(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 14 231 T2** 2004.11.11

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 219 623 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 14 231.8**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 075 837.1**
(96) Europäischer Anmeldetag: **04.11.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.07.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **14.01.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.11.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 487/04**
A61K 31/407, A61P 25/04

(30) Unionspriorität:
9802329 06.11.1998 ES

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Laboratorios Vita, S.A., Sant Joan Despi, Barcelona, ES

(74) Vertreter:
PAe Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GbR, 80801 München

(72) Erfinder:
Del Castillo Nieto, Juan Carlos, 08025 Barcelona, ES; Chalaux Freixa, Maria, 08025 Barcelona, ES; Huguet Clotet, Joan, 08970 Sant Joan Despi, ES; Mourelle Mancini, Marisabel, 08028 Barcelona, ES; De Ramon Amat, Elisabet, 08035 Barcelona, ES

(54) Bezeichnung: **Neuartige Ester abgeleitet von substituierten Phenyl-Zyklohexyl-Verbindungen**

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

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

Beschreibung

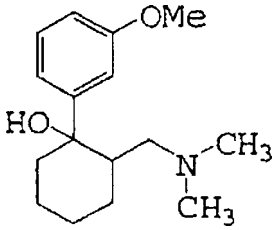
Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Ester, die von substituierten Phenylcyclohexyl-Verbindungen stammen, die von Tramadol herrühren. Die erhaltenen Verbindungen haben eine höhere analgetische Wirkung, einen niedrigere Toxizität und eine längere Wirkungsdauer als Tramadol.

Hintergrund der Erfindung

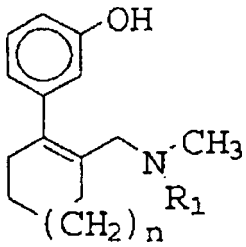
[0002] Die Behandlung von Schmerz ist auf dem Gebiet der Medizin von großer Bedeutung. Die zurzeit zur Behandlung von Schmerz verwendeten pharmakologischen Mittel lassen sich hauptsächlich in zwei große Gruppen einordnen: Opioidverbindungen und – nicht-steroidale antiinflammatorische Mittel (NSAIs). Die NSAIs sind nur im Fall von leichtem oder mäßigem Schmerz einsetzbar; schwerer Schmerz wird herkömmlicherweise mit Opioidverbindungen behandelt. Diese Opioidverbindungen haben jedoch mehrere unerwünschte Nebenwirkungen, wie Verstopfung, Atemdepression, Toleranz und Möglichkeit der Abhängigkeit.

[0003] U.S.-Patent 3652589 beschreibt einen Typ der analgetischen Verbindungen mit einer Struktur von substituierten Cycloalkanolphenolethern mit einer basischen Aminogruppe im Cycloalkylring. Unter ihnen wird die (1R,2R oder 1S,2S)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol-Verbindung, allgemein als Tramadol bekannt, in dem Patent speziell erwähnt und speziell beansprucht.



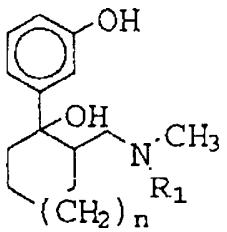
Tramadol

[0004] Eine Reihe von Produkten, die von der Vorstehenden stammt, wobei die Wasserabspaltung im Cycloalkanolring zusammen mit der Demethylierung der Methoxylgruppe in Position 3 des Phenylrings erfolgt ist, der Struktur:



ist in dem niederländischen Patent NL 6610022 beschrieben.

[0005] Dieses Patent beschreibt auch Produkte, die von denjenigen des U.S.-Patents stammen, wobei die Methoxylgruppe in der Position 3 des Phenylrings demethyliert worden ist. D. h. Produkte der Struktur:



[0006] O-Demethyltramadol ist unter den im Patent NL 6610022 beschriebenen Produkten enthalten, wobei das Produkt als eines der Metabolisierungsprodukte von Tramadol beschrieben ist (Von W. Lintz et al., Arzneim-Forsch (Drug Res) 31 (II); 1932–43 (1981)). Die analgetische Wirkung von Tramadol wird dessen (+)-Iso-

mer zugeschrieben (Lars Poulsen et al., Clin. Pharmacol. Ther (St. Louis) 1996, 60 (6), 636–644). Es gibt jedoch keine Daten bezüglich der klinischen Verwendung des O-Demethyltramadol-Metaboliten.

[0007] Vor kurzem wurden im Patent EP 753506 Derivate von Tramadol beschrieben, die O-Demethyl-substituiert, in Position 1 halogeniert und/oder 3-Cyclohexyl-substituiert sind.

[0008] Tramadol hat eine Opioidagonistenwirkung. Die klinische Erfahrung mit Tramadol zeigt jedoch, dass es trotzdem einige der für die Opioidagonisten typischen Nebenwirkungen nicht aufweist, wie Atemdepression (W. Vogel et al., Arrneim. Forsch (Drug Res) 28 (I), 183 (1978)), Verstopfung (I. Arend et al., Arrneim. Forsch (Drug Res) 28 (I), 199 (1978)), Toleranz (L. Flohe et al., Arrneim. Forsch (Drug Res) 28 (I), 213 (1978)) und Möglichkeit des Missbrauchs (T. Yenagita et al., Arrneim. Forsch (Drug Res) 28 (I), 1 S8 (1978)). Es wurden einige für Tramadol spezifische Nebenwirkungen gefunden, die verursacht werden, wenn es intravenös (i. v.) und schnell injiziert wird, wie Hitzewellen und Schwitzen.

[0009] Ein anderer Nachteil in Verbindung mit Tramadol ist seine kurze Wirkungsdauer (T. Matthiesen, T. Wohrmann, T. P. Coogan, H. Uragg, "The experimental toxicology of tramadol: an overview", Toxicology Letters 95, 63–71 (1998)).

[0010] Das Patent US-A-5733936 offenbart einige Ester von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexan in der allgemeinen Formel des Abschnitts Beschreibung mit analgetischer Wirkung und niedriger Toxizität.

[0011] Die Aufgabe des Patents US-A-5733936 ist es, Ester, Phosphonate, Ether, Phenole, Carbonate, Carbomate von Derivaten von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexan, wobei diese Derivate an der Position 5 von Cyclohexyl (entsprechend der Bedeutung von R^2 und R^3 der Ansprüche) substituiert sein können, sowie deren dehydroxylierte, chlorierte, fluorierte Analogverbindungen zu erhalten.

[0012] Außerdem offenbart das Patent US-A-5733936 zwar einige Ester von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexan, aber keines der Beispiele des Patents US-A-5733936 betrifft einen Ester von O-Demethyltramadol. Keines dieser Beispiele umfasst Verbindungen, die das für O-Demethyltramadol charakteristische tertiäre OH aufweisen. Insbesondere offenbart Beispiel 13, das der Anmeldung am nächsten kommt, einen Ester eines Analogons von O-Demethyltramadol mit Acetylsalicylsäure und nicht einen Ester von O-Demethyltramadol. Daher offenbart das Patent US-A-5733936 keinen Ester von O-Demethyltramadol mit der charakteristischen Hydroxygruppe in Position 1. Das Patent US-A-5733936 offenbart keine Arbeitsbeispiele eines Esters von O-Demethyltramadol.

[0013] Die drei anderen beispielhaft genannten Ester (Beispiele 14, 15, 16) weisen ebenfalls die tertiäre Hydroxylgruppe nicht auf.

[0014] Daher konnten Stabilitäts-, Wirkungs- und Nebenwirkungsdaten weder vorhergesehen noch vorgeschlagen werden. Erfindungsgemäß wird eine überraschende Wirkung mit den Verbindungen der Formel I erzielt.

[0015] Basierend auf dem vorstehenden Hintergrund der Erfindung sind die Verbindungen mit einer ähnlichen oder größeren analgetischen Wirkung als Tramadol und mit einer niedrigeren Toxizität und mit einer längeren Wirkungsdauer immer noch von Interesse.

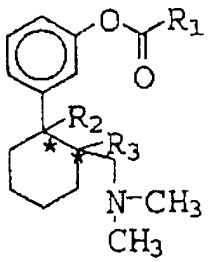
Beschreibung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft Ester von O-Demethyltramadol oder dessen 1,2-dehydratisiertem Derivat.

[0017] Es wurde gefunden, dass die analgetische Wirkung dieser Verbindungen höher ist als diejenige von Tramadol bei niedrigerer Toxizität und einer längeren Wirkungsdauer, wenn sie oral verabreicht werden (siehe **Fig.** 1).

[0018] Genauer gesagt, beschreibt und beansprucht die vorliegende Erfindung solche Produkte der allgemeinen Formel (I), deren Salze und optischen Isomere sowie das Verfahren zu ihrer Gewinnung.

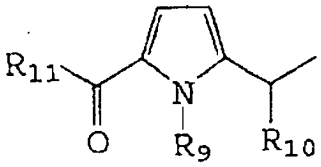
[0019] Die erfindungsgemäßen Produkte werden wiedergegeben durch die folgende allgemeine Formel (I):



(I)

*zeigt Möglichkeit von asymmetrischen Kohlenstoffatomen

wobei R_1 wie folgt ist:



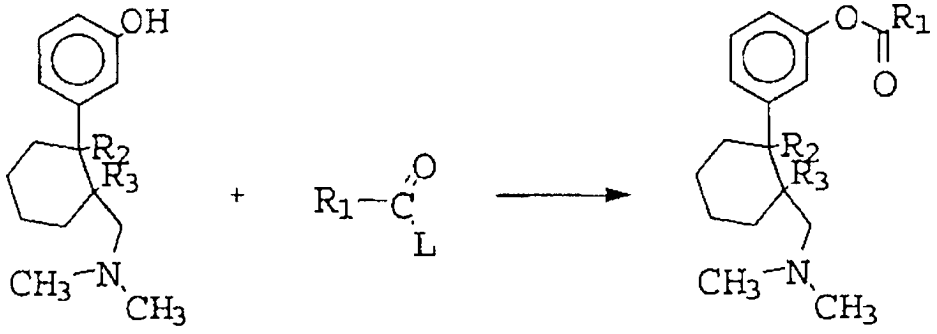
C

R_2 wie folgt ist: OH;
R_3 wie folgt ist: H
oder R_2 und R_3 zusammen eine Doppelbindung bilden;
R_9 und R_{10} wie folgt sind: H oder C_1-C_4-Alkyl, wobei sie gleich oder verschieden sein können,
oder eine -CH_2-CH_2 Gruppe bilden;
R_{11} wie folgt ist: Phenyl; Phenyl, wahlweise substituiert durch 1 oder mehrere der nachfolgenden Substituenten: Cl, Br, I, NO_2, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkenyl, OH oder NH_2.

[0020] Wenn R_1 C ist, ist R_9 vorzugsweise Methyl oder H oder bildet eine -CH_2-CH_2-Gruppe mit R_{10}. Stärker bevorzugt sind die Produkte, wenn R_1 C ist,: -3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-carboxylat

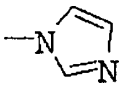
Beschreibung der Verfahren

[0021] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch ein allgemeines Verfahren erhalten werden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel (II) umgesetzt wird mit der entsprechenden Säure oder einem Säurederivat der allgemeinen Formel III.



II **III** **I**

wobei R_1, R_2, R_3 die oben definierte Bedeutung haben und
L = OH, Halogen,



$O\text{-}R_{14}$ oder $-CO\text{-}R_{15}$
wobei
R_{14} = $C_{1\text{-}6}$-Alkyl, Phenyl, wahlweise substituiertes Phenyl
und
R_{15} = Alkyl, ein Phenylring, wahlweise substituiert durch einen oder mehrere Substituenten, oder ein heterocyclischer Ring, wahlweise substituiert durch einen oder mehrere Substituenten.

[0022] Vorzugsweise ist L OH oder Halogen,

[0023] Die Umsetzung wird in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Dichlormethan oder Tetrahydrofuran, in einem Temperaturbereich von –20°C bis 120°C, vorzugsweise einem Bereich von 0°C bis 35°C, und vorzugsweise in Anwesenheit eines die Kondensation fördernden Mittels, wie Carbonyldiimidazol oder Dicyclohexylcarbonyldiimid, durchgeführt.

[0024] Die Verbindungen der Formel (II) werden gemäß den in der Literatur (NL 6610022 oder Flick et al., Arzneim. Forsch/Drug Res. (1978), 28 (I), 107–113) offenbarten Verfahren erhalten.

Beschreibung der pharmakologischen Verfahren

Tests der analgetischen Wirkung

[0025] Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Produkte wurde in vivo in mehreren experimentellen Modellen getestet, von denen bekannt ist, dass sie Schmerz bei Tieren messen.

a) Heißplattenverfahren

[0026] Das verwendete Verfahren ist von Eddy N. B. und Leimbach D. (J. Pharm. Exp. Ther. 107: 385–393, 1953) beschrieben. Die analgetische Wirkung der Produkte wurde durch Analyse des Verhaltens der Tiere auf einer heißen Oberfläche bei 55°C ± 1°C untersucht.

[0027] Es wurden männliche Swiss-Mäuse mit einem Gewicht von 20–25 g verwendet. Die getesteten Verbindungen wurden jeweils 1 Stunden 030 Minuten vor Beginn des Tests oral oder intraperitoneal verabreicht.

[0028] Das Verfahren bestand aus dem Setzen der Tiere auf die Platte und ihrem Halten in einem 25 cm hohen und 21 cm hohen Plexiglas-Zylinder. Die Zeit die benötigt wurde, bis die Tiere von der heißen Oberfläche sprangen, wurde bestimmt. Die wurden vor dem Beginn des Tests so ausgewählt, dass diejenigen, die länger als 10 Sekunden brauchten, bis sie herunter sprangen, nicht in die Gruppe eingeschlossen wurden, die eine Behandlung erhalten würde.

[0029] 30 Minuten nach Verabreichung des getesteten Produkts wurde der Test wiederholt, und die maximale Zeit, die benötigt wurde, bis die Tiere herunter sprangen, wurde erneut aufgezeichnet. Tiere, die nach 60 Sekunden nicht herunter sprangen, wurden von der Platte genommen, um Verletzungen zu vermeiden, und wurden als 100% Schutz notiert.

[0030] Die Ergebnisse sind ausgedrückt als % der Erhöhung der Abspringzeit, die wie folgt berechnet wurde:

$$\%\ Erhöhung\ der\ Abspringzeit = \frac{(Abspringzeit\ behandelt - Basisabspringzeit)}{Basisabspringzeit} \times 100$$

[0031] Um die Dauer der analgetischen Wirkung der oral verabreichten Produkte zu bestimmten, wurde die analgetische Wirkung auf der heißen Platte 1, 3, 6, 8 und 24 Stunden nach der Verabreichung des Produkts sowie der Kontrollgruppe, die nur eine Behandlung mit dem Vehikel erhalten hatte, untersucht. Die Basisreaktionen wurden 30 und 5 Minuten vor Verabreichung der Produkte gemessen.

b) Bestimmung der DL50 in den Produkten

[0032] (EUDRA/S/87/011, Einfachdosis-Toxizität, Europäische Richtlinie 75/318/EEC) (ICH S4, Toxizitätsstudien, Einfachdosis und wiederholte Dosis, CPMP Bd. III, Feb. 87, Einfachdosis-Toxizität)

[0033] Männliche Swiss-Mäuse der gleichen Charge mit einem Gewicht von 20–25 g werden verwendet, um die akute Toxizität der Produkte abzuschätzen.

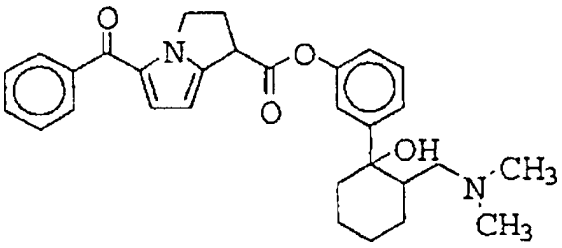
[0034] Vor der Verabreichung der Produkte wurden die Tiere für 12 Stunden ohne Nahrungsaufnahme, aber freiem Zugang zu Wasser zum Fasten gezwungen. Mehrere Untergruppen von 10 Tieren wurden zufällig ausgewählt und erhielten oral steigende Dosen der Produkte in einer einfachen Verabreichung, wonach sie für einen Zeitraum von 14 Tagen mit freiem Zugang zu Wasser und Nahrung unter Beobachtung blieben. Schließlich wurde die Anzahl toter Tiere in jeder Untergruppe quantifiziert, und der Wert der DL50 wurde berechnet (1–2).

EXPERIMENTELLER TEIL

1.1 Synthesebeispiel

BEISPIEL 1

Synthese von 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)-phenyl-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-carboxylat



[0035] 0,76 g (4,8 mmol) Carbonyldiimidazol wurden zu 1 g (±)-Ketorolac (5-Benzoyl-1,2-dihydro-1H-pyrrolizin-1-carbonsäure) in 60 ml wasserfreiem THF gegeben. Die Umsetzung wurde 2 Std. bei Raumtemperatur belassen, wonach eine 60%ige Lösung von 0,59 g (2,4 mmol) (RR,SS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)-phenol, die zuvor mit 0,1 g (2,5 mmol) Natriumhydrid in Mineralöl behandelt worden war, hinzugefügt wurde.

[0036] Die Umsetzung wurde 16 Std. bei Raumtemperatur belassen. Sie wurde bis zur Trockne eingeengt, und der Rückstand wurde mit 100 ml Dichlormethan behandelt und mit 2 × 50 ml 1 N NaOH und dann mit 100 ml H_2O gewaschen.

[0037] Die organische Phase wurde getrocknet und eingeengt, und der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographisch aufgetrennt. Durch Elution mit CH_2Cl_2/EtOH 98/2 bis 96/4 wurden 0,65 g (62%) reines Produkt als Öl erhalten.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,20–2,20 (m, 17H), 2,40 (d.d, 1H), 2,80–3,10 (m, 2H), 4,28–4,27 (m, 3H), 6,26 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,90–6,98 (m, 1H), 7,30–7,60 (m, 6H), 7,78–7,88 (m, 2H)

Beispiele für pharmakologische Ergebnisse

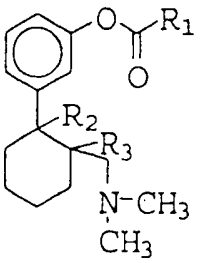
[0038] Die nachstehende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der pharmakologischen Wirkung des Produkts des erfindungsgemäßen Beispiels 1 sowie von Tramadol. Die Ergebnisse sind ausgedrückt als Prozentsatz der erhöhten Reaktionszeit im Heißplattentest.

TABELLE 1

PRODUKT (15 mg/kg, intraperitoneal verabr.)	% Erhöhung der Reaktionszeit (n = 20)
Tramadol	218 ± 98
BEISPIEL 1	416 ± 146

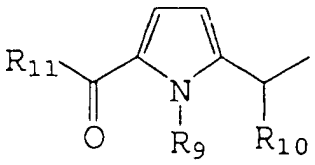
Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I):



(I)

wobei R_1 wie folgt ist:



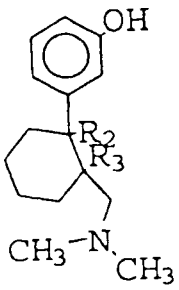
C

R_2 wie folgt ist: OH;
R_3 wie folgt ist: H
oder R_2 und R_3 zusammen eine Doppelbindung bilden;
R_9 und R_{10} wie folgt sind: H oder C_1-C_4-Alkyl, wobei sie gleich oder verschieden sein können,
oder eine $-CH_2-CH_2-$ Gruppe bilden;
R_{11} wie folgt ist: Phenyl; Phenyl, wahlweise substituiert durch 1 oder mehrere der nachfolgenden Substituenten: Cl, Br, I, NO_2, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, OH oder NH_2.

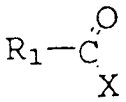
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 C ist, und R_9 Methyl oder H ist, oder eine $-CH_2-CH_2-$ Bindung mit R_{10} bildet und R_{11} Phenyl oder Tolyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-carboxylat ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (II) umgesetzt wird mit einer Verbindung der Formel (III):

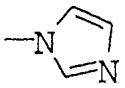


II

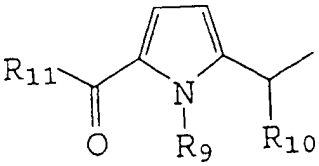


III

wobei:
R_2 = OH
R_3 = H
oder R_2 und R_3 bilden zusammen eine Doppelbindung;
X = OH oder Halogen oder



oder O-R_{14} oder -CO-R_{15};
R_{14} = C_{1-6} Alkyl, Phenyl, wahlweise substituiertes Phenyl, und
R_{15} = Alkyl, ein Phenylring, wahlweise substituiert durch einen oder mehrere Substituenten oder ein heterocyclischer Ring, wahlweise substituiert durch einen oder mehrere Substituenten:
R_1 =



C

R_9 und R_{10} sind: H oder C_1-C_4-Alkyl, die gleich oder unterschiedlich sein können,
oder eine -CH_2-CH_2- Gruppe bilden;
R_{11} ist: Phenyl; Phenyl, wahlweise substituiert durch 1 oder mehrere der nachfolgenden Substituenten: Cl, Br, I, NO_2, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, OH oder NH_2;
in einem inerten Lösungsmittel, in einem Temperaturbereich vom –20° bis 120°C, in Gegenwart oder in Abwesenheit eines die Kondensation fördernden Mittels.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das inerte Lösungsmittel Dichlormethan oder Tetrahydrofuran ist.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das die Kondensation fördernde Mittel Carbonyldiimidazol oder Dicyclohexylcarbo-diimid ist.

7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Temperaturbereich 0°–35°C beträgt.

8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1–3 zur Herstellung eines Wirkstoffs zur Behandlung von Schmerzen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen