



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 13 478 T2** 2008.01.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 543 010 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 13 478.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/29876**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 754 837.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/029059**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.09.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **08.04.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **25.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.01.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 489/02** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**413254 P 25.09.2002 US**

(73) Patentinhaber:  
**EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg, LU**

(74) Vertreter:  
**Maiwald GmbH Patentanwälte, 80335 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**

(72) Erfinder:  
**KYLE, Donald J., Newtown, PA 18940, US**

(54) Bezeichnung: **N-SUBSTITUIERTE HYDROMORPHONE UND IHRE ANWENDUNG**

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****HINTERGRUND DER ERFINDUNG****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft das Gebiet der medizinischen Chemie. Insbesondere betrifft die Erfindung ein pharmazeutisch verträgliches Salz wie in Anspruch 1 definiert.

**Verwandter Stand der Technik**

**[0002]** Der primäre Ort für Schmerzkontrolle ist das Zentralnervensystem (ZNS). Die drei primären Klassen von Opioid-Rezeptoren,  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , sind über das ZNS und die Peripherie verteilt (Foss, J. F., The American Journal of Surgery 182 (Suppl. to November 2001): 19S–26S (2001)).  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioid-Rezeptoren sind an Pertusistoxin sensitive heterotrimerische G-Proteine ( $G_i$ ) funktional gekoppelt, um die Adenylylzyklaseaktivität zu inhibieren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren aktiviert einen  $K^+$ -Strom, was den  $K^+$ -Ausfluss erhöht, d.h. Hyperpolarisierung, wodurch die spannungsgesteuerte  $Ca^{2+}$ -Aufnahme reduziert wird. Hyperpolarisation von Membranpotenzial durch  $K^+$ -Ströme und Inhibierung des  $Ca^{2+}$ -Einstroms verhindert die Neurotransmitterfreisetzung und Schmerzübertragung in verschiedenen neuronalen Pfaden. Der Hauptrezeptor, der in die Schmerzbehandlung involviert ist, ist jedoch der  $\mu$ -Opioid-Rezeptor (Foss, J. F., *ibid.*). Andere Folgen der  $\mu$ -Rezeptoraktivierung schließen Verzögerungen im gastrointestinalen Durchgang, Atemdepression, Miosis und Gefühle von Wollbefinden (Euphorie) ein (Foss, J. F., *ibid.*).

**[0003]** Opioide, auch bekannt als Opioid-Agonisten, sind eine Arzneistoffgruppe, die Opium- oder Morphinartige Eigenschaften zeigen, und die neuronale Aktivität des vorstehend genannten Opioid-Rezeptors unterdrücken. Opioide werden weithin für eine Vielzahl von medizinischen Indikationen verabreicht, aber werden hauptsächlich als mittlere bis starke Analgetika eingesetzt. Von Opioid-Verbindungen wurde berichtet, dass sie etliche Nebenwirkungen aufweisen, einschließlich Konstipation, Dysphorie, Atemdepression, Schwindel, Übelkeit und Juckreiz (Yuan, C.-S. et al., J. Pharm. Exp. Ther. 300:118–123 (2002)). Über das ZNS vermittelte Nebenwirkungen schließen das Missbrauchspotenzial von Opioiden ein. Opioide sind auch als eine präanästhetische Medikation und als ein Hustenblocker und beim Behandeln von Dyspnea, Diarrhöe und Dysenterie wirksam.

**[0004]** Es wurden Versuche unternommen, die Opioid induzierten Nebenwirkungen durch die Verwendung von Rezeptor-Antagonisten, wie Naloxon und Nalmephen, selektiv zu antagonisieren. Der Erfolg war jedoch beschränkt, da diese Verbindungen auch die Analgesie rückgängig machen und Opioid-Entzugserscheinungen induzieren (Yuan, C.-S. et al., J. Pharm. Exp. Ther. 300:118–123 (2002)). Von Methylnaltrexon, einem quartären Derivat des reinen Opioid-Antagonisten Naltrexon, wurde berichtet, dass es unerwünschte Nebenwirkungen von Opioid-Medikationen bei Schmerzen, die hauptsächlich durch peripher lokalisierte Rezeptoren vermittelt werden, blockiert, während der zentral vermittelte analgetische Effekt erhalten bleibt (Yuan, C.-S. et al., J. Pharm. Exp. Ther. 300:118–123 (2002)). Es wurde berichtet, dass Methylnaltrexon die Blut-Hirnschranke beim Menschen nicht überschreitet (Foss, J. F., The American Journal of Surgery 182 (Suppl. to November 2001):19S–26S (2001)).

**[0005]** Es besteht nach wie vor Bedarf im Fachgebiet wirksame Analgetika ohne über das ZNS vermittelte Nebenwirkungen bereitzustellen.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0006]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Entdeckung, dass pharmazeutisch verträgliche Salze, die das durch Formel I dargestellte Kation umfassen, als  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten agieren, und dass sie nicht in das Zentralnervensystem (ZNS) eindringen.

**[0007]** Die Erfindung betrifft auch die Verwendung solcher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung, Prävention oder Linderung von Schmerz, insbesondere chronischem Schmerz, in einem Säuger, der dessen bedarf, durch Verabreichen einer wirksamen Menge eine Verbindung der Formel I, wie hierin beschrieben.

**[0008]** Über die in der vorliegenden Erfindung nützlichen Verbindungen wurde bisher noch nicht berichtet. Daher betrifft ein Aspekt der vorliegenden Erfindung die neuen Salze umfassend das Kation der Formel I.

**[0009]** Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Salze, umfassend das Kation der Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer Störung, die auf die Anregung des  $\mu$ -Opioidrezeptors reagiert.

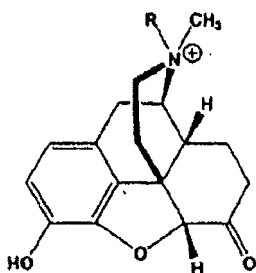
**[0010]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist es auch ein Arzneimittel bereitzustellen, das zur Behandlung, Prävention oder Linderung von Schmerzen nützlich ist, enthaltend eine wirksame Menge eines Salzes eines Kations der Formel I in einem Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Verdünnungsmitteln.

**[0011]** Andere Ausführungsformen und Vorteile der Erfindung sind zum Teil in der folgenden Beschreibung aufgeführt, und werden zum Teil aus der Beschreibung offensichtlich sein, oder können beim Ausführen der Erfindung aufgefunden werden. Die Ausführungsformen und Vorteile der Erfindung werden mittels der Elemente und Kombinationen, die in den anhängigen Ansprüchen speziell aufgeführt sind, erreicht und erlangt.

#### GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0012]** Die Erfinder haben gefunden, dass kationische Hydromorphonderivate der Formel I als potente  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten agieren. Ferner wurde gefunden, dass Kationen der Formel I die Blut-Hirnschranke nicht überschreiten und daher keine über das ZNS vermittelte Nebenwirkungen aufweisen sollten. Deshalb sind Kationen der Formel I nützlich zur Behandlung von Störungen, die auf die Anregung des  $\mu$ -Opioidrezeptors in der Peripherie reagieren, insbesondere Schmerz. Da Kationen der Formel I die Blut-Hirnschranke nicht durchschreiten, besteht kein Missbrauchspotenzial.

**[0013]** Die in diesem Aspekt der vorliegenden Erfindung nützlichen Kationen sind N-Alkyl substituierte Derivate von Hydromorphon, dargestellt durch Formel I:



I

wobei:

R C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist.

**[0014]** Nützliche Alkylgruppen schließen geradkettige und verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppen ein, stärker bevorzugt C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen. Typische C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppen schließen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, 3-Pentyl- und Hexylgruppen ein.

**[0015]** R ist vorzugsweise Methyl oder Ethyl, stärker bevorzugt Methyl.

**[0016]** Da die Kationen der Formel I Agonisten von peripheren  $\mu$ -Opioidrezeptoren sind, können sie zur Behandlung, Prävention oder Linderung von Schmerzen verwendet werden, einschließlich akuter Schmerzen und chronischer Schmerzen, Entzündungsschmerzen und Operationsschmerzen. Akuter Schmerz schließt ein, ist aber nicht beschränkt auf perioperativen Schmerz, postoperativen Schmerz, posttraumatischen Schmerz, auf eine akute Erkrankung zurückgehenden Schmerz und auf diagnostische Verfahren, orthopädische Manipulationen und Myokardinfarkt zurückgehenden Schmerz. Akuter Schmerz in der perioperativen Einrichtung schließt Schmerz aufgrund einer vorher existierenden Erkrankung, dem Operationsvorgang, z.B. assoziiert mit Drainagen, Brust- oder nasogastretischen Röhren oder Komplikationen oder eine Kombination von Krankheit betreffenden und dem Verfahren betreffenden Quellen ein. Chronischer Schmerz schließt ein, ist aber nicht beschränkt auf Entzündungsschmerzen, postoperative Schmerzen, Krebsschmerzen, osteoarthritische Schmerz, assoziiert mit metastasierendem Krebs, trigeminale Neuralgie, akute herpetische und postherpetische Neuralgie, diabetische Neuropathie, Kausalgie, brachiale Plexusavulsion, okzipitale Neuralgie, sympathische Reflexdystrophie, Fibromyalgie, Gicht, Phantomgliederschmerzen, Verbrennungsschmerzen und andere Formen von Neuralgie, neuropatische und idiopathische Schmerzsyndrome. In jedem Fall schließt die Verwendung der vorliegenden Erfindung die Verabreichung einer wirksamen Menge eines  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten der vorliegenden Erfindung in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes an ein Lebewe-

sen, das einer derartigen Behandlung bedacht, ein.

**[0017]** Chronischer Schmerz oder neuropatischer Schmerz ist ein heterogener Erkrankungszustand mit einer unklaren Ätiologie. Bei chronischem Schmerz kann der Schmerz durch eine Vielzahl von Mechanismen vermittelt sein. Dieser Schmerztyp entsteht im Allgemeinen bei Verletzungen des peripheren oder zentralen Nervengewebes. Die Syndrome umfassen Schmerz, assoziiert mit Rückenmarksverletzung, multiple Sklerose, postherpetische Neuralgie, trigeminale Neuralgie, Phantomschmerz, Kausalgie und sympathische Reflexdystrophie und Schmerz im unteren Rücken ein. Der chronische Schmerz ist vom akuten Schmerz dahingehend verschieden, dass die Patienten unter einem abnormalen Schmerzempfinden leiden, dass als spontaner Schmerz, kontinuierliches oberflächliches Brennen und/oder tiefschmerzender Schmerz beschrieben werden kann. Der Schmerz kann durch Wärme-, Kalte- und mechanische Hyperalgesie oder durch Wärme-, Kalte- oder mechanische Allodynie ausgelöst werden.

**[0018]** Neuropatische Schmerzen können durch Verletzung oder Infektion von peripheren Sinnesnerven verursacht werden. Sie schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Schmerzen aus einem peripheren Nerventrauma, Herpesvirusinfektion, Diabetes mellitus, Kausalgie, Plexusavulsion, Neuroma, Gliedmaßenamputation und Vaskulitis. Neuropatische Schmerzen werden auch verursacht durch Nervenschäden aus chronischem Alkoholum, HIV-Infektion, Hypothyroidismus, Uremie oder Vitaminmangel. Neuropatischer Schmerz schließt ein, ist aber nicht beschränkt auf durch Nervenverletzung verursachten Schmerz, wie beispielsweise der Schmerz, an dem Diabetiker leiden.

**[0019]** Kationen der Formel I können auch als Hustenblocker und beim Behandeln oder Lindern von Dyspnea, Diarrhöe und Dysenterie verwendet werden.

**[0020]** Beispielhaft bevorzugte Kationen, die verwendet werden können, schließen ein, ohne Beschränkung, pharmazeutisch verträgliche Salze von N-Methylhydromorphon. Vorteilhafterweise ist das pharmazeutisch verträgliche Salz ein Halogenid, wie ein Jodid-, ein Chlorid- oder ein Bromidsalz.

**[0021]** Einige der hier beschriebenen Kationen können ein oder mehrere asymmetrische Zentren enthalten und können daher Enantiomere, Diastereomere und andere stereoisomere Formen bilden. Die vorliegende Erfindung soll auch alle dieser möglichen Formen, sowie deren racemischen und getrennten Formen und Gemische davon einschließen. Die einzelnen Enantiomere können durch die einem Fachmann gut bekannten Methoden getrennt werden.

**[0022]** Wie hier verwendet, ist der Begriff „Stereoisomere“ ein allgemeiner Begriff für alle Isomere von einzelnen Molekülen, die sich nur in der Orientierung ihrer Atome im Raum unterscheiden. Er schließt Stereoisomere und Isomere von Verbindungen mit mehr als einem Chiralitätszentrum, die keine Spiegelbilder voneinander sind (Diastereomere), ein.

**[0023]** Der Begriff „Chiralitätszentrum“ betrifft ein Kohlenstoffatom, an welches vier verschiedene Gruppen gebunden sind.

