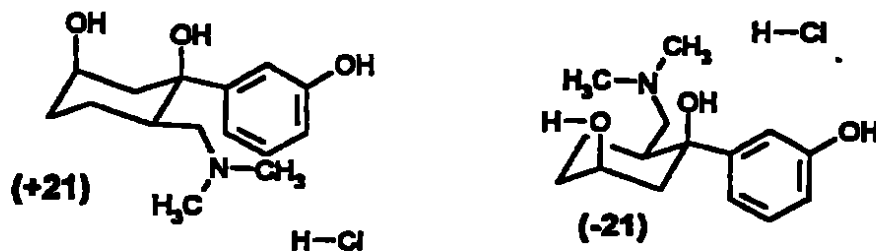
Beispiel 20



(1R,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (21)

Aus der nach Beispiel 18 erhaltenen Verbindung (17) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach Trocknung der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 8,06 g (28,8 mmol) Base wurden in 70 ml trockenem Toluol gelöst und langsam zu 120 ml (144 mmol) 1,2-molarer toluolischer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Toluol verdünnt. Unter Eisbadkühlung wurden 13 ml Ethanol und anschließend 13 ml Wasser zugetropft. Nach einstündigem Rühren unter Eisbadkühlung wurde das Reaktionsgemisch durch Filterung von Aluminiumsalzen befreit, wobei der Rückstand dreimal mit je 50 ml Ethylacetat gewaschen wurde. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Aus der Base wurden in Aceton mit wässriger Salzsäurelösung 7,3 g (84% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 226–228°C erhalten.

Beispiel 21



Enantiomere von (21)

(+)-(1R,3R,6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (+21)

und

(-)-(1S,3S,6S)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid (-21)

Aus (21) wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden in Aceton mit wäßriger Salzsäure die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 217–219°C hergestellt.

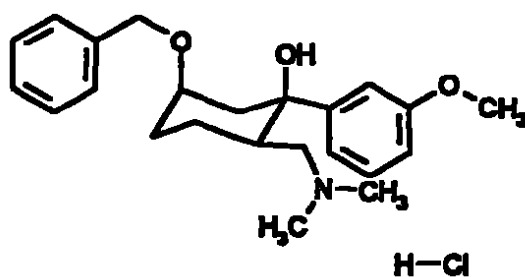
(+21): Ausbeute: 40% der Theorie

$[\alpha]_D^{25} + 11,3^\circ$ (c = 1,04; Methanol)

(-21): Ausbeute: 40% der Theorie

$[\alpha]_D^{25} 11,1^\circ$ (c = 1,02; Methanol)

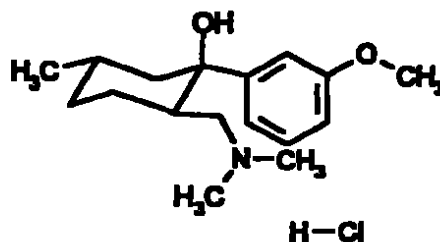
Beispiel 22



(1R,2R,5R)-5-Benzyl-oxy-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (22)

Aus dem Hydrochlorid (17), hergestellt nach Beispiel 18, wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. 4,0 g (14,3 mmol) der erhaltenen Base wurden in 30 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und zu einer Suspension von 690 mg Natriumhydrid (50%ig) in 5 ml trockenem Dimethylformamid getropft. Anschließend wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Erwärmen auf 50°C wurden 1,81 g (14,3 mmol) Benzylchlorid zugetropft und weitere zwei Stunden bei 65°C sowie 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 4,6 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine 4 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ethylacetat/Methanol = 4/1 ergab 1,5 g Base, aus der mit Trimethylchlorosilan/Wasser in 2-Butanon/Diisopropylether 1,38 g (24% der Theorie) Hydrochlorid (22) mit einem Schmelzpunkt von 138–139°C erhalten wurden.

Beispiel 23



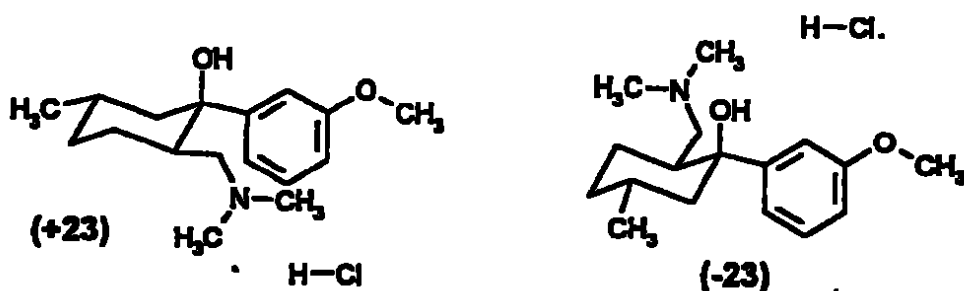
(1R,2R,5SR)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (23)

95 ml (750 mmol) 1-Bromo-3-methoxy-benzol wurden in 425 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf -75°C gekühlt. Nach Zugabe von 469 ml (750 mmol) 1,6 molarer n-Butyllithiumlösung in Hexan wurde eine Stunde bei -75°C gerührt. Anschließend wurden 82 g (484 mmol) (2R,5SR)-Dimethylaminomethyl-5-methyl-cyclohexanon, hergestellt aus 3-Methylcyclohexanon, Dimethylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd in Eisessig, gelöst in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugetropft. Innerhalb von 2,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurden unter Eisbadkühlung 200 ml Wasser zugetropft, so daß die Innentemperatur 15°C nicht überstieg. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (148,3 g) in 700 ml Aceton gelöst und mit Trimethylchlorosilan/Wasser

versetzt. Bei 4–5°C kristallisierten 67 g (48% der Theorie) Hydrochlorid (23) mit einem Schmelzpunkt von 173–175°C aus.

Beispiel 24



Enantiomere von (23)

(+)-(1R,2R,5S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (+23)

und

(-)-(1S,2S,5R)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (-23)

Die Enantiomere (+23) und (-23) wurden unter den in Beispiel 19 angegebenen Bedingungen hergestellt.

(+23): Ausbeute: 43% der Theorie

Schmp.: 151–152°C

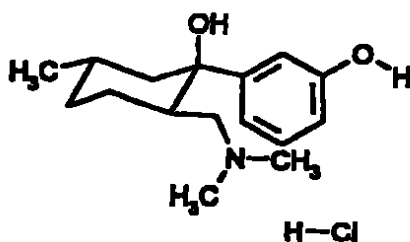
$[\alpha]_D^{25} = +36,4^\circ$ (c = 1,01; Methanol)

(-23): Ausbeute: 44% der Theorie

Schmp.: 151–153°C

$[\alpha]_D^{25} = -37,7^\circ$ (c = 1,01 Methanol)

Beispiel 25



(+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (+24)

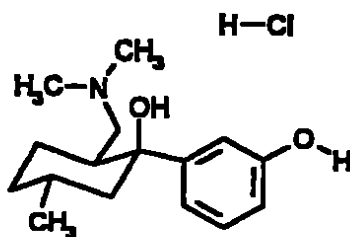
Unter den in Beispiel 20 angegebenen Bedingungen wurde das Enantiomere (+24) aus der nach Beispiel 24 erhaltenen Methoxyverbindung (+23) hergestellt.

Ausbeute: 87% der Theorie

Schmp.: 221–223°C

$[\alpha]_D^{25} = +31,0^\circ$ (c = 1,09; Methanol)

Beispiel 26



(-)-(1S,2S,5R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (-24)

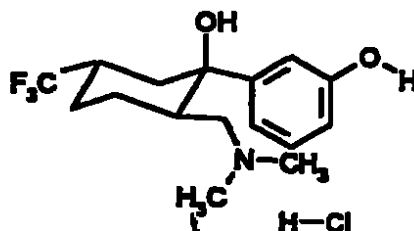
Unter den in Beispiel 20 angegebenen Bedingungen wurde das Enantiomere (-24) aus der nach Beispiel 24 erhaltenen Methoxyverbindung (-23) hergestellt.

Ausbeute: 87% der Theorie

Schmp: 220–222°C

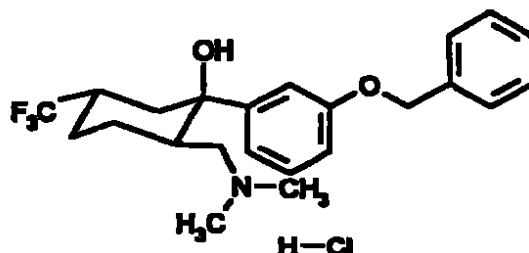
$[\alpha]_D^{25} = +30,1^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 27



(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (25)

1. Stufe



(1R,2R,5S)-1-(3-Benzyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanol (26)

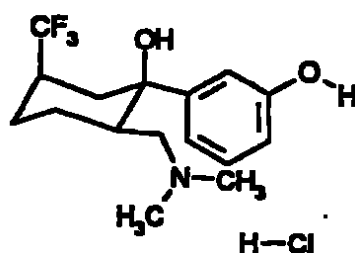
Zu 4,06 g (167 mmol) Magnesiumspänen in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 3,9 g (167 mmol) 3-Benzyloxy-1-brombenzol, gelöst in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran, so zugegeben, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach vollständiger Aufgabe von 3-Benzyloxy-1-brombenzol wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und danach auf 5–10°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 30,8 g (139 mmol) (2R,5S)-2-Dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanon, hergestellt aus 3-Trifluoromethyl-cyclohexanon und Dimethylaminomethylenchlorid in Acetonitril, gelöst in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen und anschließend erneut auf 5–10°C abgekühlt. Durch Zugabe von 150 ml 20% iger Ammoniumchloridlösung wurde die Grignardlösung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ml Ether verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (60,6 g) auf eine 8 × 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Ethylacetat/Methanol eluiert. Es wurden 27,8 g (50% der Theorie) Base (26) erhalten.

2. Stufe

(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (25)

Aus (26) aus Stufe 1 wurde (25) unter den in Beispiel 1 (Stufe 3) angegebenen Bedingungen in 64%iger Ausbeute und einem Schmelzpunkt von 228–230°C erhalten.

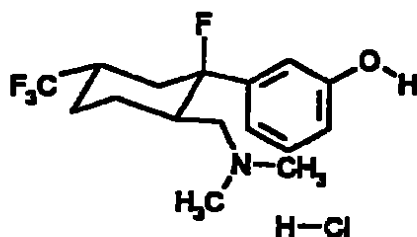
Beispiel 28



(1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (27)

Ausgehend von (2RS,5RS)-2-Dimethylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanon, hergestellt aus 3-Tri-
fluoromethyl-cyclohexanon und Dimethylaminomethylenchlorid in Acetonitril, wurde unter den in Beispiel 27
angegebenen Bedingungen das zu Verbindung (25) 5-Epinere (27) in einer Ausbeute von 27% der Theorie und
einem Schmelzpunkt von 221–223°C erhalten.

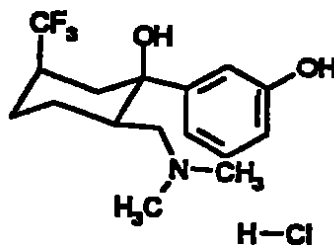
Beispiel 29



(1RS,2RS,5SR)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (28)

Ausgehend von der gemäß Beispiel 27 (Stufe 1) erhaltenen Base (26) wurde unter den in Beispiel 1, Stufen 2
und 3 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (28) in einer Ausbeute von 24% der Theorie und einem
Schmelzpunkt von 204–205°C erhalten.

Beispiel 30



(1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (29)

Ausgehend von der gemäß Beispiel 27 (Stufe 1) erhaltenen Base (1RS,2RS,5RS)-1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-di-
methylaminomethyl-5-trifluoromethyl-cyclohexanol wurde unter den in Beispiel 29 angegebenen Bedingungen
das Hydrochlorid (29) in einer Ausbeute von 22% der Theorie und einem Schmelzpunkt von 204°C erhalten.

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Tail-flick-Test an der Maus

Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Wärmestrahlflick-Test
an der Maus nach der Methode von D'Amour und Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74–79 (1941)) untersucht. Dazu
wurden NMRI-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 20 und 24 g verwendet. Die Tiere wurden einzeln in spezielle
Testkäfige gesetzt und die Schwanzbasis einem focussierten Wärmestrahlflick einer elektrischen Lampe (Rhema
Analgesiemeter Typ 3010) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten
der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Tieren 3–5
Sekunden betrug. Vor Gabe einer erfindungsgemäßen Verbindung wurden die Tiere innerhalb von fünf Minuten
zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet. Die Schmerzmes-
sung wurde 20, 40 und 60 Minuten nach intravenöser Gabe durchgeführt. Bei Anstieg der Schmerzlatenz wurde

die maximale Expositionzeit auf 12 Sekunden beschränkt und die Zunahme der Latenzzeit auf >150% des Vortestmittelwerts als analgetische Wirkung gewertet. Zur Bestimmung der Dosisabhängigkeit wurde die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung in 3–5 logarithmisch ansteigenden Dosen, die jeweils die Schwellen- und die maximale Wirkdosis einschlossen, appliziert und aus der Anzahl der analgetischen Tiere nach der Methode von Litchfield und Wilcoxon (J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99–113 (1949)) die ED₅₀-Werte bestimmt. Die ED₅₀-Berechnung erfolgte im Wirkmaximum 20 Minuten nach intravenöser Substanzgabe.

Alle eingesetzten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

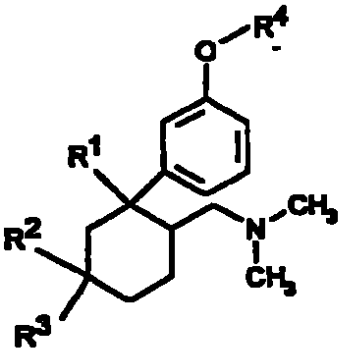
Tabelle

Analgieprüfung im Tail-flick-Test an der Maus

Beispiel	erfindungsgemäße Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg intravenös)
1	(-1)	2,28
2	(+1)	0,64
5	(+5)	2,78
7	(+6)	10,70
9	(+7)	1,13
10	(-7)	5,90
11	(-8)	4,61
13	(-10)	8,71
14	(-11)	5,01
18	(17)	5,54
19	(+17)	3,93
21	(+21)	7,34
Tramadol	-	13,60

Patentansprüche

1. 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der Formel I



in der
R¹ H, OH, Cl oder F ist,
R² und R³ gleich oder verschieden sind und H, C_{1–4}-Alkyl, Benzyl, CF₃, OH, OCH₃–C₆H₅, O–C_{1–4}-Alkyl, Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R² oder R³ H bedeutet,
R⁴ H, CH₃, PO(OC_{1–4}-Alkyl)₂, CO(OC_{1–3}-Alkyl), CO–NH–C₆H₄–C_{1–3}-Alkyl, CO–C₆H₄–R⁵, CO–C_{1–3}-Alkyl, CO–CHR⁶–NHR⁷ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

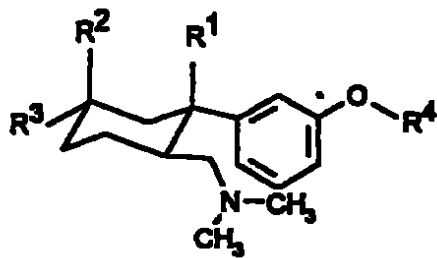
98

$R^3 OX(O)C_{1-3}$ -Alkyl in ortho-Stellung oder $CH_2-N(R^6)_2$ in meta- oder para-Stellung, wobei R^6 C_{1-4} -Alkyl oder beide Reste R^6 zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten, R^4 nicht CH_3 ist, wenn R^1 H, OH oder Cl bedeutet oder R^4 nicht H ist, wenn R^1 OH bedeutet,

in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

2. 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 H, OH oder F ist.

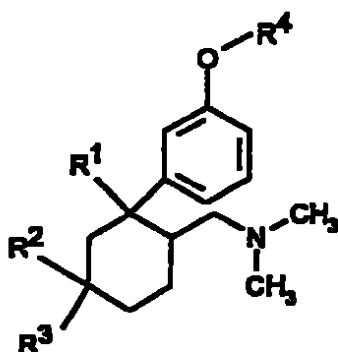
3. 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen nach einem oder beiden der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen die Konfiguration der Formel Ia



Ia

haben.

4. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



I

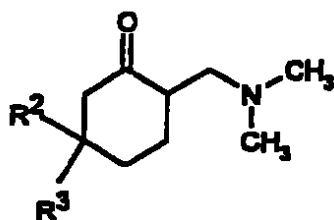
In der

R^1 H ist,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 oder R^3 H bedeutet, und

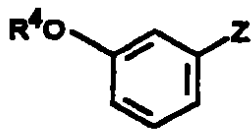
R^4 H, CH_3 , oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

mit der Maßgabe, daß R^4 weder CH_3 noch H ist, wenn beide Reste R^2 und R^3 H bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man ein β -Dimethylaminoketon der Formel II



II

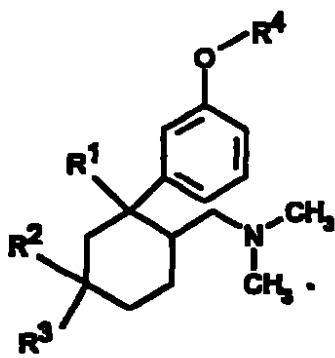
mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III



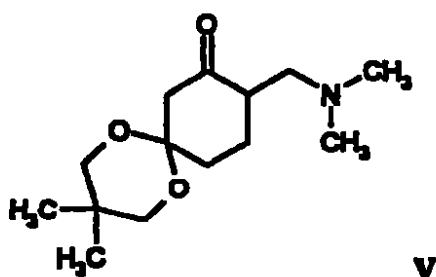
III

in der Z MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, in der R¹ OH bedeutet, umsetzt.

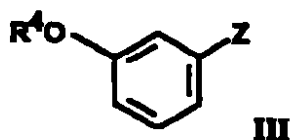
5. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



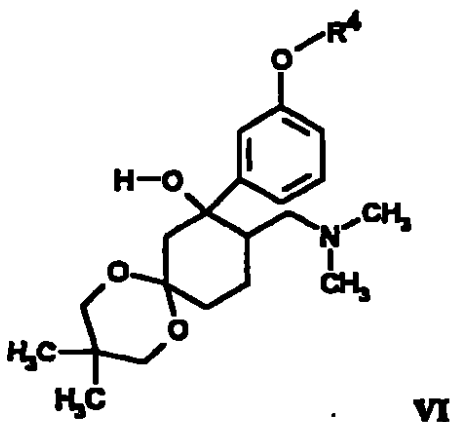
in der R¹ OH bedeutet, einer der Reste R² oder R³ H und der andere OH, O-C₁₋₄-Alkyl oder OCH₂C₆H₅ bedeutet, und R⁴ H, CH₃ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein β-Dimethylaminoketon mit spirocyclischer Acetalstruktur der Formel V



mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III

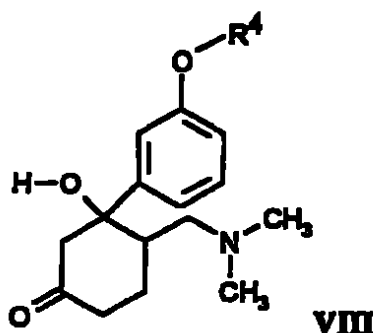


in der Z MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VI



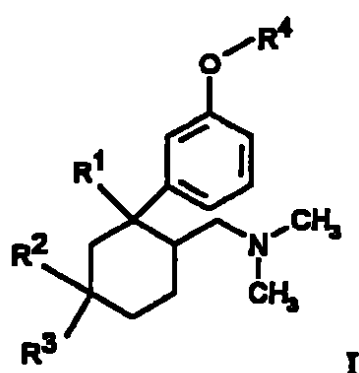
umsetzt, die erhaltene Verbindung durch Protonenkatalysierte Deacetalisierung in ein Ketonderivat der Formel VIII

58
101
99



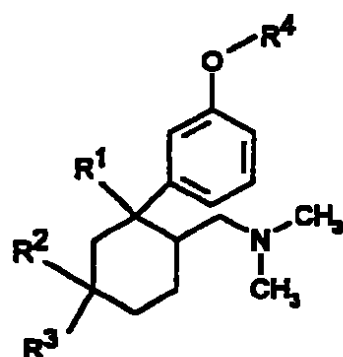
überführt und anschließend das erhaltene Ketonderivat mit einem komplexen Alkalimetallhydrid zu einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R^2 oder R^3 OH bedeutet, reduziert und gewünschtenfalls die durch Reduktion erhaltene Verbindung der Formel I nach Überführung in ein Alkalisalz mit einem C_1 -Alkyl- oder Benzylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R^2 oder R^3 OC_1 -Alkyl oder $OCH_2C_6H_5$ bedeutet, umsetzt.

6. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



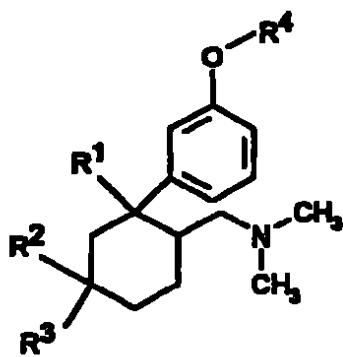
in der R^1 H ist, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_1 -Alkyl, Benzyl, CF_3 , $OCH_2C_6H_5$ oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^2 oder R^3 H bedeutet, und R^4 H, CH_3 oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, in der R^1 Cl bedeutet, mit Zinkborhydrid, Zinkcyanoborhydrid oder Zinncyanoborhydrid in einem Ether oder eine Verbindung der Formel I, in der R^1 OH bedeutet, mit Raney-Nickel in einem C_2 -Alkylalkohol umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



in der R^1 H ist, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_1 -Alkyl, Benzyl, CF_3 oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^2 oder R^3 H ist, und R^4 CH_3 bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I mit R^1 Cl in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in einem C_1 -Alkylalkohol hydriert.

8. Verfahren zur Herstellung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I



I

in der R^1 F ist,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und H, C_1 - α -Alkyl, Benzyl, CF_3 , $OCH_2-C_6H_5$, Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^2 oder R^3 H ist, und

R^4 CH_3 oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

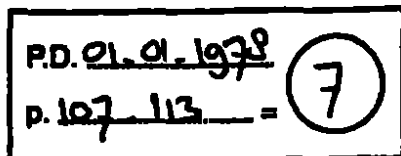
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, in der R^1 OH ist, mit Dimethylaminoschwefeltrifluorid umsetzt.

9. Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 als Wirkstoff in einem Arzneimittel.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ein Schmerzmittel ist.

Untersuchungen zur chemischen Struktur und analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten Aminomethylcyclohexanolen

Von K. Flick, E. Frankus und E. Friderichs



Zusammenfassung: Es wurden phenylsubstituierte Aminomethylcycloalkanoole synthetisiert und auf ihre analgetische Wirkung untersucht. Dabei diente der Quotient von akuter Toxizität zur analgetischen Wirksamkeit an der Maus als Auswahlkriterium für therapeutisch interessante Verbindungen. Es wurden Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Substanzgruppe ermittelt und die Strukturparameter mit denen des Morphins und der morphinartig wirkenden 4-Phenylpiperidine verglichen. Als Grundstruktur muß die neue Verbindungsgruppe über einen phenylsubstituierten Cycloalkanring verfügen, der in Nachbarposition eine Dimethylaminomethylgruppe trägt. Eine Wirkungsverstärkung wird durch die Substitution des Phenylrings mit sauerstoffhaltigen Funktionen in meta-Stellung erreicht. Im Gegensatz zu den klassischen Morphinanalgetika kann der Brückenkohlenstoff auch mit einem Wasserstoffsubstituenten besetzt sein.

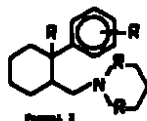
Summary: Studies on Chemical Structure and Analgetic Activity of Phenyl Substituted Aminomethylcyclohexanoles

Phenyl substituted aminomethylcycloalkanoole derivatives were synthesized and tested for analgetic activity. Substances with a high ratio between acute toxicity and analgetic efficacy were selected for further investigations. Structure-activity relationships of this group were evaluated and compared with those of morphine and morphine-like 4-phenylpiperidine derivatives. The basic structural requirement for the new compounds is a cycloalkane ring with a phenyl group and a dimethylaminomethyl residue in ortho-position. The analgetic activity is improved if the aromatic ring is substituted with an oxygen containing group in meta-position. In contrast to classical narcotic analgesics the analgetic efficacy is not lost in derivatives bearing a hydrogen substituent at the central carbon atom.

1. Einleitung

An der Suche nach analgetisch wirksamen Verbindungen ist die Struktur des Morphinmoleküls vielfältig variiert worden. Dabei zeigte sich, daß auch noch sehr weit abgewandelte Derivate des Morphins starke und typisch morphinartige Eigenschaften besitzen können. Besonders die Entdeckung von Eisleb u. Schaumann [1], daß über phenylsubstituierte Piperidincarbonsäurederivate morphinartig wirkende Analgetika zugänglich sind, stimulierte die Synthese von einfachen Partialstrukturen des Morphins. Dabei erstreckte sich das Interesse vor allem auf Verbindungen, deren basischer Stickstoff in einem Piperidinring integriert war.

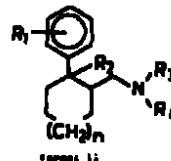
Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden von Lee u. Mitarb. [2] sowie von Forster u. Carman [3] phenylsubstituierte Piperidylmethyl- und Dialkylaminomethylcyclohexanderivate der allgemeinen Formel I synthetisiert.



In den pharmakologischen Untersuchungen wurden bei keiner dieser Verbindungen wesentliche analgetische Eigenschaften festgestellt. Diese Befunde wurden von Goldschmidt u. Veer [4] mit ähnlichen Substanzen bestätigt. Slomka u. Schüler [5] berichteten einige Jahre später über

weitere Untersuchungen an phenylsubstituierten Dialkylaminomethylcyclohexanolestern. Auch sie fanden bei ihren Verbindungen keine Vertreter mit wesentlicher analgetischer Wirksamkeit. Die negativen Befunde führten dazu, daß diese Verbindungsgruppe in den folgenden Jahren bei der Analgesieforschung wenig beachtet wurde.

Zum Beginn der 60er Jahre griffen wir bei der Synthese von basisch substituierten Phenylcycloalkanolen [6] die vorgenannten Arbeiten wieder auf und unterzogen diese Substanzgruppe einer systematischen Bearbeitung. Wir gingen dabei von der allgemeinen Formel II aus und versuchten,

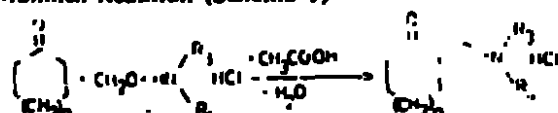


die Verbindungen im Rahmen der durch die Formel gegebenen Variationsmöglichkeiten in ihrer analgetischen Wirksamkeit zu optimieren. Als Auswahlkriterium wurde zunächst für jede Substanz aus dem Verhältnis von analgetischer Wirkung (ED₅₀ Analgesie Maus oral) zur akuten Toxizität (LD₅₀ Maus oral) ein therapeutischer Index gebildet. Aus den Substanzen mit günstigem therapeutischem Index erfolgt die Auswahl für die weitere Bearbeitung [20, 21, 22] auf Grund zusätzlicher Bewertungskriterien.

2. Chemischer Teil

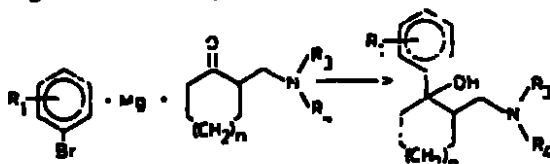
2.1. Allgemeines Reaktionsschema

1. Mannich-Reaktion (Schema 1)



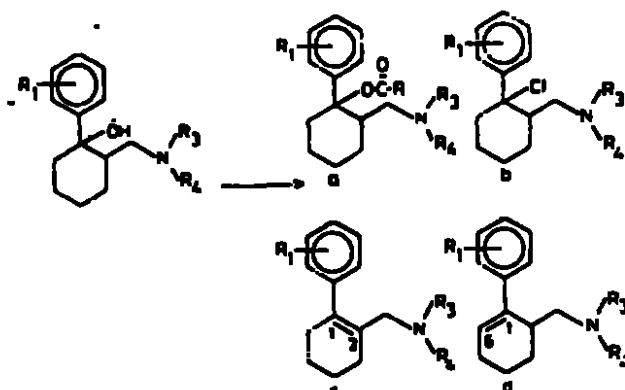
2. Überführung in die freie Mannich-Base

3. Grignard-Reaktion (Schema 2)



4. Salzbildung der Grignard-Base

5. Substitution des alkoholischen Hydroxyls (Schema 3)



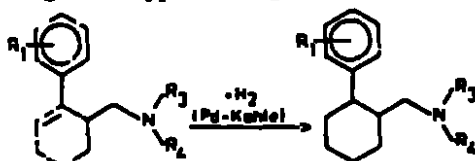
+ Säureanhydrid $\rightarrow$ a

+ Thionylchlorid $\rightarrow$ b

+ HBr-Eisessig $\rightarrow$ c

+ Ameisensäure $\rightarrow$ d

6. Hydrierung der Doppelbindung (Schema 4)



Tab. 1: Mannich-Verbindungen.

n	-R ₁ - R ₂	Siedepunkt/Druck (°C/mm Hg)	Ausbeute (%)
0	-CH ₂ - CH ₂	80/12	40
1	-CH ₂ - CH ₂	53—57/0,1	77
2	-CH ₂ - CH ₂	87—92/0,6	71
1	-C ₆ H ₄ - C ₆ H ₄	95/4,5	63
1	Allyl, Allyl	134/9	60
1	-CH ₂ , Benzyl	80—84/10	53
1	Benzyl, Benzyl	42—44 (Schmp.)	83
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	116—117/11	81
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{O}$	130/9	69
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{CH}_3$	101/1	62

2.2. Syntheseresultate

Die Zwischenverbindungen der Mannich-Reaktion sind in Tab. 1, die Endprodukte in Tab. 2 zusammengestellt.

2.3. Synthesevorschriften

2.3.1. Mannich-Reaktion

0,9 Mol Cycloalkanon, 0,45 Mol Aminhydrochlorid und 0,45 Mol p-Formaldehyd werden in 100 ml Eisessig suspendiert und unter Rühren auf 95°C Innentemperatur erhitzt. Sobald eine klare Lösung resultiert, wird die Wärmezufuhr eingeschränkt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml Aceton 10 min am Rückfluß erhitzt, abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen. Nach Trocknen bei 40—45°C im Vakuum erhält man Ausbeuten zwischen 75 und 85% der Theorie, bezogen auf die eingesetzte Aminhydrochloridmenge. Die Verbindungen sind ausreichend sauber, um ohne weitere Umkristallisation in die freien Basen überführt zu werden. Dazu werden 0,1 Mol rohes Hydrochlorid der Mannich-Base in 30 ml Wasser gelöst. Man übersättigt mit 30 ml Äther und setzt unter Eiskühlung und starkem Rühren 30%ige Natronlauge bis zu einem pH-Wert von 12 zu. Die Ätherschicht wird schnell abgetrennt, und die wäßrige Phase wird mehrmals ausgeäthert. Die Ätherfraktionen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillation des Äthers wird im Vakuum fraktioniert.

2.3.2. Grignard-Reaktion

0,1 Mol Magnesiumspäne werden mit 10 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Nach Anätzen mit Äthylmagnesiumbromid und Erwärmen gibt man 0,1 Mol R₁-substituiertes Brombenzol, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, in der Weise zu, daß die Reaktion fortschreitet, ohne daß starker Rückfluß entsteht. Anschließend läßt man unter Eiskühlung 0,1 Mol frisch destillierte Mannich-Base, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, zutropfen und rührt 2 bis 3 h nach. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt. Nach Abtrennung der Ätherschicht und Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum destilliert. Zur Salzbildung werden 0,1 Mol destillierte Grignard-Base in 100 ml abs. Äthanol gelöst und mit der äquivalenten Menge Säure, gelöst in Äther, versetzt. Beim Abkühlen, gegebenenfalls unter Zusatz von Äther, kristallisieren die Salze aus. Zur Umkristallisation wird in einem Gemisch aus Äthanol/Aceton im Verhältnis 9:1 gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit trockenem Äther versetzt.

2.3.3. Spezielle Darstellungsmethoden

2.3.3.1. Substitution des alkoholischen Hydroxyls durch Chlor (E 386)

0,1 Mol Hydrochlorid der Grignard-Base werden in 100 ml Dichlorbenzol suspendiert und mit 1 ml trockenem Dimethylformamid versetzt. Bei Raumtemperatur und starkem Rühren läßt man 0,3 Mol Thionylchlorid zutropfen. Nach erfolgter Reaktion läßt man 2 h nachreagieren und entfernt das Lösungsmittel durch Destillation im Vakuum. Der Rückstand wird in Aceton gelöst und durch Zugabe von Äther bis zur beginnenden Trübung zur Kristallisation gebracht.

2.3.3.2. Veresterung des alkoholischen Hydroxyls (L 284, L 285)

0,1 Mol Hydrochlorid der Grignard-Base werden in 200 ml Aceton gelöst und mit 0,15 Mol Carbonsäureanhydrid bei Raumtemperatur versetzt. Man läßt 24 h reagieren und entfernt das Lösungsmittel durch Destillation im Vakuum. Der Rückstand wird in Aceton gelöst und durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht.

2.3.3.3. Abspaltung der Benzylätherschutzgruppe (L 248, L 235)

Der entsprechende Benzyläther wird in 95%igem Äthanol gelöst, mit 5% Palladium-Kohle-Katalysator versetzt und mit Wasserstoffgas bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen ist.

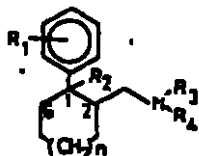
2.3.3.4. Abspaltung der Benzylgruppen am Amidstickstoff (E 419, E 450)

Die Verbindungen werden hergestellt, indem man die entsprechende N-Benzyl-Verbindung in Eisessig löst, mit 5% Palladium-Kohle-Katalysator versetzt und mit Wasserstoffgas bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert.

2.3.3.5. Darstellung der 1,6-ungesättigten Verbindung (E 410)

0,1 Mol Hydrochlorid der Grignard-Base werden mit 250 ml Ameisensäure mehrere Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt.

Tab. 2



	n	R ₁	R ₂	R ₃ , R ₄	Base Siedepunkt/Druck (°C/mm Hg)	Ausbeute (%)	Hydrochlorid Schmelzpunkt (°C)
E 450	1	m-OCH ₃	-OH	-H, -H	—	73	158—160
E 419	1	m-OCH ₃	-OH	-H, -CH ₃	—	64	155—157
L 201	1	m-OCH ₃	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	147—156 0,8	72	159—164
L 228	1	m-OCH ₃	-OH	-C ₂ H ₅ , -C ₂ H ₅	116—119 0,008	43	174—182
L 236	1	m-OCH ₃	-OH	Allyl, Allyl	126—130 0,0002	81	195—197
L 208	1	m-OCH ₃	-OH	-CH ₃ , Benzyl	170 0,04	41	214—216
E 451	1	m-OCH ₃	-OH	Benzyl, Benzyl	nicht destillierbar	> 50	235—237
L 218	1	m-OCH ₃	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	145—147 0,15	51	174—178
L 206	1	m-OCH ₃	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{O}$	182—183 0,02	63	231—233
L 225	1	m-OCH ₃	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{CH}_3$	173—175 0,8	75	214—216
E 610*)	0	m-OCH ₃	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	140 0,08	18	94—98
L 237	0	m-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	164—168 0,02	46	158—161
L 248	0	m-OH	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	—	89	125—127
L 257	2	m-OCH ₃	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	125—130 0,003	72	177—181
E 278	1	-H	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	120—125 0,1	78	183—185
L 235	1	m-OH	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	—	51	224—225
L 233	1	m-OC ₂ H ₅	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	134—135 0,025	51	170—175
L 230	1	m-OCH ₂ -C ₆ H ₅	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	164—170 0,0065	48	175—177
E 432	1	p-OCH ₃	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	133—135 0,1	78	193
E 498	1	m-Cl	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	125—130 0,1	58	157—159
E 451	1	m-F	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	122—125 0,1	68	179—181
E 443	1	m-CP ₃	-OH	-CH ₃ , -CH ₃	115—118 0,25	56	149—151
E 386	1	m-OCH ₃	-Cl	-CH ₃ , -CH ₃	—	52	135—136
L 205	1	m-OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	-CH ₃ , -CH ₃	—	31	150—155
L 204	1	m-OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{O}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-CH ₃ , -CH ₃	—	62	198—199

80
103
101

	n	R ₁	R ₂	R ₁ , R ₂	Base Siedepunkt/Druck (°C/mm Hg)	Ausbeute (%)	Hydrochlorid Schmelzpunkt (°C)
E 410	1	m-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂	—	61	155—157
E 419	1	m-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂	—	28	123—124
E 609*)	1	m-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂	—	89	125—127

*) Für die Synthese der Verbindungen E 609 und E 610 und wir Herrn Dr. Seipp zu Dank verpflichtet.

Dabei erfolgt die Wasserabspaltung überwiegend in 1,6-Stellung. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand wird mehrmals aus Aceton/Äther umkristallisiert.

2.3.3.6. Darstellung der 1,2-ungesättigten Verbindung (E 417)

0,1 Mol Hydrochlorid der Grignard-Base werden mit 250 ml eines 1:1-Gemisches von Äthyl- und konzentrierter Bromwasserstoffsäure mehrere Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dabei erfolgt neben der Wasserabspaltung in 1,2-Stellung eine Verseifung der Äthergruppe. Der Destillationsrückstand dieser Reaktion wird in Wasser gelöst und mit wäßriger Bikarbonatlösung neutralisiert. Die neutralisierte Lösung wird mit Äther mehrmals extrahiert. Die Ätherlösungen werden getrocknet und bei Raumtemperatur mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Reaktionsprodukt mit Salzsäuregas versetzt. Das ausgefällte Hydrochlorid wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert.

2.3.3.7. Darstellung der Cyclohexanverbindung (E 609)

3,0 g der 1,6-ungesättigten Verbindung werden in 50 ml Methanol gelöst. Man setzt 150 mg 5%igen Palladium-Kohle-Katalysator hinzu und hydriert bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach Abtrennung des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels wird aus Aceton/Äther 1:1 umkristallisiert.

3. Pharmakologischer Teil

3.1. Methoden

3.1.1. Analgesieprüfung nach Kraushaar [7]

Die Analgesieprüfung erfolgte an Gruppen von 6—10 weiblichen Mäusen (NMRI, Zucht Rombach, 18—20 g) pro Dosis 30 und 60 min nach der oralen Substanzapplikation. Zur Schmerzreizung wurden Gleichstromimpulse von 1 mA Stärke und 15 msec

Dauer verwendet, die im Abstand von 1 sec wiederholt appliziert wurden. Als Reizelektrode diente die Schwanzhalterung, als Gegenelektrode die zur Fixierung des Tieres verwendete Metallhülse. Die Tiere galten als ausreichend schmerzempfindlich, wenn im Vortest wenigstens 3 von 4 Stromschößen mit einer Lautäußerung (Piepsen) beantwortet wurden. Im Haupttest war die Schmerzreaktion erloschen, wenn von 4 Reizungen keine mit einer Lautäußerung beantwortet wurde. Aus der Zahl der schmerzfreien Tiere wurden nach Litchfield u. Wilcoxon [8] die ED₅₀-Werte berechnet.

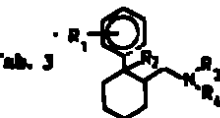
3.1.2. Prüfung der akuten Toxizität

Gruppen von 3 männlichen und 3 weiblichen Mäusen (NMRI, Zucht Rombach, 18—20 g) pro Substanzdosis wurden bis 24 h nach der oralen Substanzapplikation auf toxische Symptome beobachtet und nach 24 h die Zahl der toten Tiere registriert. Den Tieren war 18 h vor der Substanzapplikation das Futter entzogen worden. Die Bestimmung der LD₅₀-Werte erfolgte nach Litchfield u. Wilcoxon [8].

Aus dem Verhältnis $\frac{LD_{50} \text{ oral}}{ED_{50} \text{ oral Elektroanalgesie}}$ wurde der „therapeutische“ Quotient errechnet.

3.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen sind in Tab. 3—5 zusammengestellt. Tab. 3 enthält Verbindungen, bei denen die Substituenten am Aminstickstoff variiert wurden. In Tab. 4 sind zwei Substanzreihen zusammengestellt. In der ersten Reihe wurde die Ringgröße des alicyclischen Ringes von 5 über 6 auf 7 Ringglieder erweitert. In der zweiten Reihe wurde das Substitutionsmuster des quartären Brückenkohlenstoffs verändert. In Tab. 5 sind Verbindungen zusammengestellt, die unterschiedliche Substituenten am aromatischen Ring tragen.



	—R ₁	—R ₂	—R ₁ , —R ₂	Akute Toxizität LD ₅₀ Maus (mg/kg) p.o.	Analgetische Wirkung ED ₅₀ Maus (mg/kg) p.o.	Therapeutischer Index
E 450	m-OCH ₃	—OH	—H, —H	466 (327—662)	>500	—
E 419	m-OCH ₃	—OH	—H, —CH ₃	315 (260—382)	>300	—
L 201	m-OCH ₃	—OH	—CH ₂ —CH ₂	395 (369—423)	16,1 (11,9—21,7)	24,5
L 228	m-OCH ₃	—OH	—C ₂ H ₅ —C ₂ H ₅	>500	>200	—
L 236	m-OCH ₃	—OH	Allyl, Allyl	348 (275—441)	>200	—
L 208	m-OCH ₃	—OH	—CH ₂ —Benzyl	404 (272—599)	>300	—
E 445	m-OCH ₃	—OH	Benzyl, Benzyl	>1000	>200	—
L 218	m-OCH ₃	—OH	$\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{matrix}$	318 (259—390)	>200	—
L 206	m-OCH ₃	—OH	$\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{matrix} \text{O}$	~1000	>500	—
L 223*)	m-OCH ₃	—OH	$\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{matrix} \text{CH}_3$	510 (472—551)	>200	—

*) Nu 640 Forster et al. [3].

3.2.1. Gruppe I, Substitution am Aminstickstoff (Tab. 3)

In der Gruppe I besitzt nur das Dimethylaminderivat L 201 eine starke analgetische Wirkung. Diese geht bereits vollständig verloren, wenn nur eine Methylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird (E 419). Auch das Bis-methylderivat E 450 ist analgetisch unwirksam. Ebenso führt der Ersatz der Methylgruppen durch höhere Homologe wie Äthyl- (L 228), Allyl- (L 236) oder Benzylgruppen (L 208, E 445) zum Verschwinden der analgetischen Wirksamkeit. Unwirksam sind auch Verbindungen, bei denen die Substituenten am Stickstoff zu einem Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morphinolring zusammengeschlossen wurden (L 218, L 206 und L 225). Das Piperidinderivat L 225 wurde bereits von Forster u. Carman [3] unter der Bezeichnung Nu 640 beschrieben und ebenfalls als analgetisch unwirksam charakterisiert.

Da bei vielen Morphinanalgetika der Ersatz des Methylsubstituenten am Stickstoff durch höhere Homologe wie Allyl- oder Cyclopropylmethylgruppen zu antagonistisch wirksamen Verbindungen führt, wurden einige Substanzen aus dieser Gruppe (L 236, L 208, E 445, E 419) auf eine morphinantagonistische Wirkung untersucht. Testmodelle waren der Antagonismus gegenüber der Morphinanalgesie im Brühlversuch (Maus) und das Entzugsspringen an morphinabhängigen Mäusen nach der Methode von Saelens u. Mitarb. [9]. Beide Versuchsanordnungen sind im experimentellen Teil der Arbeit [21] genauer beschrieben.

Bei keiner der untersuchten Verbindungen konnte jedoch eine morphinantagonistische Wirkung nachgewiesen werden.

3.2.2. Gruppe II (Tab. 4)

3.2.2.1. Veränderung der Ringgröße

Die Veränderung der Ringgröße des Cycloalkylrests hat einen deutlichen Einfluß auf die analgetische Wirkstärke. Das Wirkungsmaximum liegt beim Cyclohexanring; die Ringverengung zum 5-Ring (L 248, E 610) bedingt eine starke Abnahme der Analgesie, die akute Toxizität wird hingegen nur wenig verändert. Die Ringverweiterung zum Cycloheptan (L 257) ergibt ebenfalls eine Abschwächung der Analgesie um etwa den Faktor 3, die jedoch wesentlich geringer ist als bei den Fünfringderivaten.



3.2.2.2. Veränderung der Substitution am Brückenkohlenstoff

Von den am Brückenkohlenstoff verschieden substituierten Verbindungen besitzt die Verbindung mit freier Hydroxylgruppe (L 201) den günstigsten therapeutischen Index. Der Ersatz gegen ein Chloratom (E 386) bedingt eine mäßige Abschwächung der Analgesie, die akute Toxizität bleibt dabei praktisch unverändert. Die Veresterung der Hydroxylgruppe mit Essigsäure (L 205) oder Propionsäure (L 204) führt überraschenderweise zum vollständigen Verlust der analgetischen Wirkung.

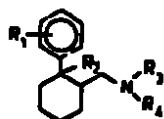
Durch Wasserabspaltung an der Hydroxylgruppe wurden 1,2- bzw. 1,6-ungesättigte Cyclohexanderivate (E 417 und E 410) erhalten, die beide analgetisch wirksam sind. Das 1,2-ungesättigte Isomere (E 417), dessen Doppelbindung zum Aminsubstituenten hin angeordnet ist, übertrifft die Hydroxylverbindung geringfügig an Wirksamkeit. Gleichzeitig steigt jedoch die akute Toxizität an, so daß der therapeutische Index ungünstiger wird. Das 1,6-ungesättigte Isomere (E 410) besitzt nur etwa 1/4 der analgetischen Wirkung der 1,2-ungesättigten Verbindung, in der akuten Toxizität unterscheiden sich die beiden Verbindungen jedoch nur wenig. Durch Hydrieren der Doppelbindung wurde das Cyclohexanderivat E 609 erhalten, welches einen Wasserstoffsubstituenten am Brückenkohlenstoff C-1 besitzt. Die Verbindung entspricht nicht mehr der allgemeinen Formel der Morphinanalgetika [15] und sollte daher analgetisch unwirksam sein. Die Voraussage bestätigte sich für die Verbindung E 609 jedoch nicht. Die Substanz besitzt mit einer ED_{50} von 23,6 mg/kg p.o. eine starke analgetische Wirkung, die zwischen den Werten für die beiden ungesättigten Verbindungen E 417 und E 410 liegt. E 609 wirkt etwa so stark analgetisch wie das Chlorderivat E 386, ist jedoch deutlich toxischer als dieses.

3.2.3. Gruppe III, Substitution am Phenylring (Tab. 5)

Die Veränderung der Phenylsubstituenten hat einen wesentlichen Einfluß auf die analgetische Wirkstärke, die akute Toxizität hingegen wird nur wenig beeinflusst. Die Verbindung mit unsubstituiertem Phenyl (E 278) ist mit einem ED_{50} -Wert von etwa 50 mg/kg p.o. deutlich analgetisch wirksam, die Wirkung steigt an, wenn in die meta-Position zur Ringverknüpfung sauerstoffhaltige Substituenten eingeführt werden. Das Wirkungsmaximum liegt beim m-Hydroxyderivat (L 235), für welches ein analgetischer ED_{50} -Wert von 5,2 mg/kg p.o. gefunden wurde. Die Überführung des freien Hydroxyls in den Methyläther (L 201) schwächt die Wirkung auf einen ED_{50} -Wert von 16,1 mg/kg

	n	—R ₁	—R ₂	—R ₃ —R ₄	Akute Toxizität LD ₅₀ Maus (mg/kg) p.o.	Analgetische Wirkung ED ₅₀ Maus (mg/kg) p.o.	Therapeutischer Index
L 248	0	m—OH	—OH	—CH ₃ —CH ₃	700 (534—918)	100 (63—160)	7,0
E 610	0	m—OCH ₃	—OH	—CH ₃ —CH ₃	345 (307—388)	~200	—
L 201	1	m—OCH ₃	—OH	—CH ₃ —CH ₃	395 (369—423)	16,1 (11,9—21,7)	24,5
L 257	2	m—OCH ₃	—OH	—CH ₃ —CH ₃	231 (182—294)	45 (31—66)	5,1
E 386	1	m—OCH ₃	—Cl	—CH ₃ —CH ₃	390 (253—600)	24,3 (14,2—41)	16,2
E 417	1	m—OCH ₃	1-1,2	—CH ₃ —CH ₃	149 (111—199)	11,1 (7,0—17,7)	13,4
E 410	1	m—OCH ₃	1-1,6	—CH ₃ —CH ₃	202 (127—321)	41 (24—70)	4,9
E 609	1	m—OCH ₃	—H	—CH ₃ —CH ₃	214 (189—243)	23,6 (14,1—39)	9,1
L 205	1	m—OCH ₃	$\begin{matrix} O \\ \\ -O-C-CH_3 \end{matrix}$	—CH ₃ —CH ₃	301 (237—381)	>200	—
L 204	1	m—OCH ₃	$\begin{matrix} O \\ \\ -O-C-C_2H_5 \end{matrix}$	—CH ₃ —CH ₃	227 (180—286)	~200	—

Tab. 5



	—R ₁	—R ₂	—R ₃ —R ₄	Akute Toxizität LD ₅₀ Maus (mg/kg) p.o.	Analgetische Wirkung ED ₅₀ Maus (mg/kg) p.o.	Therapeutischer Index
E 278	—H	—OH	—CH ₂ —CH ₂	377 (318—447)	53 (30—91)	7,1
L 235	m—OH	—OH	—CH ₂ —CH ₂	387 (288—520)	5,2 (2,6—10,3)	74,5
L 201	m—OCH ₃	—OH	—CH ₂ —CH ₂	395 (369—423)	16,1 (11,9—21,7)	24,5
L 233	m—OC ₂ H ₅	—OH	—CH ₂ —CH ₂	274 (232—324)	19,2 (11,7—31,6)	14,2
L 230	m—O—CH ₂ —C ₆ H ₅	—OH	—CH ₂ —CH ₂	172 (123—239)	27,6 (13,5—56)	6,2
E 432	p—OCH ₃	—OH	—CH ₂ —CH ₂	388 (311—508)	~200	1,9
E 498	m—Cl	—OH	—CH ₂ —CH ₂	201 (167—243)	~200	—
E 451	m—F	—OH	—CH ₂ —CH ₂	310 (209—460)	196 (77—502)	1,6
E 443	m—CF ₃	—OH	—CH ₂ —CH ₂	193 (136—273)	~100	1,9

p.o. ab. und die Kettenverlängerung zum Äthyl (L 233) bzw. die Überführung in den Benzyläther (L 230) läßt die Wirkung weiter abfallen.

Eine sehr starke Abnahme der schmerzhemmenden Wirkung verursacht eine Verschiebung der Sauerstofffunktion aus der meta-Position. Das para-Methoxyderivat E 432 ist mit einer ED₅₀ von 200 mg/kg p.o. nur noch marginal wirksam. Der Wert liegt dabei noch ungünstiger als bei der unsubstituierten Verbindung (E 278).

Der Ersatz der sauerstoffhaltigen Funktion durch Halogene oder Halogenalkyle schwächt die Analgesie ebenfalls sehr stark ab.

Das Trifluormethylderivat (E 443) ist noch doppelt so wirksam wie das Chlor- (E 498) und Fluorderivat (E 451), die beide erst im subtoxischen bis toxischen Bereich analgetische Eigenschaften aufweisen.

4. Diskussion

Aus den pharmakologischen Untersuchungen lassen sich folgende Rückschlüsse auf Struktur-Wirkungsbeziehungen bei den phenylsubstituierten Dialkylaminomethylcycloalkanen ziehen.

1. Die Grundstruktur der analgetisch wirksamen Verbindungen muß aus einem in 1-Stellung phenylsubstituierten Cycloalkanrest bestehen, der in 2-Stellung über eine Methylenbrücke mit einer basischen Aminogruppe verknüpft ist.

2. Die analgetische Wirkung ist an die Dimethylaminogruppe gebunden. Der Ersatz einer oder beider Methylgruppen durch Wasserstoff hebt die Wirkung auf. Zur Unwirksamkeit führt auch die Substitution mit höheren Alkylresten oder mit Substituenten, bei denen der Stickstoff in ein Ringsystem integriert wurde.

3. Die Substitution des Phenylrests mit sauerstoffhaltigen Funktionen verstärkt die analgetische Wirksamkeit, wenn der Substituent in meta-Position angeordnet wird. Die freie m-Hydroxylgruppe ergibt die beste Wirkungsverstärkung, die Äther sind schwächer wirksam. Diese Abschwächung geht parallel mit der Kettenverlängerung der Äthergruppe.

4. Die Verengung oder Erweiterung des Cyclohexylrests ergibt einen Wirkungsverlust. Dieser ist bei der Ringerweiterung zum Cycloheptan sehr viel schwächer ausgeprägt als bei der Verengung zum Cyclopentanring.

5. Der Brückenkohlenstoff in 1-Stellung am Cyclohexanring kann als vierten Substituenten eine Hydroxylgruppe und mit nur geringem Wirkungsverlust auch ein Halogenatom tragen. Auch ein Wasserstoffrest führt im Gegensatz

zur allgemeinen Strukturformel der Morphinanalgetika nur zu einem geringen Wirkungsverlust. Der vierte Ligand kann ferner als Doppelbindung zu einem der Nachbarkohlenstoffe ausgebildet sein, wobei eine Doppelbindung in Richtung zur Aminogruppe die Wirkung im Vergleich zum Hydroxyderivat noch etwas verstärkt.

6. Die Veresterung der Hydroxylgruppe am Brückenkohlenstoff hebt die analgetische Wirkung fast vollständig auf.

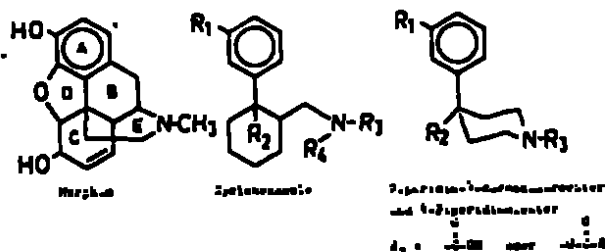
Im Verlauf der intensiven chemischen Bearbeitung der Morphinanalgetika sind schon vor längerer Zeit weitreichende Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Substanzklasse erarbeitet worden (Übersichten in [10, 11, 15]). Aus diesen Daten wurde 1959 von Beckett u. Casey [12] sowie Beckett [13] ein Modell des Morphinrezeptors entwickelt, welches später von Janssen u. van der Eycken [14] weiter ausgebaut wurde. Nach den Vorstellungen von Beckett [12, 13] u. Janssen u. Van der Eycken [14] reagieren die Morphinanalgetika stereospezifisch über eine 3-Punkte-Bindung mit dem Opiatrezeptor. Als Bindungsstellen fungieren ein aromatisches System, eine Zwischenkette und ein basisches Zentrum, so daß die Morphinanalgetika als essentielle Strukturelemente über mindestens einen aromatischen Ring verfügen müssen, über ein Brückenatom mit einer Kohlenstoffkette verbunden ist. Die Kette muß im Abstand von 2 bis 3 C-Atomen mit einer basischen Aminogruppe besetzt sein. Nach neueren Untersuchungen [25—28] zeichnen sich Verbindungen mit den genannten Charakteristika durch weitgehende Isosterie mit den Endorphinen aus, die als natürliche Effektoren der Opiatrezeptoren diskutiert werden (Übersicht bei Flohé u. Friderichs [29]).

Betrachtet man die analgetisch wirksamen Verbindungen aus der hier untersuchten Cycloalkanreihe, so entsprechen diese Verbindungen weitgehend der von Beckett und Janssen entwickelten Strukturformel. Bei allen analgetisch wirksamen Vertretern sind die essentiellen Strukturelemente wie ein aromatischer Ring, ein Brückenkohlenstoff, eine Zwischenkette mit 2-C-Atomen und ein basischer Stickstoff vorhanden.

Die Verbindungen lassen sich auch als stark vereinfachte Derivate des Morphins auffassen, deren Struktur durch den Wegfall einiger Ringanteile sehr flexibel wurde.

Bei den phenylsubstituierten Cycloalkanen entspricht der Phenylrest dem Ring A des Morphins und der Cyclohexylring dem Ring C. Die Ringe B, D und E des Morphinsystems sind nicht ausgebildet, der Ring E ist jedoch fragmentarisch in der Methylenbrücke und in einem Methylsubstituenten am Stickstoff angedeutet.

62
103



Innerhalb der vollsynthetischen Opiatanalgetika lassen sich diese Verbindungen strukturell in der Nähe der 4-Phenylpiperidincarbonsäurederivate bzw. ihrer inversen Ester, der 4-Piperidinolester, einordnen. Mit den 4-substituierten Piperidinen besitzen die Cyclohexanole einige übereinstimmende Struktur-Wirkungs-Merkmale. Wesentlich häufiger weichen aber die Strukturmerkmale für die analgetische Wirksamkeit voneinander ab.

Eine Übereinstimmung findet sich vor allem in den Substitutionsmöglichkeiten am aromatischen Ring. Bei den Piperidinen wie bei den Cycloalkanolen schwächen Substituenten am Aromaten die Wirkung meist ab, es sei denn, es handelt sich um sauerstoffhaltige Reste in meta-Position zur Ringverknüpfung [11, 16]. Bei beiden Gruppen sind Verbindungen mit freiem phenolischem Hydroxyl stärker wirksam als Phenolläther.

Abweichungen ergeben sich bei den Substitutionsmöglichkeiten am Brückenkohlenstoff. Dieser muß für eine optimale Wirksamkeit bei den Piperidinen mit einer Estergruppe, einem Keton oder einer inversen Estergruppe versehen sein [11, 16]. Die Nitrilgruppe oder Alkylreste führen zum Wirkungsabfall, ebenso eine freie Hydroxylgruppe [19], während die freie Carbonsäure und das Carbinol gänzlich unwirksam sind [11].

Bei den Cyclohexanen hingegen ist am Brückenkohlenstoff unter den sauerstoffhaltigen Substituenten das freie Hydroxyl am günstigsten, und die Veresterung bedingt einen fast vollständigen Wirkungsverlust.

Im Gegensatz zu den klassischen Piperidinderivaten kann bei den Cyclohexanen der Brückenkohlenstoff auch mit einem Wasserstoffatom substituiert sein, ohne daß damit ein wesentlicher Wirkungsverlust verbunden ist. Das Verbot der Substitution mit Wasserstoff ist auch bei den Piperidinderivaten nur noch bedingt aufrechtzuerhalten, da neuere, stark abgewandelte Derivate wie die 4-Aminopiperidine (Fenta-u. a.) ebenfalls einen Wasserstoff in der 4-Position am Ring tragen.

Eine Übereinstimmung zwischen Piperidinen und Cyclohexanen zeigt sich bei den ringungesättigten Verbindungen, da in beiden Gruppen der vierte Substituent am Brückenkohlenstoff ohne wesentlichen Wirkungsverlust durch eine Doppelbindung ersetzt werden kann.

Die auffälligsten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergeben sich aus den Substitutionsmöglichkeiten am basischen Zentrum. Bei den Piperidinen kann der Stickstoff außer mit einer Methylgruppe auch mit höheren Alkylresten besetzt sein, ohne daß die Wirkung verloren geht. Im Gegenteil rufen sogar länger-kettige Substituenten und vor allem solche, die noch einen aromatischen Rest in einem gewissen Abstand vom Aminstickstoff enthalten (z. B. die Phenyläthylgruppe), eine bedeutende Zunahme der analgetischen Wirkung hervor [11].

Bei den Phenylcyclohexanolen ist die Substitutionsmöglichkeit am Stickstoff außerordentlich begrenzt. Von allen untersuchten Aminen war nur die Dimethylaminogruppe analgetisch wirksam.

Für eine detaillierte pharmakologische Untersuchung wurden Verbindungen ausgewählt, die einen therapeutischen Index von mehr als 10 aufwiesen. Von diesen Substanzen (L 201, L 233, L 235, E 386 und E 417) wurde L 201, das 1-(m-Methoxyphenyl)-2-dimethylaminomethylcyclohexanol-1, im Hinblick auf eine klinische Verwendbarkeit weiterentwickelt. Bei der Auswahl dieser Verbindung stand nicht so sehr die absolute analgetische Wirkstärke im Vordergrund als vielmehr das günstige Gesamtspektrum von pharmakologischen Eigenschaften. Für eine Auswahl dieser Substanz sprachen vor allem folgende Befunde [20—24]: ein gutes Verhältnis von oraler zu parenteraler Wirksamkeit,

ein sehr geringes Suchtpotential und eine sehr geringe Toleranzbildung,

keine Atemdepression,

nur geringe Tonisierung der Magen-Darm-Muskulatur.

5. Literatur

- [1] Eisleb, O., Schaumans, O., Dtsch. Med. Wschr. 63, 967 (1939)
- [2] Lee, J., Zierung, A., Berger, L., Heineman, D., Festschrift Emil Borell, 1946, F. Reinhardt u. Co, Basel, 1946 — [3] Forster, R. H., Carman, A. J., J. Pharmacol. Exp. Ther. 91, 195 (1947) — [4] Goldschmidt, S., Veer, W. L., Rec. trav. chim. 67, 489 (1948) — [5] Slomka, M. B., Schüller, F. W., J. Amer. Pharmaceut. Ass. 15, 47 (1951) — [6] DBP 1 199 764 vom 3. 4. 1963 — [7] Kraushaar, A., Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 3, 247 (1953) — [8] Litchfield, J. T., Wilcoxon, F. J., J. Pharmacol. Exp. Ther. 95, 99 (1949) — [9] Seelens, J. K., Granat, F. R., Sawyer, W. K., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 198, 213 (1971) — [10] DeStevens, G. (Hrsg.), Analgetics, Medicinal Chemistry, Vol. 5, Academic Press, New York—London (1965) — [11] Mellett, L. B., Woods, L. A., Fortsch. Arzneim.-Forsch. 9, 155 Birkhäuser Verlag, Basel—Stuttgart (1963) — [12] Beckett, A. H., Casey, A. F., J. Pharm. Pharmacol. 6, 986 (1954) — [13] Beckett, A. H., Fortsch. Arzneim.-Forsch. 1, 455 Birkhäuser Verlag, Basel—Stuttgart (1959) — [14] Janssen, A. P., Van der Eycken, A. M., in: Drugs Affecting the Central Nervous System, Vol. 2, S. 525, Decker Inc., New York (1968) — [15] Braenden, O. J., Eddy, N. B., Halbach, H., Bull. WHO 14, 353 (1956) — [16] Hardy, R. A., jr., Howell, M. G., in: G. DeStevens (Hrsg.) Analgetics, S. 179—279, Medicinal Chemistry, Vol. 5, Academic Press, New York—London (1965) — [17] Janssen, P. A., in: Scientific Basis of Drug Dependence, Churchill Ltd., London (1969) — [18] Perrine, D. T., Eddy, N. B., J. Org. Chem. 21, 125 (1956) — [19] Beckett, A. H., Casey, A. F., Kirk, G., J. Med. Pharm. Chem. 1, 37 (1959) — [20] Frankus, E., Friderichs, E., Kim, S. M., Osterloh, G., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I), 114 (1978) — [21] Friderichs, E., Felgenhauer, F., Jongschaap, P., Osterloh, G., Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 28 (I), 122 (1978) — [22] Osterloh, G., Friderichs, E., Felgenhauer, F., Günzler, W. A., Henmi, Z., Kitano, T., Nakamura, M., Hayashi, H., Ishii, T., Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 28 (I), 135 (1978) — [23] Yanagita, T., Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 28 (I), 158 (1978) — [24] Murao, T., Yamamoto, H., Endo, N., Kudo, Y., Okada, N., Masuda, Y., Yano, I., Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 28 (I), 152 (1978) — [25] Bradbury, A. F., Smyth, D. G., Snell, C. R., Nature 260, 165 (1976) — [26] Roques, B. P., Garbary-Jaureguiberry, C., Oberlin, R., Antenna, M., Lala, K. L., Nature 262, 778 (1976) — [27] Jones, C. R., Gibbons, W. A., Garsky, V., Nature 262, 779 (1976) — [28] Horn, A. S., Rodgers, J. R., Nature 260, 795 (1976) — [29] Flohé, L., Friderichs, E., Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 28 (I), 99 (1978)

Für d. Verff.: Dr. E. Frankus, Grünenthal GmbH, Postfach 129, 5190 Stolberg/Rhld.

Am: WA AN CL/SILVA/27.05.01



⑪ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑬ **DE 100 59 411 A 1**

⑭ Int. Cl. 7:
A 61 K 31/135

⑰ Aktenzeichen: 100 59 411.5
⑱ Anmeldetag: 30. 11. 2000
⑲ Offenlegungstag: 13. 6. 2002

DE 100 59 411 A 1

① Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

② Erfinder:
Christoph, Thomas, Dr., 52080 Aachen, DE;
Friderichs, Elmar, Dr., 52223 Stolberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gem. Paragraph 43 Abs. 1 Satz PatG ist gestellt

④ Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen zur Therapie der Harninkontinenz

⑤ Die Erfindung betrifft die Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

DE 100 59 411 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

[0002] Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Stößinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

[0003] Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbesondere das Auftreten vorzeitigen oder gebäuften manchmal sogar schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u. a. Harnblasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

[0004] Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem unangenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbesserung zu erreichen.

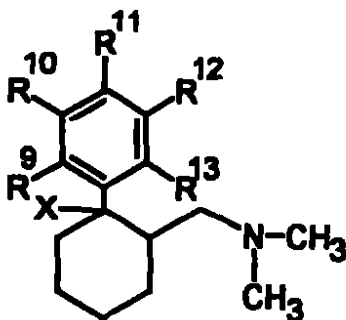
[0005] Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harninkontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43-47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch bestimmte Opiode, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Für Tramadol wurde ein positiver Effekt auf die Blasenfunktion in einem Rattenmodell rhythmischer Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216).

[0006] Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier – noch mehr als bei Analgetika – darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

[0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

[0008] Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

[0009] Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ mit R^7 ausgewählt aus C_1 -3-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesätt-

105

tigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^8 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2 , CH , OH, SH, OR¹⁴, OC CH_3 , SR¹⁴, NR¹⁴, SOCl $_2$, SOCl $_2$, SO $_2$ CH $_3$, SO $_2$ Cl $_2$, CN, COOR¹⁴, NO $_2$, CONR¹⁴R¹⁴, C $_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C $_{1-6}$ -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; PO(O-C $_{1-3}$ -Alkyl) $_2$, CO(OC $_{1-3}$ -Alkyl), (ONTI-C $_6$ H $_4$ -(C $_{1-3}$ -Alkyl)), CO(C $_{1-5}$ -Alkyl), CO-C $_{1-3}$ -NTR¹⁴, CO-C $_6$ H $_4$ -R¹⁴, mit R^{14} ortho-OCOC $_{1-3}$ -Alkyl oder meta- oder para-CH $_2$ N(R¹⁴) $_2$ mit R^{14} C $_{1-3}$ -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C $_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH $_2$ O-, OCH $_2$ CH $_2$ O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH $_3$)O-, OC(CH $_3$)=CH-, (CH $_2$) $_3$ - oder OCH=CHO-Ring bilden,

in Form ihrer Razeomere; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

[0010] Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die genannten Substanzen einen physiologische Parameter, der bei vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv beeinflussen, nämlich das Interkontraktionsintervall, bzw. die Verringerung der rhythmischen Blasenkontraktionen. Diese Veränderung kann eine deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffenen Patienten bedeuten. Entsprechende Verbindungen und deren Herstellung sind aus der DE 195 25 137 A1 bekannt.

[0011] Sie übertreffen in ihrer Wirksamkeit für diese Indikation noch deutlich das bekannte Tramadol, das aber nicht unter diese Erfindung fällt, so daß hier insbesondere die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel I ausgenommen ist, bei der X OH entspricht, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH $_3$ entspricht.

[0012] Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl-Resten gesättigte und ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Alkyl-Reste sind Methyl, Ethyl, Vinyl (Äthenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, CHF $_2$, CF $_3$ oder CH $_2$ OH.

[0013] Weiter versteht man unter Cykloalkyl-Resten im Sinne dieser Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Cykloalkyl-Reste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

[0014] Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cykloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH $_2$, SH oder OH, wobei unter "mehrfach substituiert" zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF $_3$ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl $_2$.

[0015] Dabei versteht man im Zusammenhang mit Phenyl, Benzyl oder Phenethyl unter substituiert bevorzugt die Substitution mit H, F, Cl, Br, I, CH $_3$, CH $_2$, CH, OH, SH, OR¹⁹, OC CH_3 , SR¹⁹, NH $_2$, CONH $_2$, SOCH $_3$, SOCl $_2$, SO $_2$ CH $_3$, SO $_2$ CF $_3$, CN, COOR¹⁹, NO $_2$, C $_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert;

mit R^{19} ausgewählt aus C $_{1-6}$ -Alkyl; verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder C $_{3-7}$ -Cykloalkyl.

[0016] Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

[0017] Bevorzugt ist dabei die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, OC(OC $_{1-3}$) oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

[0018] Bevorzugt ist weiter die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CH $_2$ H, CH $_2$ oder C $_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R^{14} ausgewählt aus C $_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CH $_2$ H, CH $_2$, OC CH_3 oder SC CH_3

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OC $CH=CH$ -Ring bilden

insbesondere worin,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus: Cl, F, OH, CH $_2$ H, CH $_2$, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CH $_2$ H, OR¹⁴ oder SC CH_3 , insbesondere OH oder OC $_{1-3}$ -Alkyl,

vorzugsweise OH oder OC CH_3 ,

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OC CH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OC CH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CH $_2$, CH $_2$ H, Cl oder F, vorzugsweise F;

oder.

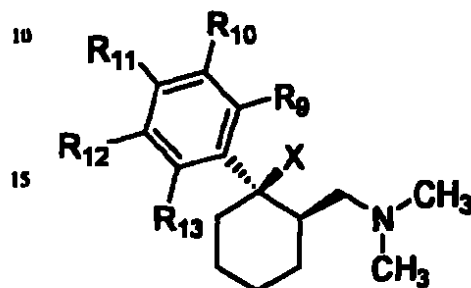
wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

[0019] Weiter bevorzugt ist dabei auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I, worin

R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH oder OR^{14} , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OC_2H_5 .

[0020] Es ist auch bevorzugt, wenn Verbindungen gemäß Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

[0021] Weiter ist es bevorzugt, wenn die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

[0022] Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

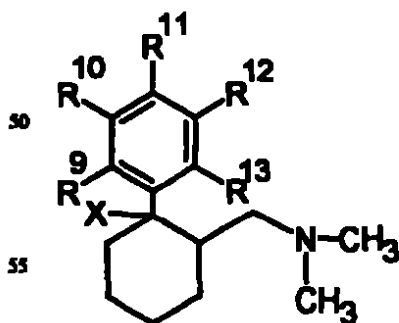
[0023] Besonders bevorzugt ist die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol.

vorzugsweise als Hydrochlorid.

[0024] Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

[0025] Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



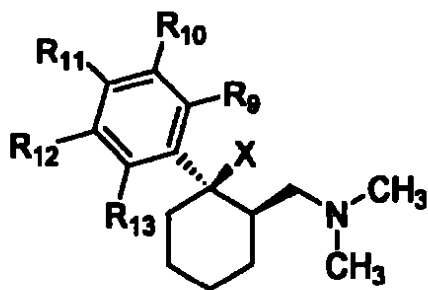
I

worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder $OC(O)R^7$ mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_3F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, SO_2CF_3 , SO_2CF_2 , $SO_2C_2H_5$, SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

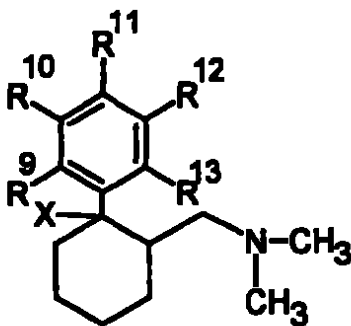
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

8. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCT₃, SR¹⁵, NR¹⁷R¹⁸, SOCT₃, SOCF₃, SO₂CT₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R¹² ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; POX(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, COX(OC₁₋₅-Alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CITR¹⁷-NITR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CIT₂N(R¹⁶)₂; mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OC(H)₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CIT₃)=CH-, (CH₂)_n- oder OCTI=CHO-Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß, wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, und einer von R¹⁰ oder R¹² H und der andere OCH₃ entspricht, X nicht OH sein darf.

in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereo-

niere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

10. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OC(=O)-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃,

oder,

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F.

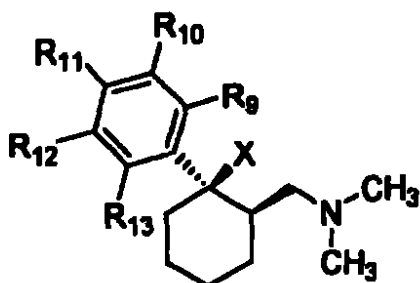
oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

11. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

13. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten ist:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

56
107

nes einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet werden.
[0042] Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

Beispiele

Beispiel 1

Liste der getesteten Substanzen

[0043] Es folgt eine Liste der auf ihre Wirksamkeit getesteten Verbindungen:

Name	Verbdg. Nr.
(+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	18
(+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	19
(-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	20
rac-Tramadol	23

Beispiel 2

Testsystem: Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte

[0044] Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3: 218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können. Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i. v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.
[0045] Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 1 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

Tabelle 1

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
18	0,2 (n=3)
19	0,1 (n=3)
20	0,5 (n=3)
23 (Tramadol)	5,3 (n=3)

(n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

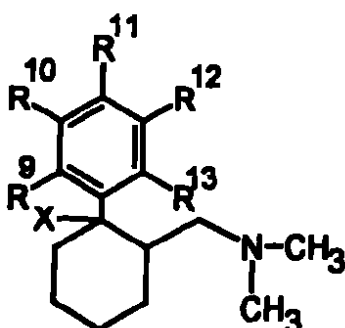
[0046] Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz und erscheinen darin auch gegenüber Tramadol überlegen.

Beispiel 3

Parenterale Applikationsform

[0047] 1 g der Verbindung 19 wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl auf isotonische Bedingungen eingestellt.

1. Verwendung einer 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-3}\text{-Alkyl})$, $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}-\text{CHR}^{17}-\text{NHR}^{18}$, $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{15}$, mit R^{15} ortho- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-3} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können; mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert.

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O -, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, $\text{OCH}=\text{CH}$ -, $\text{CH}=\text{CHO}$ -, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$ -, $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ -, $(\text{CH}_2)_4$ - oder $\text{OCH}=\text{CHO}$ -Ring bilden.

mit der Maßgabe, daß, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht, X nicht OH sein darf.

in Form ihrer Racemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH_3 oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4- $\text{OCH}=\text{CH}$ -Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder $\text{OC}_{1-3}\text{-Alkyl}$, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OC(O)CH_3 , Cl oder F; vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F; vorzugsweise Cl, entspricht.

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F; vorzugsweise F.

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus: Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH oder OR^{14} , insbesondere OH oder $\text{OC}_{1-3}\text{-Alkyl}$, vorzugsweise OH oder OCH_3 .

mit R^{14} ausgewählt aus C_1 - α -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_1\text{-}\alpha\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_1\text{-}\alpha\text{-Alkyl})$, $CONH-C_6H_4-(C_1\text{-}\alpha\text{-Alkyl})$, $CO(C_1\text{-}\alpha\text{-Alkyl})$, $CO-CH(R^{17})-N(R^{18})$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OC(OC_1\text{-}\alpha\text{-Alkyl})$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} $C_1\text{-}\alpha\text{-Alkyl}$ oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus II: C_1 - α -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O -, OCH_2CH_2O -, $OCH=CH$ -, $CH=CHO$ -, $CH=C(CH_3)O$ -, $OC(CH_3)=CH$ -, $(CH_2)_4$ - oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

in Form ihrer Racemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

[0026] Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen übertreffen diese Arzneimittel in ihrer Wirksamkeit für diese Indikation noch deutlich das bekannte Tramadol, das aber nicht unter diese Erfindung fällt, so daß hier insbesondere Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Formel I ausgenommen sind, bei denen X OH entspricht, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht.

[0027] Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in den beanspruchten Arzneimitteln sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

[0028] Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u. a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines "Once-daily"-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

[0029] Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0% des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer Verbindung der Formel I appliziert. Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01–5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

[0030] Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokosnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Croscopovidon, Agar und Bentonit.

[0031] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A. R. Gennaro, 17. Aufl., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

[0032] So kann z. B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d. h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z. B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z. B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise kom-

poundiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u. a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z. B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

[0033] Auch wenn die erfindungsgemäßen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von hemmenden Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

[0034] Bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

[0035] Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₇-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₇-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃,

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

insbesondere Verbindungen, worin,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl,

vorzugsweise OH oder OCH₃,

oder,

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

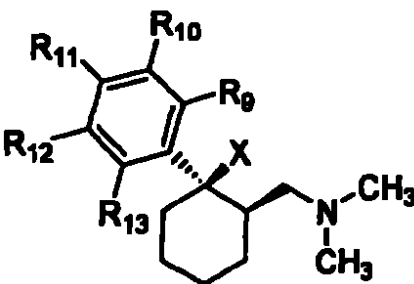
oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

[0036] Ebenfalls bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden,

worin R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus: Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

[0037] Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

[0038] Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form des (+)-Enantiomeren vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

[0039] Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln – enthalten sein.

[0040] Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluorocyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethylcyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethylcyclohexyl)-phenol.

vorzugsweise als Hydrochlorid.

[0041] Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem die 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner Formel I in Form ihrer Razeomere: Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder ei-

109

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 111

2020
Bogotá D.C.,

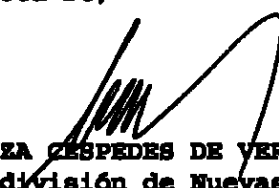
Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
GRUNETHAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	05 3430
	Solicitud internacional	EP2003/007720
	Fecha inicio fase nacional	19/02/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	909
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

24 JUL 2009


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10