

## Untersuchungen zur chemischen Struktur und analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten Aminomethylcyclohexanolen

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

**Zusammenfassung:** Es wurden phenylsubstituierte Aminomethylcycloalkanole 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 Verbindungsklasse 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.

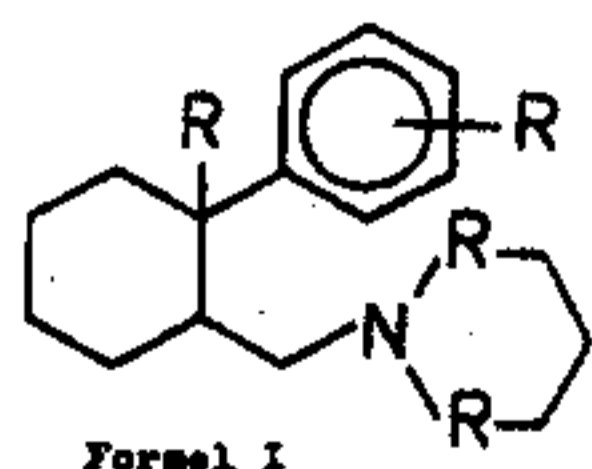
**Summary:** Studies on Chemical Structure and Analgetic Activity of Phenyl Substituted Aminomethylcyclohexanoles

Phenyl substituted aminomethylcycloalkanole 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-phenylpiperidino 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

Auf 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.

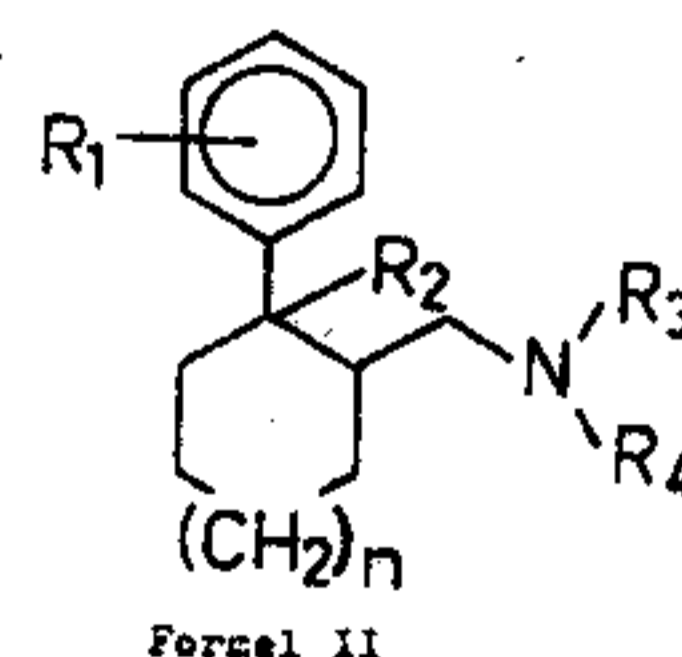
Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden von Lee u. Mitarb. [2] sowie von Forster u. Carman [3] phenylsubstituierte Piperidylmethyl- und Dialkylaminomethylcyclohexanderivate der allgemeinen Formel I synthetisiert.



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,



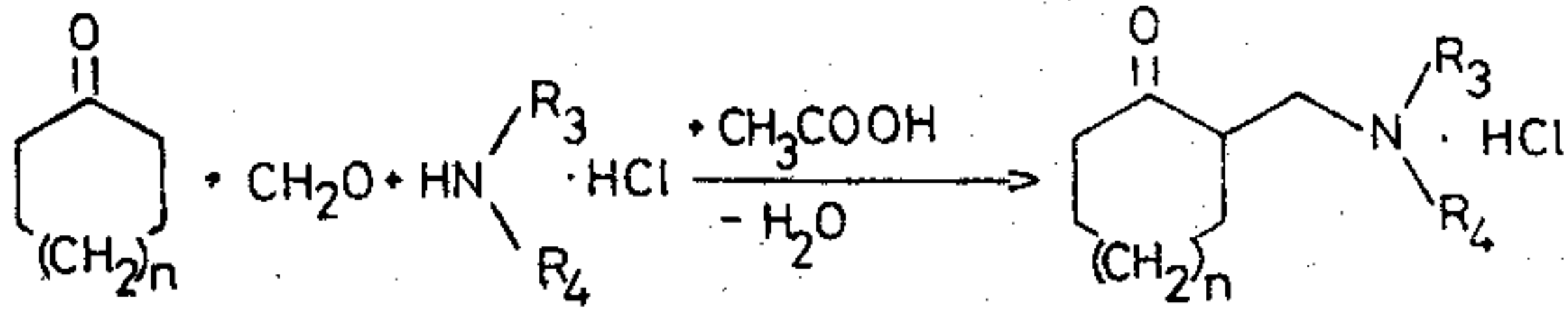
die Verbindungen im Rahmen der durch die Formel gegebenen Variationsmöglichkeiten in ihrer analgetischen Wirksamkeit zu optimieren. Als Auswahlkriterium wurde zunächst für jede Substanz aus dem Verhältnis von analgetischer Wirkung ( $ED_{50}$  Analgesie Maus oral) zur akuten Toxizität ( $LD_{50}$  Maus 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

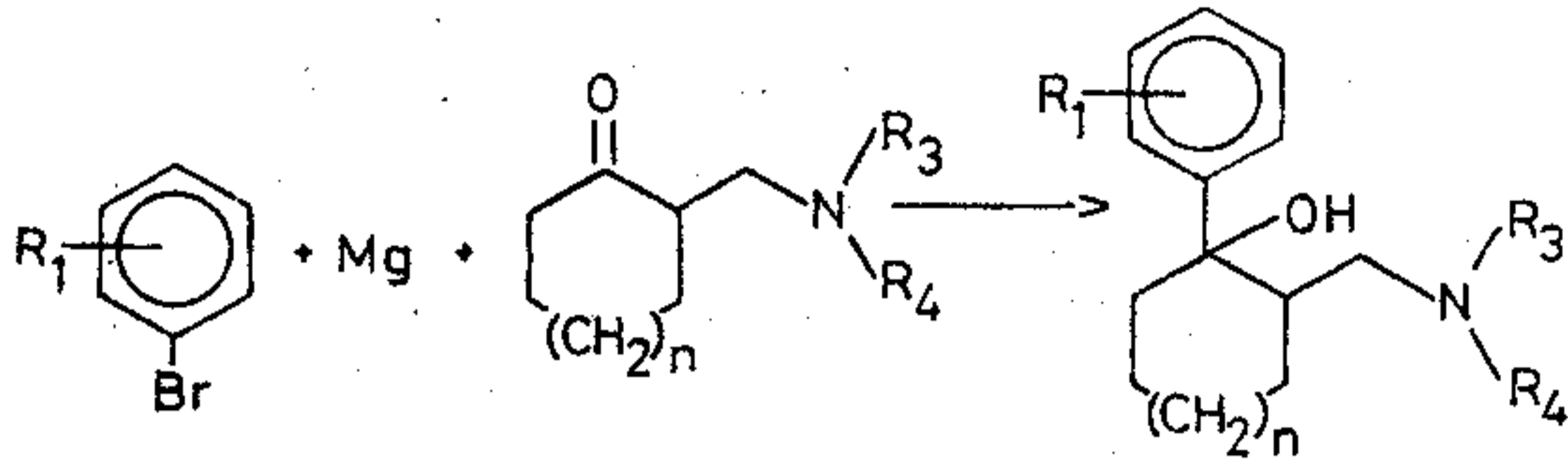
### 2.1. Allgemeines Reaktionsschema

#### 1. Mannich-Reaktion (Schema 1)



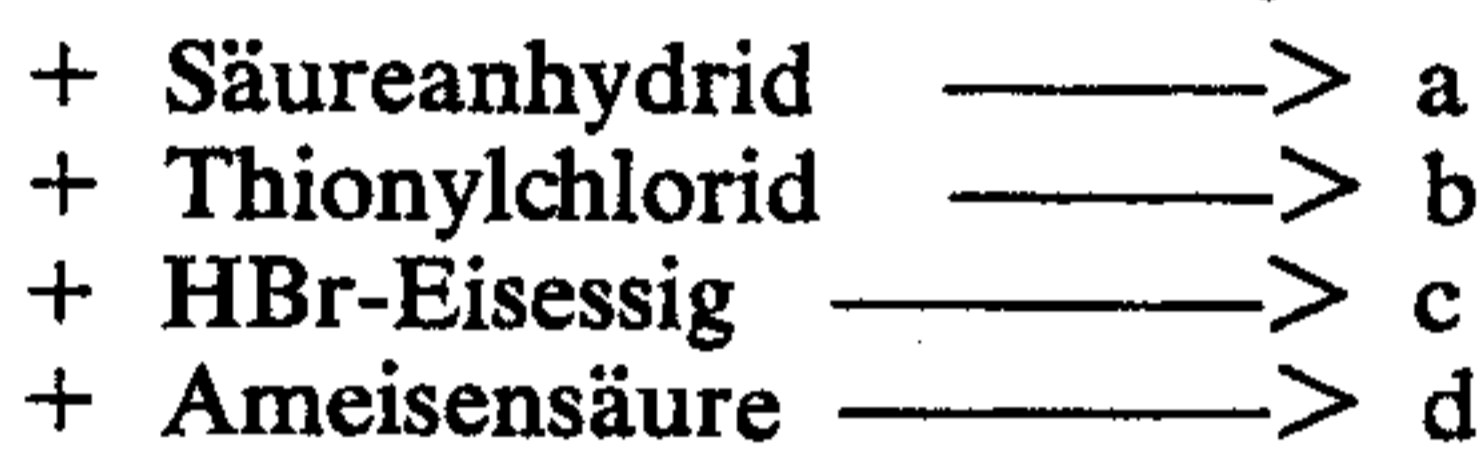
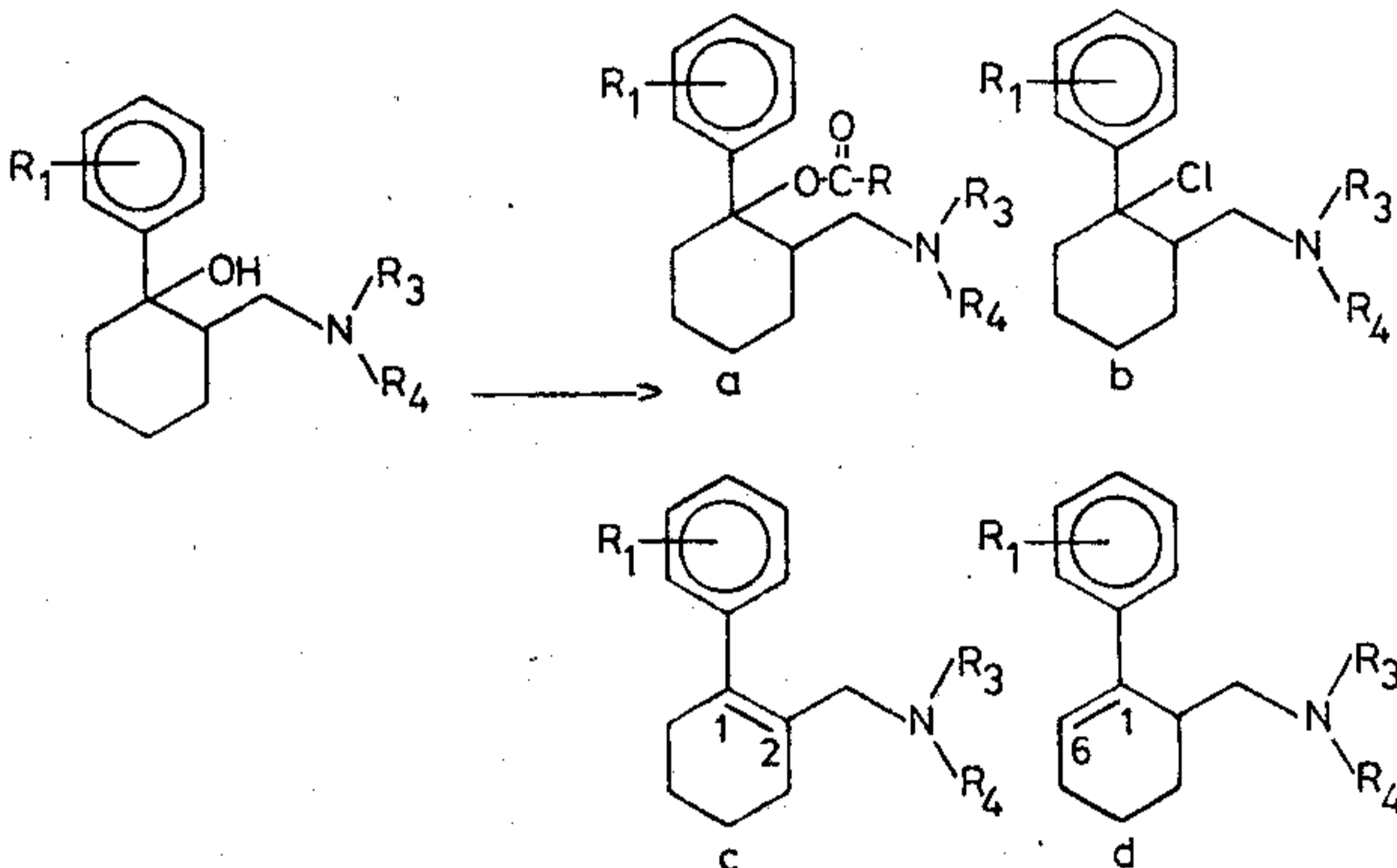
#### 2. Überführung in die freie Mannich-Base

#### 3. Grignard-Reaktion (Schema 2)

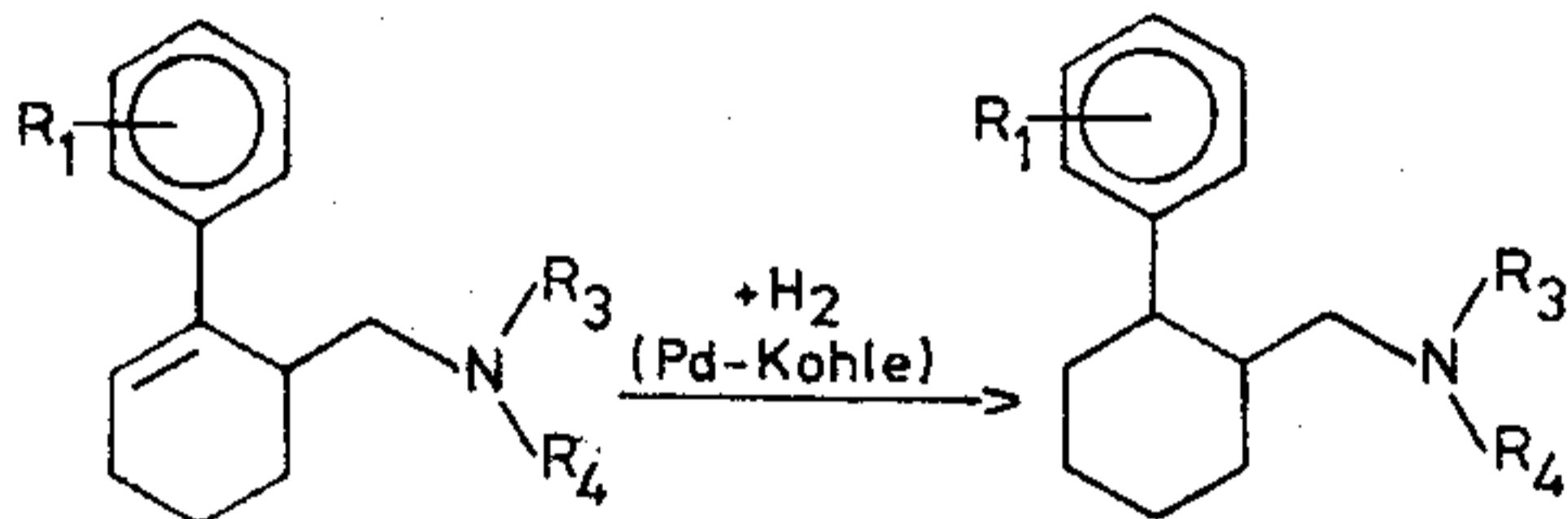


#### 4. Salzbildung der Grignard-Base

#### 5. Substitution des alkoholischen Hydroxyls (Schema 3)



#### 6. Hydrierung der Doppelbindung (Schema 4)



Tab. 1: Mannich-Verbindungen.

n	-R <sub>3</sub> , -R <sub>4</sub>	Siedepunkt/Druck (°C/mm Hg)	Ausbeute (%)
0	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	80/12	40
1	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	53-57/0,1	77
2	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	87-92/0,6	71
1	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95/4,5	63
1	Allyl, Allyl	134/9	60
1	-CH <sub>3</sub> , Benzyl	80-84/10	52
1	Benzyl, Benzyl	42-44 (Schmp.)	83
1		116-117/11	81
1		130/9	69
1		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 überschichtet mit 30 ml Äther und setzt unter Eiskühlung und starkem Rühren 30%ige wäßrige 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 Äthylbromid und Erwärmen gibt man 0,1 Mol R<sub>1</sub>-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 Lösung 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 204, L 205)

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 Aminstickstoff (E 419, E 450)

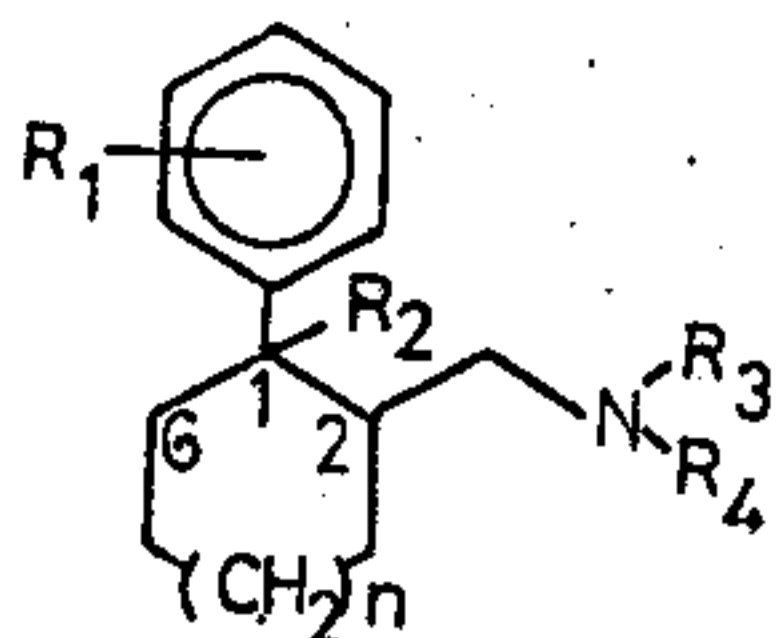
Die Verbindungen werden hergestellt, indem man die entsprechende N-Benzyl-Verbindung in Eisessig löst, mit 5% Palladium-Kohle-Katalysator versetzt und mit Wasserstoffgas bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert.

##### 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 <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	Base Siedepunkt/Druck (° C/mm Hg)	Ausbeute (%)	Hydrochlorid Schmelzpunkt (° C)
E 450	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-H, -H	—	73	158—160
E 419	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-H, -CH <sub>3</sub>	—	64	155—157
L 201	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	147—156 0,8	72	159—164
L 228	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	116—119 0,008	43	174—182
L 236	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	Allyl, Allyl	126—130 0,0002	81	195—197
L 208	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , Benzyl	170 0,04	41	214—216
E 445	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	Benzyl, Benzyl	nicht destillierbar	> 50	235—237
L 218	1	m-OCH <sub>3</sub>	-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 <sub>3</sub>	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{O} \end{array}$	182—183 0,02	63	231—233
L 225	1	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	173—175 0,8	75	214—216
E 610*)	0	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	140 0,08	18	94—98
L 237	0	m-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	164—168 0,02	46	158—161
L 248	0	m-OH	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	89	125—127
L 257	2	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	125—130 0,003	72	177—181
E 278	1	-H	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	120—125 0,1	78	183—185
L 235	1	m-OH	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	51	224—225
L 233	1	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	134—135 0,025	51	170—175
L 230	1	m-OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	164—170 0,0065	48	175—177
E 432	1	p-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	133—135 0,1	78	193
E 498	1	m-Cl	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	125—130 0,1	58	157—159
E 451	1	m-F	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	122—125 0,1	68	179—181
E 443	1	m-CF <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	115—118 0,25	56	149—151
E 386	1	m-OCH <sub>3</sub>	-Cl	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	52	135—136
L 205	1	m-OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	31	150—155
L 204	1	m-OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{O}-\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	62	198—199

Fortsetzung von Tab. 2

	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	Base Siedepunkt/Druck (°C/mm Hg)	Ausbeute (%)	Hydrochlorid Schmelzpunkt (°C)
E 410	1	m-OCH <sub>3</sub>	Δ1,6	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	61	155—157
E 419	1	m-OCH <sub>3</sub>	Δ1,2	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	28	123—124
E 609*)	1	m-OCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	—	89	125—127

\*) Für die Synthese der Verbindungen E 609 und E 610 sind 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 Eisessig 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 Stromstößen 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 ED<sub>50</sub>-Werte berechnet.

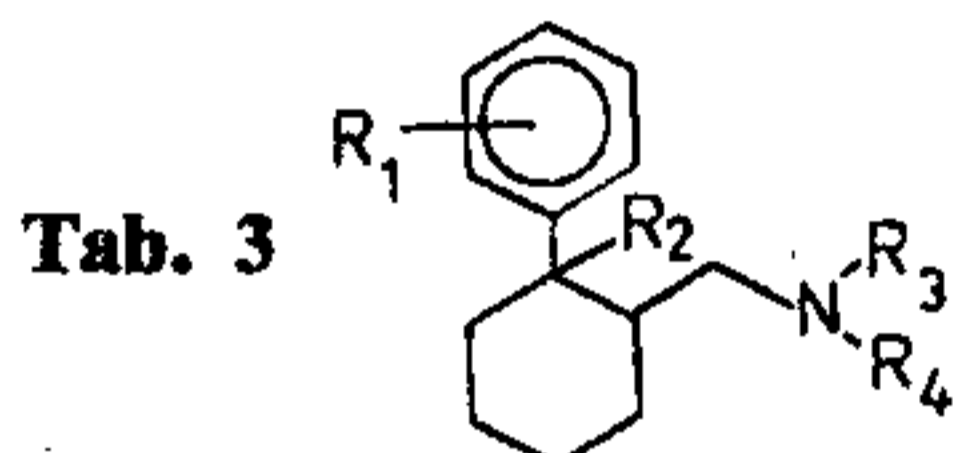
#### 3.1.2. Prüfung der akuten Toxizität

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 LD<sub>50</sub>-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 zusammengefaßt. 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 <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>	-R <sub>3</sub> , -R <sub>4</sub>	Akute Toxizität LD <sub>50</sub> Maus (mg/kg) p.o.	Analgetische Wirkung ED <sub>50</sub> Maus (mg/kg) p.o.	Therapeutischer Index
E 450	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-H, -H	466 (327—662)	>500	—
E 419	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-H, -CH <sub>3</sub>	315 (260—382)	>300	—
L 201	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>	395 (369—423)	16,1 (11,9—21,7)	24,5
L 228	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>500	>200	—
L 236	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	Allyl, Allyl	348 (275—441)	>200	—
L 208	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub> , Benzyl	404 (272—599)	>300	—
E 445	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	Benzyl, Benzyl	>1000	>200	—
L 218	m-OCH <sub>3</sub>	-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 <sub>3</sub>	-OH	$\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \text{O}$	~1000	>500	—
L 225*)	m-OCH <sub>3</sub>	-OH	$\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \text{CH}_2$	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-des-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 Morpholinring 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 Brennstrahlversuch (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.

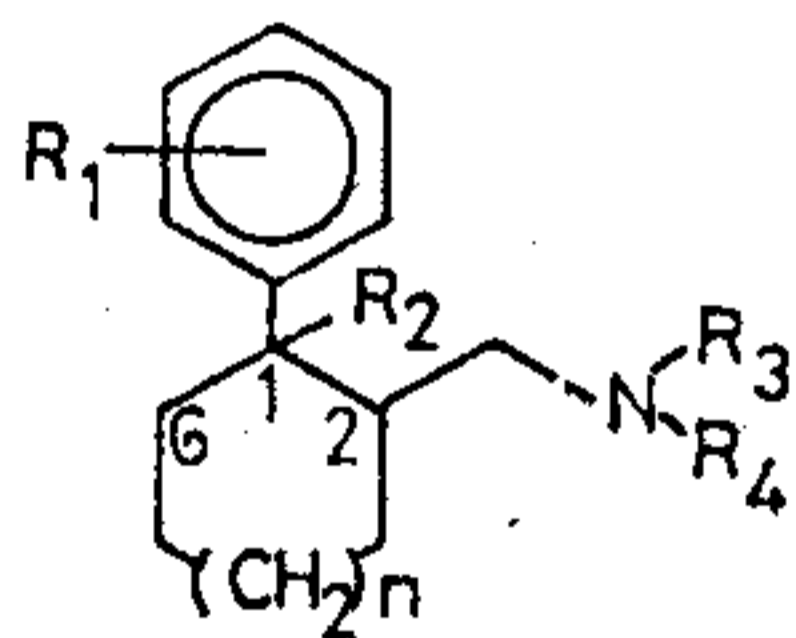
Bei keiner der untersuchten Verbindungen konnte jedoch eine morphinantagonistische Wirkung nachgewiesen werden.

### 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 Ringerweiterung zum Cycloheptan (L 257) ergibt ebenfalls eine Abschwächung der Analgesie um etwa den Faktor 3, die jedoch wesentlich geringer ist als bei den Fünfringderivaten.

Tab. 4



	n	—R <sub>1</sub>	—R <sub>2</sub>	—R <sub>3</sub> , —R <sub>4</sub>	Akute Toxizität LD <sub>50</sub> Maus (mg/kg) p.o.	Analgetische Wirkung ED <sub>50</sub> Maus (mg/kg) p.o.	Therapeutischer Index
L 248	0	m—OH	—OH	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	700 (534—918)	100 (63—160)	7,0
E 610	0	m—OCH <sub>3</sub>	—OH	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	345 (307—388)	~200	—
L 201	1	m—OCH <sub>3</sub>	—OH	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	395 (369—423)	16,1 (11,9—21,7)	24,5
L 257	2	m—OCH <sub>3</sub>	—OH	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	231 (182—294)	45 (31—66)	5,1
E 386	1	m—OCH <sub>3</sub>	—Cl	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	390 (253—600)	24,3 (14,2—41)	16,2
E 417	1	m—OCH <sub>3</sub>	Δ-1,2	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	149 (111—199)	11,1 (7,0—17,7)	13,4
E 410	1	m—OCH <sub>3</sub>	Δ-1,6	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	202 (127—321)	41 (24—70)	4,9
E 609	1	m—OCH <sub>3</sub>	—H	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	214 (189—243)	23,6 (14,1—39)	9,1
L 205	1	m—OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—O—C—CH}_3 \end{array}$	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	301 (237—381)	>200	—
L 204	1	m—OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—O—C—C}_2\text{H}_5 \end{array}$	—CH <sub>3</sub> , —CH <sub>3</sub>	227 (180—286)	~200	—

### 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.

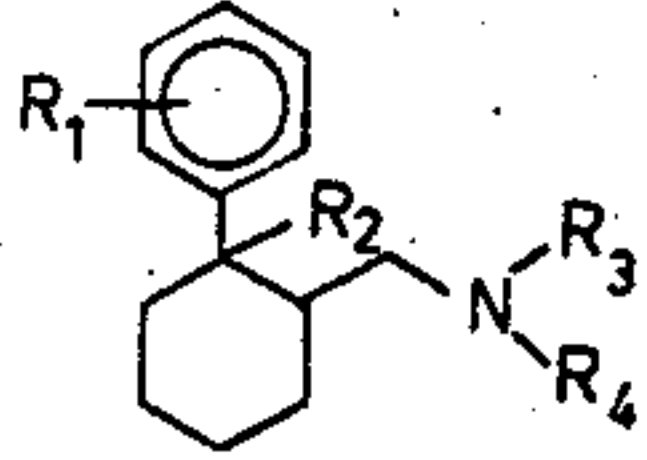
Durch Wasserabspaltung an der Hydroxylgruppe wurden 1,2- bzw. 1,6-ungesättigte Cyclohexanderivate (E 417 und E 410) erhalten, die beide analgetisch wirksam sind. Das 1,2-ungesättigte Isomere (E 417), dessen Doppelbindung zum Aminosubstituenten hin angeordnet ist, übertrifft die Hydroxylverbindung geringfügig 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-Wert von 16,1 mg/kg



Tab. 5



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

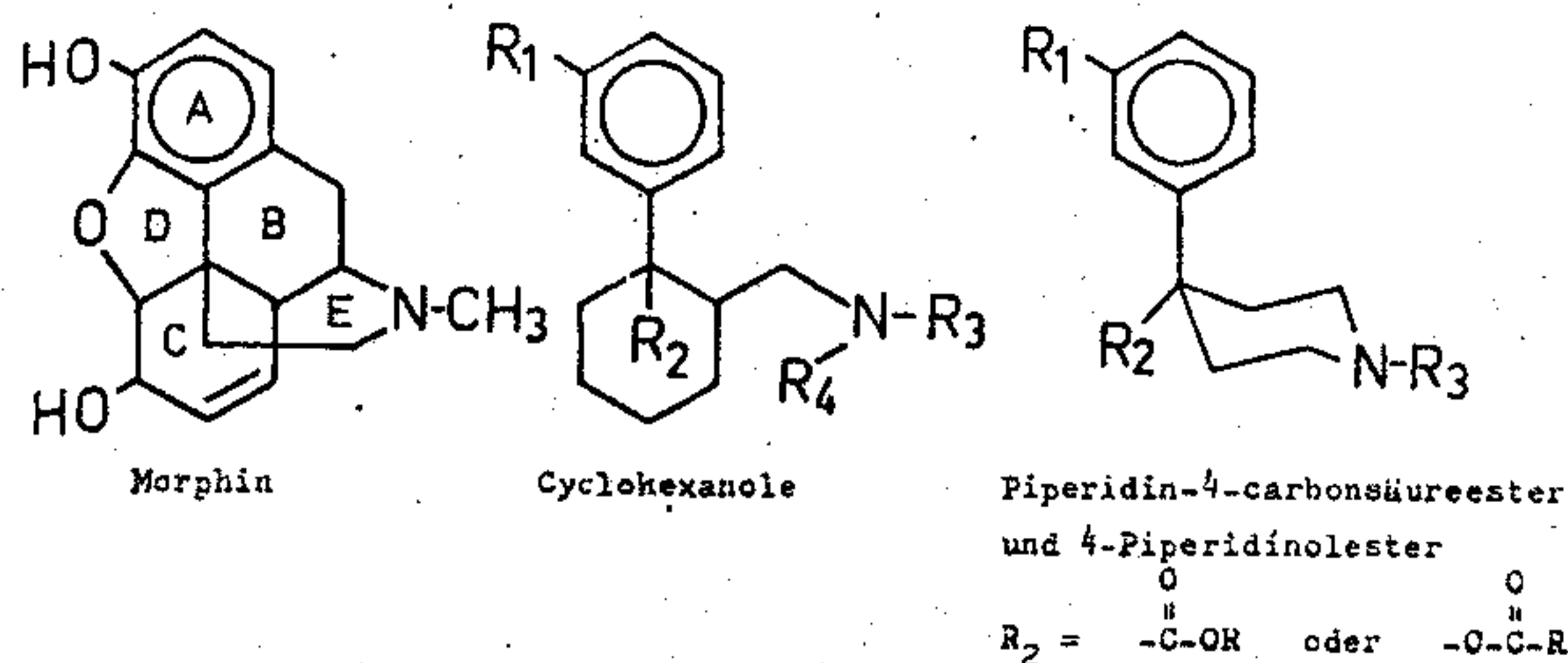
Im Verlauf der intensiven chemischen Bearbeitung der Morphinanalgetika sind schon vor längerer Zeit weitreichende Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Substanzklasse erarbeitet worden (Übersichten in [10, 11, 15]). Aus diesen Daten wurde 1959 von Beckett u. Casy [12] sowie Beckett [13] ein Modell 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, der 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 Cycloalkanolen entspricht der Phenylrest dem Ring A des Morphins und der Cyclohexylring dem Ring C. Die Ringe B, D und E des Morphin-systems sind nicht ausgebildet, der Ring E ist jedoch fragmentarisch in der Methylenbrücke und in einem Methylsubstituenten am Stickstoff angedeutet.





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 Phenoläther.

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 (Fentanyl 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., Schaumann, O., Dtsch. Med. Wschr. 65, 967 (1939)
- [2] Lee, J., Zierung, A., Berger, L., Heineman, D., Festschrift Emil Barell, 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., Schüler, 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] Saelens, J. K., Granat, F. R., Sawyer, W. K., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 190, 213 (1971)
- [10] DeStevens, G. (Hrsg.), Analgetics. Medicinal Chemistry, Vol. 5, Academic Press, New York—London (1965)
- [11] Mellett, L. B., Woods, L. A., Fortschr. Arzneim.-Forsch. 5, 155 Birkhäuser Verlag, Basel—Stuttgart (1963)
- [12] Beckett, A. H., Casy, A. F., J. Pharm. Pharmacol. 6, 986 (1954)
- [13] Beckett, A. H., Fortschr. 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., Casy, 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] Murano, 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., Antennis, 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. Verf.: Dr. E. Frankus, Grüenthal GmbH, Postfach 129, 5190 Stolberg/Rhld.