**[0024]** Der Begriff „Enantiomer“ oder „enantiomer“ betrifft ein Molekül, das nicht mit seinem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden kann und daher optisch aktiv ist, wobei das Enantiomer die Ebene von polarisiertem Licht in eine Richtung und dessen Spiegelbild die Ebene von polarisiertem Licht in die entgegengesetzte Richtung dreht.

**[0025]** Der Begriff „racemisch“ betrifft ein Gemisch von gleichen Teilen von Enantiomeren, das optisch inaktiv ist.

**[0026]** Der Begriff „Spaltung“ betrifft die Trennung oder Anreicherung oder Anreicherung von einem der zwei enantiomeren Formen eines Moleküls.

**[0027]** Die offenbarte Erfindung soll auch alle pharmazeutisch verträglichen Salze der offenbarten Kationen einschließen. Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Salzen schließen anorganische und organische Salze ein. Die pharmazeutisch verträglichen Salze schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Halogenide, wie Chlorid, Bromid und Jodid, Phosphate, Sulfate und dergleichen; Salze organischer Säuren, wie Zitrat, Laktat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Mandelat, Acetat, Dichloracetat, Trifluoracetat, Oxalat, Format und dergleichen; Sulfonate, wie Methansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat und dergleichen.

**[0028]** Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Störungen, die auf die Anregung des  $\mu$ -Opioidrezeptors reagieren, bei Lebewesen, die daran leiden. Ausführungsformen der N-Alkyl substituierten Hydromorphe für diese Verwendung werden durch die vorstehend definierte Formel I dargestellt.

**[0029]** Die Salze der Erfindung können durch Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Beispielsweise können die Kationen der Erfindung durch die Menshutkin-Reaktion hergestellt werden. Hier wird ein Hydromorphon in einem geeigneten Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch mit  $R^1X$  umgesetzt, wobei  $R^1$  ein  $C_{1-6}$ -Alkylrest ist, und X ein Halogenid, sowie Jodid, Chlorid oder Bromid, ist, um ein quartäres Hydromorphoniumsalz zu bilden. Hydromorphon kann durch dem Fachmann bekannte Methoden hergestellt werden oder ist im Handel erhältlich, z.B. durch Sigma-Aldrich.

**[0030]** Kationen der vorliegenden Erfindung können auf deren  $\mu$ -Opioidrezeptor-Bindungsaktivität und deren funktionelles Profil am  $\mu$ -Opioidrezeptor durch die folgenden in vitro-Bindungsassays getestet werden.

#### $\mu$ -Opioidrezeptor-Bindungsassay:

**[0031]** Die Radioliganddosierungs-Verschiebungsassays verwendeten 0,2 nM [ $^3H$ ]-Diprenorphin (Perkin Elmer, Boston, MA; 50.0 Ci/mmol) mit 20 mg Membranprotein (rekombinanter  $\mu$ -Opioidrezeptor, exprimiert in CHO-K1-Zellen; Perkin Elmer) in einem Endvolumen von 500  $\mu$ L Bindungspuffer (10 nM  $MgCl_2$ , 1 mM EDTA, 5 % DMSO, 50 mM Trizma, pH 7,4). Unmarkiertes Naloxon (Sigma) diente als positive Kontrolle des Assays (Konzentrationsbereich  $3 \times 10^{-7}$  to  $1 \times 10^{-13}$  M). Alle Umsetzungen wurden auf Polypropylenplatten mit 96 Vertiefungen über 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Bindungsreaktionen wurden durch schnelle Filtration auf Unifilter GF/C-Filterplatten mit 96 Vertiefungen (Packard, Meriden, CT), die mit 0,5 % Polyethylenimin (Sigma) vorgesaugt waren, beendet. Das Sammeln wurde mit einem Gewebesammler mit 96 Vertiefungen (Brandel) durchgeführt, gefolgt von drei Filtrationswaschungen mit 500  $\mu$ L eiskaltem Bindungspuffer. Die Filterplatten wurden nachfolgend bei 50 °C für 2 bis 3 Stunden getrocknet. 50  $\mu$ L/Vertiefung Szintillationscocktail (BetaScint; Perkin Elmer) wurde zugegeben und die Platten wurden in einem Packard Top-Count für 1 Minute/Vertiefung gezählt.

#### Opioidrezeptor [ $^{35}S$ ]GTP- $\gamma$ -S funktionelles Bindungsassay:

**[0032]** Funktionelle [ $^{35}S$ ]GTP- $\gamma$ -S Bindungsassays wurden durch sequenzielles Mischen der folgenden Reagenzien in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt, um die angegebenen Endkonzentrationen zu ergeben: 0,026  $\mu$ g/ $\mu$ L  $\mu$ -Membranprotein, 10  $\mu$ g/mL Saponin, 3  $\mu$ M Guanosin-5'-Diphosphat (GDP) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) und 0,20 nM [ $\gamma$ - $^{35}S$ ] Guanosin-5'-( $\gamma$ -thio)-Triphosphat ([ $^{35}S$ ]GTP- $\gamma$ -S) (DuPont/New England Nuclear Co., Wilmington, DE) zu Bindungspuffer (100 mM NaCl, 10 mM  $MgCl_2$ , 20 mM HEPES, pH 7,4) auf Eis. Die hergestellte Membranlösung (190  $\mu$ L/Vertiefung) wurde auf eine Polypropylenplatte mit 96-flachen Vertiefungen überführt, enthaltend 10  $\mu$ L an 20-fach konzentrierten Stammlösungen einer Verbindung oder einer geeigneten Kontrolle, hergestellt in Dimethylsulfoxid (DMSO). Unmarkiertes [D-Ala<sup>2</sup>, N-MePhe<sup>4</sup>, Gly<sup>5</sup>-OH] Enkephalin (DAMGO) (Sigma-Aldrich) diente als positive Kontrolle des Assays für das funktionelle  $\mu$ -Assays. Die Platten wurden für 30 Minuten bei Raumtemperatur unter Schütteln inkubiert. Die Reaktionen wurden durch schnelle Filtration auf Unifilter GF/B Filterplatten (Packard) mit 96 Vertiefungen unter Verwendung eines Gewebesammlers (Brandel) mit 96 Vertiefungen beendet, gefolgt durch drei Filtrationswaschungen mit 200  $\mu$ L eiskaltem Bindungspuffer (10 mM  $NaH_2PO_4$ , 10 mM  $Na_2HPO_4$ , pH 7,4). Die Filterplatten wurden nachfolgend bei 50 °C für 2 bis 3 Stunden getrocknet. 50  $\mu$ L/Vertiefung Szintillationscocktail (BeatScint, Wallac) wurde zugegeben und die Platten wurden in einem Packard Top-Count für eine Minute pro Vertiefung gezählt.

**[0033]** Datenanalyse: Die Daten, die sowohl von den Bindungs- als auch den funktionellen Assays erhalten wurden, wurden unter Verwendung von Kurven-Fit-Funktionen in GraphPad PRISM™, v. 3.0 analysiert. Die Daten wurden als mittlere  $\pm$  S.E.M. ausgedrückt. Die Ergebnisse der Bindungsassays wurden als Inhibierungskonstanten,  $K_i$ -Werte (die Konzentration einer Verbindung, die die Hälfte der maximalen Inhibierung bewirkt) ausgedrückt. Die Ergebnisse der funktionellen Assays wurden als  $EC_{50}$ -Werte (die wirksame Konzentration einer Verbindung, die 50 % der maximalen Wirkung hervorruft) ausgedrückt.

#### In vivo-Pharmakologie:

**[0034]** Die Salze der vorliegenden Erfindung können auf in vivo-Verteilung in Gehirn nach i.v.-, p.o.- oder i.p.-Injektion getestet werden, unter Verwendung von beispielsweise dem folgenden Test. Sprague-Dawley-Raten wurden mit 10 mg/kg i.p. der Testsubstanz dosiert. Die Dosierungslösung befand sich in 25 %-igem

2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin (HPBCD) und das Dosierungsvolumen betrug 5 mL/kg. Eine Stunde nach der Verabreichung wurde das höchstmögliche Blutvolumen durch eine Herzpunktion entnommen. Plasma wurde durch Zentrifugieren vom Vollblut getrennt und zur Analyse gegeben. Nach dem Bluten wurden die ganzen Gehirne entnommen, kurz in kalter normaler Salzlösung gespült und dann in flüssigem Stickstoff blitzgefroren. Sowohl Plasma- als auch Gehirnproben wurden bei  $-40^{\circ}\text{C}$  vor der Analyse gelagert.

**[0035]** Zum Analysieren der Plasmaproben wurden Kalibrationskurven hergestellt durch Herunterregeln der Analyten in käuflich erhältlichem Kontrollplasma von der Rate. 200  $\mu\text{L}$  Aliquots von Standard- und Analyseproben wurden mit 800  $\mu\text{L}$  wässriger Lösung eines internen Standards (Oxycodon) zugegeben und auf den  $\text{C}_{18}$ -Festfasenpatronen (Format mit 96 Vertiefungen, 3M) gemäß dem folgenden Verfahren extrahiert. Die Patronen wurden durch Aufbringen von 500  $\mu\text{L}$  Methanol aktiviert, gefolgt von 500  $\mu\text{L}$  Wasser. Dann wurden die Proben aufgebracht und die Patronen wurden mit 500  $\mu\text{L}$  Wasser gewaschen und dann mit  $2 \times 500 \mu\text{L}$  1 %-iger Armeisensäure in Methanol gefolgt von  $2 \times 500 \mu\text{L}$  2 %-igem Ammoniak in Methanol eluiert. Nach dem Eindampfen und Wiedereinsetzen wurden die Proben durch LC/MS/MS analysiert. Zum Analysieren der Gehirnproben wurden Analyseproben und Kontrollgehirne mit Wasser in einem Verhältnis von 1:10 (W:V) homogenisiert. Kalibrationskurven wurden durch Herunterregeln von Mengen des Analyten in Kontrollhirnhomogenisaten hergestellt. 500  $\mu\text{L}$  Aliquots von Standard- und Analysenproben von Hirnhomogenisaten wurden mit 500  $\mu\text{L}$  wässriger Lösung von internem Standard (Oxycodon) zugegeben und dann auf der  $\text{C}_{18}$ -Festfasenpatrone (Format mit 96 Vertiefungen, 3M) gemäß dem vorstehend für Plasmaproben beschriebenen Verfahren extrahiert. Nach Eindampfen und Wiedereinsetzen wurden die Proben durch LC/MS/MS analysiert.

**[0036]** Die Analyten und internen Standards wurden auf eine Zorbax Extended  $\text{C}_{18}$ -Säule ( $4,6 \times 150 \text{ mm}$ ,  $3,5 \mu\text{m}$  Partikelgröße) unter Bedingungen eines Wasser-Acetonitril-Gradienten (ein spezifischer Gradient für jeden Analyten) unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Verfahren chromatographiert. Die Effluente wurden durch MS/MS analysiert. Die Analyten wurden als „Tochter“-Ionen von Molekularenionen der Analyten auf dem zweiten Quadrupel des Instruments registriert. Die MS/MS-Bedingungen wurden für jeden einzelnen Analyten optimiert, um maximale Selektivität und Sensitivität zu erreichen.

**[0037]** Die Konzentrationen von unbekannten Proben wurden auf Basis der Parameter der entsprechenden Kalibrationskurven berechnet. Die in „ng pro g Gewebe“ ausgedrückten Gehirnkonzentrationen wurden durch Multiplizieren der entsprechenden Homogenisatkonzentrationen durch den Faktor 10 (Verdünnungsfaktor beim Homogenisierungsschritt) erhalten. Das Gehirn-zu-Blut-Verhältnis wurde als das Verhältnis der entsprechenden Gehirn- (ng/g) und Plasma- (ng/mL) Konzentrationen für jedes einzelne Lebewesen berechnet und das Mittel und die Standardabweichung wurden für die Gruppen von drei berechnet.

**[0038]** Die Salze wurden auf ihre antinosizeptive Wirkung in dem in Hunskaar, S., O. B. Fasmer und K. Hole, J. Neurosci. Methods 14: 69–76 (1985) beschriebenen Formalinmodell getestet. Männliche Swiss Webster NIH Mäuse (20 bis 30 g, Harlan, San Diego, CA) wurden in allen Experimenten verwendet. Am Tag des Experiments wurde das Futter entzogen. Die Mäuse wurden für mindestens eine Stunde in Plexiglasgefäßen platziert, um sich an die Umgebung zu gewöhnen. Nach der Gewöhnungsperiode wurden die Mäuse gewogen und ihnen wurde entweder die Analysenverbindung i.p. oder p.o. oder das entsprechende Volumen an Vehikel (10 % Tween-80) verabreicht. Fünfzehn Minuten nach dem i.p.-Dosieren und 30 Minuten nach dem p.o.-Dosieren erhielten die Mäuse eine Injektion mit Formalin (20  $\mu\text{L}$  an 5 %-iger Formaldehydlösung in Salzlösung) in die dorsale Oberfläche der rechten Hinterpfote. Die Mäuse wurden in die Plexiglasgefäße verbracht und dahingehend überwacht, wie viel Zeit sie verbrachten, die injizierte Pfote zu lecken oder zu beißen. Die Perioden des Leckens und Beißens wurden in 5-Minuten-Intervallen über eine Stunde nach der Formalininjektion aufgezeichnet. Alle Experimente wurden als Blindstudie während des Lichtzyklus durchgeführt. Die frühe Phase der Formalinantwort wurde als Lecken/Beißen zwischen 0 bis 5 Minuten gemessen, und die späte Phase wurde von 15 bis 50 Minuten gemessen. Die Unterschiede zwischen mit Vehikel und Arzneistoff behandelten Gruppen wurden durch Einweganalyse der Varianz (ANOVA) analysiert. Ein P-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Mit einer Wirkung des Blockierens der akuten und zweiten Phase der Formalin induzierten Pfotenleckaktivität wurden die Verbindungen als für akuten und chronischen Schmerz wirksam angesehen.

**[0039]** Die Salze können auf ihr Potenzial für die Behandlung von chronischem Schmerz (antiallodynische und antihyperalgetische Wirkungen) in dem Chung-Modell der peripheren Neuropathie getestet werden. Männliche Sprague-Dawley-Raten, die zwischen 200 bis 225 g wogen, wurden mit Halothan (1–3 % in einem Gemisch von 70 % Luft und 30 % Sauerstoff) betäubt, und deren Körpertemperatur während der Betäubung wurden unter Verwendung einer homöothermischen Decke kontrolliert. Ein 2 cm dorsaler Mittellinieneinschnitt wurde dann am L5- und L6-Level vorgenommen und die paravertbrale Muskelgruppe wurde bilateral zurückgezogen. Die L5- und L6-Spinalnerven wurden dann freigelegt, isoliert und mit 6-0 Seidennähten fest abge-

bunden. Eine Scheinoperation wurde durchgeführt, wobei die co-lateralen L5- und L6-Spinalnerven als eine negative Kontrolle freigelegt wurden.

**[0040]** Tactile Allodynie: Die Raten wurden in einen erhöhten Testkäfig mit einem Gradnetzboden überführt und konnten sich für 5 bis 10 Minuten akklimatisieren. Eine Serie von Semmes-Weinstein-Monofilamenten wurden auf die plantare Oberfläche der Hinterpfote appliziert, um die Rückzugsreizschwelle des Tiers zu bestimmen. Das erste verwendete Filament wies ein Knickgewicht von 9,1 gms (.96 Log-Wert) und wurde bis zu fünfmal appliziert, um zu sehen, ob es eine Rückzugsreaktion auslöst. Wenn das Tier eine Rückzugsreaktion zeigte, wurde das nächst leichtere Filament in der Serie bis zu fünfmal appliziert, zu bestimmen, ob es eine Reaktion auslöst. Dieses Verfahren wurde mit nachfolgend geringeren Filamenten wiederholt, bis es keine Reaktion mehr gab und das leichteste Filament, das eine Reaktion erzeugte, wurde aufgezeichnet. Wenn das Tier beim anfänglichen 9,1 gms Filament keine Rückzugsreaktion zeigte, dann wurden nachfolgend Filamente mit steigendem Gewicht appliziert, bis ein Filament eine Reaktion auslöste und dieses Filament wurde dann aufgezeichnet. Für jedes Tier wurden drei Messungen an jeden Zeitpunkt durchgeführt, um eine mittlere Rückzugsreizschwellenbestimmung zu erhalten. Die Tests wurden vor der Arzneistoffverabreichung und 1, 2, 4 und 24 Stunden danach durchgeführt. Tactile Allodynie- und mechanische Hyperalgesietests wurden gleichzeitig durchgeführt.

**[0041]** Mechanische Hyperalgesie: Die Raten wurden in einen erhöhten Testkäfig mit einem Drahtnetzboden überführt und konnten sich für 5 bis 10 Minuten akklimatisieren. Eine leicht abgestumpfte Nadel wurde mit der plantaren Oberfläche der Hinterpfote in Berührung gebracht, was eine Vertiefung auf der Haut ohne Eindringen in die Haut verursachte. Verabreichen der Nadel auf Kontrollpfoten erzeugte typischerweise eine schnelle Zurückweichenreaktion, zu kurz um mit einer Stopuhr gemessen zu werden, und es wurde willkürlich eine Rückzugszeit von 0,5 Sekunden veranschlagt. Die operierte Seitenpfote der neuropathischen Tiere zeigte eine übertriebene Rückzugsreaktion auf die abgestumpfte Nadel. Eine maximale Rückzugszeit von 10 Sekunden wurde als Anhaltewert verwendet. Rückzugszeiten für beide Pfoten der Tiere wurden dreimal zu jedem Zeitpunkt mit einer 5-minütigen Erholungsperiode zwischen den Anwendungen gemessen. Die drei Messungen wurden verwendet, um eine mittlere Rückzugszeit für jeden Zeitpunkt zu bestimmen. Tactile Allodynie- und mechanische Hyperalgesietests wurden gleichzeitig durchgeführt.

**[0042]** Arzneimittel im Umfang der vorliegenden Erfindung schließen alle Zusammensetzungen ein, in denen das Salz der vorliegenden Erfindung in eine Menge enthalten ist, die zum Erreichen der beabsichtigten Wirkung wirksam ist. Während der individuelle Bedarf variiert, gehört die Bestimmung von optimalen Bereichen der wirksamen Mengen jeder Komponente zu den Fähigkeiten des Fachmanns. Typischerweise kann das Salz der Formel I Säugern, z.B.

**[0043]** Menschen, oral in einer Dosierung von etwa 0,1 bis etwa 5 mg/kg, in der Form einer äquivalenten Menge des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, des Körpergewichts des wegen Schmerzen behandelten Säugers ein oder mehrere Male täglich, vorteilhafterweise alle vier Stunden, verabreicht werden. Bei intramuskulärer Injektion beträgt die Dosis im Allgemeinen etwa die Hälfte der oralen Dosis. Das Arzneimittel kann, falls gewünscht, auch ein oder mehrere andere kompatible pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

**[0044]** Die orale Einheitsdosis kann etwa 5 mg bis etwa 350 mg, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 300 mg, in geeigneter Weise etwa 20 bis etwa 300 mg eines Kations der Formel I in der Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes umfassen. Die Einheitsdosis kann ein oder mehrere Male täglich verabreicht werden, in geeigneter Weise wird die orale Einheitsdosis alle 4 Stunden verabreicht.

**[0045]** Zusätzlich zum Verabreichen der Salze als Rohchemikalien können die erfindungsgemäßen Salze als Teil einer pharmazeutischen Zubereitung, die geeignete pharmazeutische Träger, umfassend Ekzipienten und Hilfsstoffe, die das Verarbeiten der Verbindungen in pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen erleichtert, enthalten, verabreicht werden. Vorzugsweise enthalten die Zubereitungen, insbesondere jene Zubereitungen, die oral verabreicht werden können und die für den bevorzugten Verabreichungstyp verwendet werden können, wie Tabletten, Dragees und Kapseln, und auch Zubereitungen, die rektal verabreicht werden können, wie Zäpfchen, als auch geeignete Lösungen zur Verabreichung durch Injektion oder oral, etwa 0,01 bis 99 %, vorzugsweise etwa 0,25 bis 75 % der Wirkverbindung(en), zusammen mit dem Ekzipienten.

**[0046]** Arzneimittel der Erfindung können an jedes Lebewesen, das die vorteilhaften Wirkungen der Kationen der Erfindung erfahren kann, verabreicht werden. Diese Tiere sind vor allem Säuger, z.B. Menschen, obwohl die Erfindung nicht auf diese Weise beschränkt ist.

**[0047]** Arzneimittel der vorliegenden Erfindung können durch jedes Mittel, das die beabsichtigte Wirkung erreicht, verabreicht werden. Beispielsweise kann die Verabreichung parenteral, subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, transdermal oder bukkal erfolgen. Alternativ oder gleichzeitig kann die Verabreichung auf oralem Weg erfolgen. Die verabreichte Dosierung wird vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Patienten, der Art einer gleichzeitigen Behandlung, falls vorhanden, der Häufigkeit der Behandlung und der Natur der erwünschten Wirkung abhängen.

**[0048]** Die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung können die Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Tabletten, Pillen, Granulaten, Kapseln, Flüssigkeitsenthaltenden Kapseln, Pulvern, Formulierungen zur verzögerten oder kontrollierten Freisetzung, Zäpfchen, Emulsionen, Aerosolen, Sprays, Suspensionen oder jeder anderen zur Verwendung geeigneten Form annehmen. Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung werden auf an sich bekannte Weise hergestellt, beispielsweise mittels herkömmlicher Misch-, Granulierungs-, Drageeherstellungs-, Lösungs- oder Gefriertrocknungsverfahren.

**[0049]** Pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Verwendung können nach Routineverfahren als eine zur oralen Verwendung angepasste Zusammensetzung formuliert werden, wie durch Kombinieren des Wirkstoffs mit festen Ekzipienten, ggf. Mahlen des enthaltenen Gemisches und Verarbeiten des Gemisches zu Granulaten, nach dem Zugabe geeigneter Hilfsstoffe, falls gewünscht oder notwendig, um Tabletten- oder Drageekerne zu erhalten. Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können die Form von Tabletten, Lutschtabletten, wässrigen oder öligen Suspensionen, Granulaten, Pulvern, Emulsionen, Kapseln, Sirupen oder Elixieren aufweisen. Oral verabreichte Zusammensetzungen können ein oder mehrere Mittel enthalten, beispielsweise Süßungsmittel, wie Fruktose, Aspartat oder Saccharin; Geschmacksstoffe, wie Pfefferminz, Immergrünöl oder Kirsche; Farbstoffe; und Konservierungsmittel, um eine pharmazeutisch genießbare Zubereitung bereitzustellen. Ferner können die Zusammensetzungen, wenn sie Tabletten- oder Pillenform aufweisen, beschichtet werden, um die Desintegration und die Absorption in den Gastrointestinaltrakt zu verzögern, wodurch eine verzögerte Wirkung über eine verlängerte Zeitdauer bereitgestellt wird. Selektiv permeable Membranen, die eine osmotisch aktive Triebverbindung umgeben, sind auch für oral verabreichte Zusammensetzungen geeignet. In diesen letzteren Plattformen wird Flüssigkeit aus der die Kapsel umgebenden Umgebung durch die Triebverbindung aufgesaugt, welche anschwillt, um das Mittel oder die Mittelzusammensetzung durch eine Öffnung freizusetzen. Diese Verabreichungsplattformen können ein Freisetzungsprofil von im Wesentlichen nullter Ordnung bereitstellen im Gegensatz zu den gezackten Profilen von Formulierungen zur unmittelbaren Freisetzung. Ebenso kann ein Zeitverzögerungsmaterial, wie Glycerin, Monostearat oder Glycerinstearat, verwendet werden.

**[0050]** Geeignete Ekzipienten sind insbesondere Füllstoffe, wie Sacharide, beispielsweise Laktose oder Saccharose, Mannitol, Natriumsaccharin oder Sorbitol, Magnesiumcarbonat, Cellulosezubereitungen und/oder Calciumphosphate, beispielsweise Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, sowie Bindemittel, wie Stärkepaste, unter Verwendung von beispielsweise Maisstärke, Weizenstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon. Falls gewünscht, können Sprengmittel zugegeben werden, wie die vorstehend genannten Stärken und auch Carboxymethylstärke, quervernetzte Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginat oder ein Salz davon, wie Natriumalginate. Hilfsstoffe sind hauptsächlich Flussregulierende Mittel und Gleitmittel, beispielsweise Silika, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesiumstearat oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycol. Drageekerne werden mit geeigneten Beschichtungen bereitgestellt, die, falls gewünscht, gegen Magensäfte beständig sind. Zu diesem Zweck können konzentrierte Saccharidlösungen verwendet werden, die ggf. Gummiarabikum, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol und/oder Titandioxide, Lacklösungen und geeignete organische Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische enthalten können. Um gegen Magensäfte beständige Beschichtungen herzustellen, werden Lösungen geeigneter Cellulosezubereitungen, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Farbstoffe oder Pigmente können den Tabletten oder Drageebeschichtungen zugegeben werden, beispielsweise zur Identifizierung oder um Kombinationen von Wirkstoffdosierungen zu kennzeichnen. Andere Beispiele geeigneter pharmazeutischer Ekzipienten sind in Remington's Pharmaceutical Sciences, Seiten 1447–1676 (Alfonso R. Gennaro, Herausgeber, 19. Ausgabe, 1995) beschrieben. In einer Ausführungsform sind die Ekzipienten von pharmazeutischer Qualität.

**[0051]** Andere oral verwendbare pharmazeutische Zubereitungen schließen aus Gelatine hergestellte Push-Fit-Kapseln als auch weiche, versiegelte Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol, ein. Die Push-Fit-Kapseln können den Wirkstoff in der Form von Granulaten enthalten, die mit Füllstoffen, wie Laktose, Bindemitteln, wie Stärken und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat und ggf. Stabilisatoren gemischt sein können.



**[0052]** In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise gelöst oder in geeigneten Flüssigkeiten suspendiert, wie Fettölen oder flüssigen Paraffin. Zusätzlich können Stabilisatoren zugegeben werden. Die pharmazeutischen Zubereitungen können die Form einer beispielsweise in U.S. Patentnummer 5,698,155 beschriebenen Form aufweisen.

**[0053]** Kationen der Formel I können in einem System mit kontrollierter Freisetzung oder einem System mit verzögerter Freisetzung verabreicht werden, oder mit einer Verabreichungsvorrichtung, die einem Fachmann gut bekannt ist. Die Systeme zur kontrollierten oder verzögerten Freisetzung können durch im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden (siehe beispielsweise Goodson in *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 2, Seiten 115–138 (1984)). Andere Systeme zur kontrollierten oder verzögerten Freisetzung, die in dem Review von Langer, *Science* 249:1527–1533 (1990) diskutiert sind, können verwendet werden. In einer Ausführungsform kann eine Pumpe verwendet werden (Langer, *Science* 249:1527–1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); und Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). In einer anderen Ausführungsform können Polymerematerialien verwendet werden (siehe *Medical Applications of Controlled Release* (Langer und Wise, Herausgeber, 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen und Ball, Herausgeber, 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); Levy et al., *Science* 228:190 (1985); Durrin et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); und Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Beispielsweise kann eine orale Formulierung zur kontrollierten Freisetzung, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I umfasst, wie in U.S. Patentnummer 6,294,195 hergestellt werden. Andere Beispiele schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf jene, die in den U.S. Patentnummern 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; und 5,733,566 beschrieben werden. Solche Dosierungsformen können verwendet werden, um die kontrollierte oder verzögerte Freisetzung von einem oder mehreren Wirkstoffinhaltsstoffen bereitzustellen, unter Verwendung von beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, anderen Polymermatrizen, Gelen, permeablen Membranen, osmotischen Systemen, mehrschichtigen Beschichtungen, Mikroteilchen, Liposomen, Mikrokügelchen oder eine Kombination davon, um das gewünschte Freisetzungsprofil in verschiedenen Proportionen bereitzustellen. Geeignete Formulierungen zur kontrollierten oder verzögerten Freisetzung, die dem Fachmann bekannt sind, einschließlich der hier beschriebenen, können leicht zur Verwendung mit den Wirkstoffen der Erfindung ausgewählt werden. Die Erfindung umfasst daher zur oralen Verabreichung geeignete einzelne Einheitsdosierungsformen, wie etwa, aber nicht beschränkt auf Tabletten, Kapseln, Gelkapseln und Kapletten, die für die verzögerte oder kontrollierte Freisetzung angepasst sind.

**[0054]** Zusammensetzungen für kontrollierte oder verzögerte Freisetzung können anfänglich eine Menge eines Kations der vorliegenden Erfindung freisetzen, die unmittelbar den gewünschten therapeutischen oder prophylaktischen Effekt bereitstellt und graduell und kontinuierlich andere Mengen des Kations der vorliegenden Erfindung freisetzt, um dessen Niveau an therapeutischem oder prophylaktischem Effekt über eine verlängerte Zeitdauer aufrechtzuerhalten. Um einen konstanten Spiegel des Kations der vorliegenden Erfindung in Körper aufrechtzuerhalten, kann das Kation aus der Dosierungsform mit einer Rate freigesetzt, die die Menge des Kations ersetzt, das metabolisiert und aus dem Körper ausgeschieden wird. Kontrollierte oder verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffinhaltsstoffs kann durch verschiedene Bedingungen stimuliert werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf pH-Wertänderungen, Temperaturänderungen, Konzentration oder Zugänglichkeit von Enzymen, Konzentration oder Zugänglichkeit von Wasser oder anderen physiologischen Bedingungen oder Verbindungen.

**[0055]** Mögliche pharmazeutische Zubereitungen, die rektal verwendet werden können, schließen beispielsweise Zäpfchen ein, die aus einer Kombination von einem oder mehreren der Wirkstoffe mit einer Suppositoriumsgrundlage bestehen. Geeignete Suppositoriumsgrundlagen sind beispielsweise natürliche oder synthetische Triglyceride oder Paraffinkohlenwasserstoffe. Zusätzlich ist es auch möglich rektale Gelatinekapseln zu verwenden, die aus einer Kombination der Wirkstoffe mit einer Grundlage bestehen. Mögliche Grundlagenmaterialien schließen beispielsweise flüssige Triglyceride, Polyethylenglycol oder Paraffinkohlenwasserstoffe ein.

**[0056]** Geeignete Formulierungen zur parenteralen Verabreichung schließen wässrige Lösungen der Wirkstoffe in wasserlöslicher Form ein, beispielsweise wasserlösliche Salze und alkalische Lösungen. Zusätzlich können Suspensionen der Wirkstoffe, geeignet als ölige Injektionssuspensionen, verabreicht werden. Geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel schließen Fettöle, beispielsweise Sesamöl oder synthetische Fettsäureester, beispielsweise Ethyloleat oder Triglyceride von Polyethylenglycol-400 (die Verbindungen sind in PEG-400 löslich), ein. Suspensionen zur wässrigen Injektion können Substanzen enthalten, die die Viskosität der Suspension erhöhen und beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbitol und/oder Dextran einschließen, enthalten. Gegebenenfalls können die Suspensionen auch Stabilisatoren enthalten.

**[0057]** Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

#### BEISPIEL 1

##### N-Methylhydromorphoniumjodid (Hydromorphonmethjodid)

**[0058]** Hydromorphon-Hydrochlorid (1,9 g, 5,9 mmol) wurde in 50 mL Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wurden 50 mL 20 % Isopropanol/Chloroform zugegeben und das erhaltene zweiphasige Gemisch wurde mit 2M wässrigem Ammoniak basisch gemacht (pH 8). Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Fraktionen von 20 % Isopropanol/Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit gesättigten Natriumchlorid gewaschen, durch 1 PS-Papier filtriert und das Lösungsmittel wurde auch einem Rotationsverdampfer entfernt (1,9 g). Der Rückstand wurde in Aceton (19 mL) gelöst und es begannen sich Kristalle zu bilden. Methyljodid (2 mL, 32 mmol) wurde zu diesem Gemisch zugegeben zusammen mit 5 mL Acetonitril. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt, wonach TLC-Analyse (mobile Phase: 15 % Triethylamin, 15 % Methanol, 70 % Ethylacetat, Silicagel) anzeigte, dass das Ausgangsmaterial ( $R_f = 0,14$ ) nicht mehr vorhanden war. HPLC-Analyse zeigte 54 %, 3,2 Minuten (Jodidion), 44 %, 4,25 Minuten (Produkt) und 1 %, 5,2 Minuten (Hydromorphon). Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 mL Aceton verdünnt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit 3 mehr als 5 mL-Fractionen Aceton gewaschen und Luft getrocknet, um 2,4 g Hydromorphonmethjodid (88 % Ausbeute) zu ergeben. Die Ausbeute wurde nicht optimiert. Das Produkt wurde über Nacht unter Hochvakuum getrocknet. HPLC-Analyse 54 %, 3,2 Minuten (Jodidion), 44 %, 4,25 Minuten (Produkt) und 1 %, 5,2 Minuten (Hydromorphon).

**[0059]** Die HPLC-Bedingungen waren wie folgt: Alltech Alltima C<sub>18</sub>, 5  $\mu$ , 4,6  $\times$  250 mm Säule; mobile Phase 65:30:5 Wasser:Al:Methanol; Detektionswellenlänge 254 und 220 nm. Al = 700 mL Wasser, 300 mL Methanol, 3 mL Trimethylamin und ausreichend Phosphorsäure, um einen pH-Wert von 3,4 zu ergeben.

#### BEISPIEL 2

##### Bewertung von N-Methylhydromorphon in in vitro- und in vivo-Assays

**[0060]** N-Methylhydromorphon wurde auf seine  $\mu$ -Opioidrezeptor-Bindungsaktivität und sein funktionelles Profil am  $\mu$ -Opioidrezeptor, wie vorstehend beschrieben, getestet. N-Methylhydromorphon wurde auch auf seine in vivo-Verteilung in Gehirnen unter Verwendung des vorstehend beschriebenen Assays getestet. Die Ergebnisse für N-Methylhydromorphon und andere Verbindungen in diesen Tests sind in Tabelle 1 dargestellt:

TABELLE 1

Bewertung der getesteten Verbindungen als Agonisten des  $\mu$ -Opioidrezeptors in in vitro- und in vivo-Assays und die Durchdringung der Blut-Hirnschranke

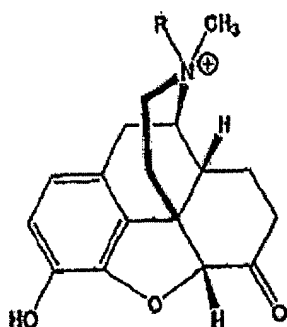
Verbindungsname	$\mu$ K <sub>r</sub> / $\mu$ M	EC <sub>50</sub> /nM	GTP- $\gamma$ -S Aktivität/ Wirksamkeits % DAMGO	Gehirn/Blut
N-Methylhydro-morphon	90 $\pm$ 28	817 $\pm$ 83	29 $\pm$ 1	0,02 $\pm$ 0,01
Hydromorphon	0,46 $\pm$ 0,08	31 $\pm$ 2	46 $\pm$ 4	0,33 $\pm$ 0,05
Morphin	1,7 $\pm$ 0,07	118 $\pm$ 28	56 $\pm$ 4	0,42 $\pm$ 0,13
Oxycodon	20 $\pm$ 4	2537 $\pm$ 310	46 $\pm$ 5	2,51 $\pm$ 0,51

**[0061]** Die Ergebnisse der Tests zeigen, dass N-Methylhydromorphon  $\mu$ -Potenz und -Wirksamkeit ähnlich zu Oxycodon und Hydromorphon aufweist, aber es nicht in das ZNS eindringt.

**[0062]** Nachdem die Erfindung vollständig beschrieben wurde, ist es für einen Fachmann selbstverständlich, dass sie innerhalb eines weiten und äquivalenten Bereiches von Bedingungen, Formulierungen und anderen Parametern ausgeführt werden kann, ohne den Umfang der Erfindung oder einer Ausführungsform davon zu beeinträchtigen.

# **Patentansprüche**

1. Ein pharmazeutisch annehmbares Salz, umfassend ein Kation entsprechend der Formel I:



**I**

wobei R ein C<sub>1-6</sub> Alkyl ist.

2. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz ein anorganisches oder organisches Salz ist.

3. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz ein Halogenid, Phosphat, Sulphat oder ein Salz einer organischen Säure umfasst.

4. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß Anspruch 3, wobei das Halogenid Chlorid, Bromid oder Iodid ist.

5. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß Anspruch 3, wobei das Salz einer organischen Säure ein Citrat, Lactat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Mandelat, Acetat, Dichloracetat, Trifluoracetat, Oxalat, Format oder Sulfonat ist.

6. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß Anspruch 5, wobei das Sulfonat ein Methansulfonat, Benzolsulfonat oder p-Toluolsulfonat ist.

7. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei R ein C<sub>1-4</sub>-Alkyl ist.

8. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß Anspruch 7, wobei R Methyl oder Ethyl ist.

9. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz N-Methylhydromorphon ist.

10. Das pharmazeutisch annehmbare Salz gemäß Anspruch 9, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz Hydromorphon-Methiodid ist.

11. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Salze, wie in einem der vorangehenden Ansprüche beansprucht, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünner.

12. Die Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, umfassend von ungefähr 5 mg bis ungefähr 350 mg des Kations der einen oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

13. Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, wie in einem der Ansprüche 1–10 beansprucht, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Fehlsteuerung, die auf die Anregung von  $\mu$ -Opioidrezeptoren reagiert, in einem Säugetier, das daran leidet.

14. Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, wie in einem der Ansprüche 1–10 beansprucht, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Linderung oder Vorbeugung von Schmerzen in einem Säugetier, das daran leidet.

15. Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, wie in Anspruch 14 beansprucht, wobei das

pharmazeutisch annehmbare Salz für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Vorbeugung oder Linderung von chronischen Schmerzen verwendet wird.

16. Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, wie in Anspruch 14 oder 15 beansprucht, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz für die Herstellung eines Medikaments verwendet wird, welches oral bei einer Dosis von ungefähr 0,1 bis ungefähr 5 mg des Kations oder bei einer äquivalenten Menge des pharmazeutisch annehmbaren Salzes, pro kg des Körpergewichts des Säugetiers, dem es alle 4 Stunden verabreicht wird, verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen