

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/13

C07C209/00 A61P 13/10



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01822341.9

[43] 公开日 2004年4月7日

[11] 公开号 CN 1487830A

[22] 申请日 2001.11.28 [21] 申请号 01822341.9

[30] 优先权

[32] 2000.11.30 [33] DE [31] 10059411.5

[86] 国际申请 PCT/EP01/13909 2001.11.28

[87] 国际公布 WO02/43712 德 2002.6.6

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.28

[71] 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 T·克里斯托夫 E·弗里德里希斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 玥

权利要求书6页 说明书13页

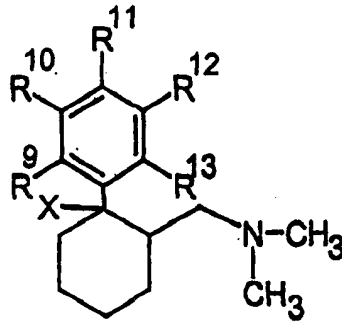
[54] 发明名称 6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物治疗尿失禁的用途

[57] 摘要

本发明涉及6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物在制备一种治疗严重尿急或尿失禁的药物中的用途。本发明也涉及相应的治疗或尿失禁的药物和方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、根据通式 I 的 6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物的外消旋体；对映体、非对映体，具体为其对映体混合物或非对映体混合物、  
5 或单一的对映体或非对映体；其碱和/或生理学上可接受的酸的盐形式在制备用于治疗严重尿急或尿失禁的药物中的用途，



I

其中

X 选自 OH, F, Cl, H 或  $\text{OC(O)R}^7$ , 其中  $\text{R}^7$  选自支链的或无支链的、饱和的或不饱和的、未取代的或单-或多取代的  $\text{C}_{1-3}$ -烷基, 和

$\text{R}^9$ - $\text{R}^{13}$  彼此各自独立地选自 H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ; 支链的或无支链的、饱和的或不饱和的、未取代的或单-或多取代的  $\text{C}_{1-6}$ -烷基; 未取代的或单-或多取代的苯基;

$\text{R}^{14}$  选自  $\text{C}_{1-6}$ -烷基; 在每种情况下的未取代或单-或多取代的吡啶基, 噻吩基, 噻唑基, 苯基, 苯甲基或苯乙基;  $\text{PO(O-C}_{1-4}\text{-烷基)}_2$ ,  $\text{CO(OC}_{1-5}\text{-烷基)}$ ,  $\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-烷基)}$ ,  $\text{CO(C}_{1-5}\text{-烷基)}$ ,  $\text{CO-CHR}^{17}\text{-NHR}^{18}$ ,  $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^{15}$ , 其中  $\text{R}^{15}$  是邻- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-烷基}$  或间-或对- $\text{CH}_2\text{N(R}^{16})_2$ , 其中  $\text{R}^{16}$  是  $\text{C}_{1-4}$ -烷基, 或 4-吗啉代, 在基团  $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  中的烷基可以是支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的;

其中  $R^{17}$  和  $R^{18}$  在每种情况下彼此独立地选自 H; 支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的  $C_{1-6}$ -烷基; 在每种情况下的未取代的或单-或多取代的苯基、苯甲基或苯乙基,

或

- 5  $R^9$  和  $R^{10}$  或  $R^{10}$  和  $R^{11}$  一起形成  $OCH_2O$ ,  $OCH_2CH_2O$ ,  $OCH=CH$ ,  $CH=CHO$ ,  $CH=C(CH_3)O$ ,  $OC(CH_3)=CH$ ,  $(CH_2)_4$  或  $OCH=CHO$  环,

条件是, 若  $R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{10}$  或  $R^{12}$  中的一个 H, 另一个是  $OCH_3$ , 则 X 可以不是 OH。

- 2、根据权利要求 1 的用途, 其特征在于 X 选自 OH、F、Cl、  
10  $OC(O)CH_3$  或 H, 优选 OH、F 或 H, 特别是 F 或 H。

3、根据权利要求 1 或 2 之任一项目的用途, 其特征在于  $R^9$ - $R^{13}$ , 其中基团  $R^9$ - $R^{13}$  中的 3 或 4 个必须是 H, 彼此独立地选自 H、Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或饱和的和未取代的、支链或无支链的  $C_{1-4}$ -烷基;  $OR^{14}$  或  $SR^{14}$ ,  $R^{14}$  选自饱和的和未取代的、支链或无支链的  $C_{1-3}$ -烷基;

- 15 优选为 H、Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $OCH_3$  或  $SCH_3$ ,  
或  $R^{12}$  和  $R^{11}$  形成 3,4- $OCH=CH$  环

尤其是其特征在于

- 若  $R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H, 则  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H, 而另一个选自:  
Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $OR^{14}$  或  $SR^{14}$ , 优选为 OH、 $CF_2H$ 、 $OR^{14}$  或  
20  $SCH_3$ , 特别是 OH 或  $OC_{1-3}$ -烷基, 优选 OH 或  $OCH_3$ ,

或者

若  $R^9$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{11}$  是 OH、 $OCH_3$ 、Cl 或 F, 优选是 Cl, 那么  
 $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H, 而另一个是 OH、 $OCH_3$ 、Cl 或 F, 优选是 Cl,

或者

- 25 若  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  是 H, 则  $R^{11}$  选自  $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、Cl 或 F, 优  
选 F,

或者

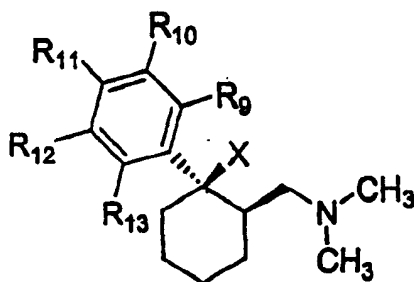
若  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  是 H, 则  $R^9$  或  $R^{13}$  之一也是 H, 而另一个选自

OH、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>。

4、根据权利要求 1-3 之任一项的用途，其特征在于 R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup> 和 R<sup>13</sup> 是 H，R<sup>10</sup> 或 R<sup>12</sup> 之一也是 H，而另一个选自：Cl、F、OH、SH、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、OR<sup>14</sup> 或 SR<sup>14</sup>，优选是 OH 或 OR<sup>14</sup>，特别是 OH 或 OC<sub>1-3</sub>-烷基，

5 优选 OH 或 OCH<sub>3</sub>。

5、根据权利要求 1-4 之任一项的用途，其特征在于式 I 化合物以它们的具有相对构型 Ia 的非对映体形式存在，



Ia

特别是以该非对映体的含量比其它非对映体更高的混合物形式或者作为纯的非对映体形式被使用。

6、根据权利要求 1-5 之任一项的用途，其特征在于式 I 化合物以 (+)-对映体的形式，特别是以外消旋化合物的 (+)-对映体的含量比 (-)-对映体更高的混合物或者作为纯 (+)-对映体形式被使用。

7、根据权利要求 1-6 之任一项的用途，其特征在于选自以下的化合物被使用：

· (+)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-1-氟-环己基)-苯酚，

· (+)-(1S, 2S)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚

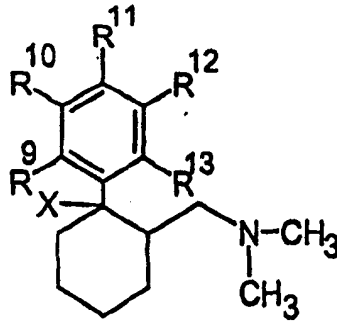
或

· (-)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚，

20 优选作为盐酸盐使用。

8、治疗严重尿急或尿失禁的药物，该药物含有作为活性化合物的至少一种根据通式 I 的 6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物的外消旋体；对映体，非对映体，特别是其对映体的混合物或非对映体的

混合物，或单个对映体或非对映体的形式；它们的碱和/或生理学上可接受的酸的盐形式，及任选的添加剂和/或辅料，



I

其中

- 5 X选自OH, F, Cl, H或OC(O)R<sup>7</sup>, 其中R<sup>7</sup>选自支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的C<sub>1-3</sub>-烷基, 和
- 在每种情况下, R<sup>9</sup>-R<sup>13</sup>彼此独立地选自H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; 支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的C<sub>1-6</sub>-烷基; 未取代的或单-或多取代的苯基;
- 10

- 其中R<sup>14</sup>选自C<sub>1-6</sub>-烷基; 在每种情况下的未取代或单-或多取代的吡啶基, 噻吩基, 噻唑基, 苯基, 苯甲基或苯乙基; PO(O-C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-烷基), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-烷基), CO(C<sub>1-5</sub>-烷基), CO-
- 15 CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, 其中R<sup>15</sup>是邻-OCOC<sub>1-3</sub>-烷基或间-或对-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, 其中R<sup>16</sup>是C<sub>1-4</sub>-烷基, 或4-吗啉代, 在基团R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>中的烷基可以是支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多重取代的;

- 其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>彼此独立地选自H; 支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的C<sub>1-6</sub>-烷基; 在每种情况下的未取代的或单-或多取代的苯基, 苯甲基或苯乙基,
- 20

或

$R^9$  和  $R^{10}$  或  $R^{10}$  和  $R^{11}$  一起形成  $OCH_2O$ ,  $OCH_2CH_2O$ ,  $OCH=CH$ ,  $CH=CHO$ ,  $CH=C(CH_3)O$ ,  $OC(CH_3)=CH$ ,  $(CH_2)_4$  或  $OCH=CHO$  环,

条件是, 若  $R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一是 H, 而另一个是  $OCH_3$ , 则 X 可以不是 OH。

- 5        9、根据权利要求 8 的药物, 其特征在于 X 选自 OH、F、Cl、 $OC(O)CH_3$  或 H, 优选 OH、F 或 H, 特别是 F 或 H。

- 10       10、根据权利要求 8 或 9 之任一项的药物, 其特征在于  $R^9$ - $R^{13}$ , 其中基团  $R^9$ - $R^{13}$  中的 3 或 4 个必须是 H, 彼此独立地选自 H、Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或者饱和的和未取代的、支链或无支链的  $C_{1-4}$ -烷基;  
OR<sup>14</sup> 或 SR<sup>14</sup>, 其中 R<sup>14</sup> 选自饱和的和未取代的、支链或无支链的  $C_{1-3}$ -烷基;

优选为 H、Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $OCH_3$  或  $SCH_3$

或  $R^{12}$  和  $R^{11}$  形成 3,4- $OCH=CH$  环

特别是其特征在于

- 15       若  $R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H, 则  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H, 而另一个选自: Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、OR<sup>14</sup> 或 SR<sup>14</sup>, 优选是 OH、 $CF_2H$ 、OR<sup>14</sup> 或  $SCH_3$ , 特别是 OH 或  $OC_{1-3}$ -烷基, 优选 OH 或  $OCH_3$ ,

或者

- 20       若  $R^9$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{11}$  是 OH、 $OCH_3$ 、Cl 或 F, 优选是 Cl, 那么  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H, 而另一个是 OH、 $OCH_3$ 、Cl 或 F, 优选是 Cl,

或者

若  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  是 H, 则  $R^{11}$  选自  $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、Cl 或 F, 优选是 F,

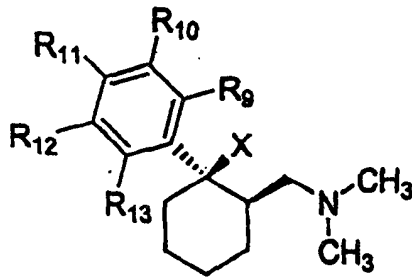
或者

- 25       若  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  是 H, 则  $R^9$  或  $R^{13}$  之一也是 H, 而另一个选自 OH、 $OC_2H_5$  或  $OC_3H_7$ 。

11、根据权利要求 8-10 之任一项的药物, 其特征在于  $R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H, 而另一个选自: Cl、F、OH、SH、

CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、OR<sup>14</sup>或SR<sup>14</sup>，优选是OH或OR<sup>14</sup>，特别是OH或OC<sub>1-3</sub>-烷基，优选OH或OCH<sub>3</sub>。

12、根据权利要求 8-11 之任一项的药物，其特征在于它包含具有相对构型 Ia 的其非对映体形式，



Ia

5

特别是该非对映体的含量比另一种非对映体更高的混合物形式或者作为纯的非对映体形式的式 I 化合物。

13、根据权利要求 8-12 任一项的药物，其特征在于它含有(+)-对映体形式的，特别是外消旋化合物的(+)-对映体的含量比(-)-对映体更高的混合物形式或者作为纯的(+)-对映体形式的式 I 化合物。

10

14、根据权利要 8-13 任一项的药物，其特征在于它含有选自下面的化合物：

- (+)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-1-氟-环己基)-苯酚，
- (+)-(1S, 2S)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚

15

或

- (-)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚，
- 优选作为其盐酸盐。

## 6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物治疗尿失禁的用途

5 本发明涉及6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物的游离碱和/或生理上相容的盐形式在制备用于治疗严重尿急或尿失禁的药物中的用途，又涉及治疗严重尿急或尿失禁的相应药物和方法。

尿失禁就是无意识排尿。如果膀胱内压超过封闭尿道需要的压力，就会发生非控制性尿失禁。病因一方面是膀胱内压增加(如由于逼尿肌不稳定)导致尿失禁，另一方面是括约肌压力的降低(如分娩后  
10 或外科干预后)导致压迫性尿失禁。逼尿肌是粗肌束的多层膀胱壁肌肉组织，其收缩导致排尿集合，其收缩导致排尿逼尿肌是质地粗糙的成束的多层膀胱壁肌肉组织，它的收缩导致排尿，括约肌是关闭尿道的肌肉。存在这两种类型的尿失禁的混合形式以及所谓的充溢性尿失禁(例如良性前列腺增生时)或反射性尿失禁(例如脊髓损伤  
15 后)。有关这一方面的细节见 Chutka, D.S.和 Takahashi, P.Y., 1998, Drugs 560: 587-595。

尿意是指随着接近(或超过)膀胱的容量，膀胱肌肉紧张度增加的状态，目的在于排出尿液(排尿)。这种肌肉紧张起着刺激排尿的作用。  
20 就此而言，严重尿急应理解为特别是指尿急发生过早或更频繁，有时甚至伴有疼痛性尿急，即所谓痛性尿淋漓。从而引起值得注意的更频繁的排尿。病因可能尤其包括膀胱炎症和神经性膀胱疾病以及膀胱结核。但是，所有的病因都还未阐明。

严重尿急以及尿失禁都被认为是极度让人讨厌的疾病，因此，  
25 明显需要使受这些疾病困扰的患者得到最大可能的长期改善。

严重尿急、特别是尿失禁通常作用于下泌尿道反射的物质治疗(Wein, A.J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43-47)。通常，这些药物对逼尿肌具有抑制作用，逼尿肌产生膀胱内压。这些药物包括



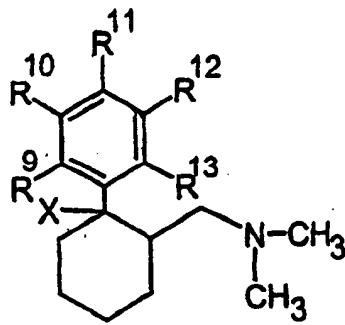
例如副交感神经阻滞药，如奥息布丁，丙哌维林，托特罗定；三环的抗抑郁药，如丙咪嗪；或肌肉弛缓药，如黄酮哌酯。其他特别增加尿道或膀胱颈部阻力的药物对 $\alpha$ -肾上腺素受体(例如麻黄碱)、 $\beta$ -肾上腺素受体(例如克仑特罗(clenbutarol))具有亲和力，或者为激素例如雌二醇。此外，WO 93/15062 中介绍某些鸦片样物质、二芳基甲基哌嗪和二芳基甲基哌啶用于此类疾病。在鼠的节律膀胱收缩模型中已证明曲马朵对膀胱功能有确定的作用(Nippon-Shinyaku, WO 98/46216)。

在本发明要治疗的疾病中，应该注意的是，通常这些疾病涉及长期用药，与许多使用止痛剂的情况不同，患者面临的是一种非常不愉快的但并非不可忍受的处境。因此，如果患者不想用一个不幸代替另外一个不幸，这里应确保——甚至比使用止痛剂更甚——避免副作用。此外，在长期治疗尿失禁中，同样很大程度上不希望有止痛效果。

因此，本发明的目的是发现有助于治疗严重尿急或尿失禁的物质，而且在最适的活性剂量上，同时表现出较以往药物低的副作用和/或止痛作用。

现在令人惊奇地发现通式 I 化合物对膀胱功能具有显著的作用，因而特别适合相应的疾病的治疗。

因此，本发明提供根据通式 I 的 6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷的外消旋体；对映体、非对映体，具体为其对映体混合物或非对映体混合物、单一的对映体或非对映体；其碱和/或生理学上可接受的酸的盐形式在制备一种治疗严重尿急或尿失禁的药物上的用途。



I

其中

X选自OH, F, Cl, H或OC(O)R<sup>7</sup>, 其中R<sup>7</sup>选自支链的或无支链的、饱和的或不饱和的、未取代的或单-或多取代的C<sub>1-3</sub>-烷基, 和

5 R<sup>9</sup>-R<sup>13</sup>彼此各自独立地选自H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; 支链的或无支链的、饱和的或不饱和的、未取代的或单-或多取代的C<sub>1-6</sub>-烷基; 未取代或单或多取代的苯基;

10 其中R<sup>14</sup>选自C<sub>1-6</sub>-烷基; 在每种情况下的未取代或单-或多取代的吡啶基, 噻吩基, 噻唑基, 苯基, 苯甲基或苯乙基; PO(O-C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-烷基), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-烷基), CO(C<sub>1-5</sub>-烷基), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, 其中R<sup>15</sup>是邻-OCOC<sub>1-3</sub>-烷基或间-或对-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>16</sup>是C<sub>1-4</sub>-烷基, 或4-吗啉代, 在基团R<sup>14</sup>,  
15 R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>中的烷基可以是支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的;

其中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>在每种情况下彼此独立地选自H; 支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的C<sub>1-6</sub>-烷基; 在每种情况下的未取代的或单-或多重取代的苯基、苯甲基或苯乙  
20 基,

或

R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>或R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>一起形成OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, OCH=CH,

CH=CHO, CH=C(CH<sub>3</sub>)O, OC(CH<sub>3</sub>)=CH, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> 或 OCH=CHO  
环。

令人惊奇地发现上述物质对严重尿急或尿失禁的某些重要生理  
参数具有显著的积极影响, 即对内收缩间隔或者对减小膀胱节律性  
5 收缩, 有非常显著的影响。这个变化变化意味着显著改善患者的症  
状特征。相应化合物及其制备可从 DE 195 25 137 A1 中得知。

已经知道它们针对该症状的活性也明显超过曲马朵, 但这并不  
包括在本发明内, 所以这里特别排除了一个根据式 I 的化合物的用  
途, 其中若 R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 和 R<sup>13</sup> 是 H, R<sup>10</sup> 或 R<sup>12</sup> 中的一个 H, 另一个的  
10 是 OCH<sub>3</sub>, 则 X 是 OH。

本发明上下文中烷基应理解为饱和和不饱和、支链和直链烃,  
它还可至少单取代的基团。优选的烷基为甲基、乙基、乙烯基、  
丙基、烯丙基(2-丙烯基)、1-丙炔基、甲基乙基、正丁基、仲丁基、  
叔丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1,1-二甲  
15 基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、CHF<sub>2</sub>、  
CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>OH。

此外, 本发明内容中的环烷基基团被理解为意指饱和的环状碳  
氢化合物, 它也可以是至少一元取代的。优选的环烷基是环丙烷,  
环丁烷, 环戊烷, 环己烷或环庚烷。

关于烷基和环烷基, 这里, 术语“取代”在本发明内容中被理  
20 解为意指氢被 F、Cl、Br、I、NH<sub>2</sub>、SH 或 OH 所取代, “多重取代”  
被理解为意指相同或不同的取代基在不同和相同的原子上发生几次  
取代, 例如在 CF<sub>3</sub> 例中, 同一个 C 上被三次取代, 或在 -CH(OH)-  
CH=CH-CHCl<sub>2</sub> 例中, 在不同位置上被取代。

关于苯基、苯甲基或苯乙基, 取代在这里被理解为意指优选地  
25 由以下基团取代: H、F、Cl、Br、I、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、SH、  
OR<sup>19</sup>、OCF<sub>3</sub>、SR<sup>19</sup>、NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、SOCH<sub>3</sub>、SOCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、  
CN、COOR<sup>19</sup>、NO<sub>2</sub>; 支链或无支链的、饱和或不饱和的、未取代的

或单或多取代的  $C_{1-6}$ -烷基；未取代的苯基(这些基团)的取代；

其中  $R^{19}$  选自支链或无支链的、饱和或不饱和的、未取代的或单或多取代的  $C_{1-6}$ -烷基；或  $C_{3-7}$ -环烷基。

5 本发明内容以及每个权利要求的用途中的合适的盐是指特殊活性的化合物与无机或有机酸和/或糖的代用品，如糖精、环磺酸盐或乙酰泛舒形成的盐。而特别优选盐酸盐。

在此优选使用根据式 I 的化合物，其中 X 选自 OH、F、Cl、 $OC(O)CH_3$  或 H，优选的是 OH、F 或 H，特别是 F 或 H。

10 此外，更优选使用这样的式 I 化合物，其中  $R^9-R^{13}$  (基团  $R^9-R^{13}$  中的 3 或 4 个必须是 H) 彼此独立地选自 H、Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或饱和的和未取代的、支链或无支链的  $C_{1-4}$ -烷基； $OR^{14}$  或  $SR^{14}$ ， $R^{14}$  选自饱和的和未取代的、支链或无支链的  $C_{1-3}$ -烷基；

优选 H、Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $OCH_3$  或  $SCH_3$ ；

或  $R^{12}$  和  $R^{11}$  形成 3,4-OCH=CH 环；

15 特别优选的化合物中，

若  $R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H，则  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H，而另一个选自：Cl、F、OH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $OR^{14}$  或  $SR^{14}$ ，优选是 OH、 $CF_2H$ 、 $OR^{14}$  或  $SCH_3$ ，特别是 OH 或  $OC_{1-3}$ -烷基，优选 OH 或  $OCH_3$ ，

或者

20 若  $R^9$  和  $R^{13}$  是 H， $R^{11}$  是 OH、 $OCH_3$ 、Cl 或 F，优选是 Cl，则  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H，而另一个是 OH、 $OCH_3$ 、Cl 或 F，优选 Cl，

或者

若  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  是 H，则  $R^{11}$  选自  $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、Cl 或 F，  
优选 F，

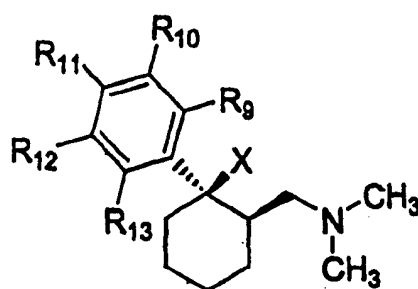
25 或者

若  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  是 H，则  $R^9$  或  $R^{13}$  之一也是 H，而另一个选自 OH、 $OC_2H_5$  或  $OC_3H_7$ 。

此外，也优选使用这样的式 I 的化合物，其中

$R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{10}$  或  $R^{12}$  中之一也是 H, 而另一个选自: Cl、F、OH、SH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $OR^{14}$  或  $SR^{14}$ , 优选 OH 或  $OR^{14}$ , 特别是 OH 或  $OC_{1-3}$ -烷基, 优选 OH 或  $OCH_3$ 。

5 若根据式 I 的化合物以它们的具有相对构型 Ia 的非对映体形式存在, 特别是以该非对映体的含量比另一个非对映体更高的混合物, 或者作为所述纯非对映体形式被使用时, 则也是优选的。



Ia

10 若式 I 化合物以(+)-对映体的形式, 特别是以外消旋化合物的(+)-对映体的含量比(-)-对映体更高的混合物或者以纯(+)-对映体形式使用时, 则是更加优选的。

一般而言, 优选使用(+)-对映体, 但相对于(+)-对映体的较少含量的(-)-对映体也是可以接受的, 并且可以(但并非必需)包括在根据本发明的用途中。

特别优选使用选自下面的化合物:

15 · (+)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-1-氟-环己基)-苯酚,

· (+)-(1S, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚

或

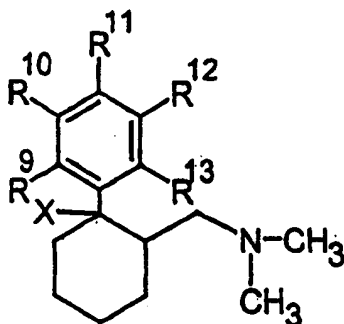
· (-)-(1R, 2S)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚,

优选其作为盐酸盐使用。

20 尽管根据本发明的用途仅显示轻度的副作用, 但例如为避免某些形式的依赖性, 除了根据通式 I 的化合物之外, 也使用吗啡拮抗剂, 特别是纳洛酮、纳曲酮和/或左洛啡烷, 这可能也是有益的。

本发明也涉及治疗严重尿急或尿失禁的药物, 它包括作为活性

化合物的至少一种根据通式 I 的 6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物的外消旋体形式；对映体、非对映体，具体是其对映体的混合物或非对映体的混合物，或单个对映体或非对映体的形式；其碱和/或生理学上可接受的酸的盐形式，以及任选的添加剂和/或辅料，



I

5

其中

X 选自 OH, F, Cl, H 或 OC(O)R<sup>7</sup>, 其中 R<sup>7</sup> 选自支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的 C<sub>1-3</sub>-烷基, 和在每种情况下, R<sup>9</sup>-R<sup>13</sup> 彼此独立地选自 H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; 支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的 C<sub>1-6</sub>-烷基; 未取代或单-或多取代的苯基;

其中 R<sup>14</sup> 选自 C<sub>1-6</sub>-烷基; 在每种情况下的未取代或单-或多取代的吡啶基, 噻吩基, 噻唑基, 苯基, 苯甲基或苯乙基; PO(O-C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-烷基), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-烷基), CO(C<sub>1-5</sub>-烷基), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, 其中 R<sup>15</sup> 是邻-OCOC<sub>1-3</sub>-烷基或间-或对-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R<sup>16</sup> 是 C<sub>1-4</sub>-烷基, 或 4-吗啉代, 在基团 R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 中的烷基可以是支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的;

其中在每种情况下, R<sup>17</sup> 和 R<sup>18</sup> 彼此独立地选自 H; 支链的或无支链的, 饱和的或不饱和的, 未取代的或单-或多取代的 C<sub>1-6</sub>-烷基;

在每种情况下的未取代的或单-或多取代的苯基，苯甲基或苯乙基，  
或

$R^9$  和  $R^{10}$  或  $R^{10}$  和  $R^{11}$  一起形成  $OCH_2O$ ,  $OCH_2CH_2O$ ,  $OCH=CH$ ,  
 $CH=CHO$ ,  $CH=C(CH_3)O$ ,  $OC(CH_3)=CH$ ,  $(CH_2)_4$  或  $OCH=CHO$  环。

5 根据本发明的研究数据，在针对该症状的活性方面，这些药物也明显超过曲马朵，曲马朵是已知的，但不包括在本发明中，所以这里特别排除含有一个根据式 I 化合物的药物，该化合物中若  $R^9$ ,  $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{10}$  或  $R^{12}$  中的一个为 H, 另一个的是  $OCH_3$ , 则 X 是 OH。

10 本发明内容和权利要求的药物中合适的盐是指有特定活性的化合物与无机或有机酸和/或糖的代用品，如糖精、环磺酸盐或乙酰泛舒形成的盐。而特别优选的是盐酸盐。

本发明内容中合适的添加剂和/或辅料皆为本领域专家从现有技术中所知的、能制成药物制剂的物质。这些辅料物质的选择及其使用量取决于药物是否是口服给药、静脉给药、腹膜内给药、皮内给药、15 肌肉内给药、鼻内给药、口腔给药或局部给药。片剂、咀嚼片、包衣片、胶囊、颗粒、滴剂、水剂或糖浆形式的制剂适于口服给药；溶液、悬浮液、易复水的干的制剂和喷雾剂适于胃肠外给药、局部给药和吸入给药。直肠内使用栓剂也有可能。使用溶解形式的贮库剂(depot)、载体薄膜或贴剂，任选地添加可促进穿透皮肤的添加剂是合适的经皮给药方式的例子。用于口服给药方式的辅料和添加剂的例子是：崩解剂、润滑剂、粘合剂、填充剂、下模剂、合适的溶剂、调味料、糖、特别是载体、稀释剂、着色剂、抗氧化剂等。蜡或脂肪酸酯等可以特别用于栓剂，而载体、防腐剂、悬浮辅助物等可以用于胃肠外给药的组合物。患者的活性化合物的用量随患者的25 体重、给药模式和疾病的严重程度而不同。本发明的化合物可以以缓释方式从口服的、直肠的或透皮的制剂形式中释放。合适的缓释制剂，特别是只要每天吃一次的“每天一次”的制剂，对于本发明的症状是特别优选的。

此外，为避免副作用或止痛作用，含有至少 0.05%-90.0%活性化合物，特别是低活性剂量的药物是优选的。常规给予 0.1-5,000mg/kg 体重，特别是 1-500mg/kg 体重，优选 2-250 mg/kg 体重的至少一种式 I 化合物。然而，给予 0.01-5 mg/kg 体重，优选 0.03-2 mg/kg 体重，  
5 特别是 0.05-1 mg/kg 体重也是优选的和常规的。

辅料可以是，例如，水、乙醇、2-丙醇、丙三醇、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、右旋糖、糖蜜、淀粉、改性淀粉、明胶、山梨醇、肌糖、甘露醇、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、醋酸纤维素、紫胶、十六醇、聚  
10 乙烯吡咯烷酮、石蜡油、蜡、天然的和合成的树胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、右旋糖酐、饱和及不饱和的脂肪酸、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸甘油、十二烷基硫酸钠、食用油、芝麻油、椰子油、花生油、大豆油、卵磷脂、乳酸钠、聚氧乙烯和-丙烯脂肪酸酯、山梨聚糖脂肪酸酯、山梨酸、安息香酸、柠檬酸、抗坏血酸、丹宁  
15 酸、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、氧化镁、氧化锌、二氧化硅、氧化钛、二氧化钛、硫酸镁、硫酸锌、硫酸钙、碳酸钾、磷酸钙、磷酸二钙、溴化钾、碘化钾、滑石粉、高岭土、果胶、交聚维酮、琼脂和膨润土。

根据本发明的药物和药用组合物用现有技术中众所周知的用于  
20 药用制剂的手段、设备、方法以及工序制备，这些都在例如以下文献中有介绍：“Remington’s Pharmaceutical Sciences”，主编 A.R. Gennaro，第 17 版，Mack Publishing Company，Easton，Pa. (1985)，特别是第 8 部分，第 76-93 章。

这样，举例来说，对于固体制剂，如片剂，药物的活性化合物，  
25 也就是通式 I 的化合物或其药学可接受的盐的其中一种，可以和药物载体，比如常规的片剂成分，如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸镁、磷酸二钙或药学可接受的树胶与药物稀释剂，如水，一同造粒，以形成含有均匀分布的根据本发明的化合物或其



药学可接受的盐的固体组合物。这里均匀分布被理解为意指活性化合物均一地分布于整个组合物，这样它可以容易地被分成具有相同作用的单位剂量形式，如片、丸或胶囊。然后，该固体组成被分成单位剂量形式。为了提供缓释的剂量形式，也可以将根据本发明的药物的，或根据本发明的药用组合物的片或丸包衣或以另一种方式混合。合适的包衣剂特别是高分子酸和高分子酸与例如紫胶、十六醇和/或醋酸纤维素的材料的混合物等。

尽管根据本发明的药物只表现轻度的副作用，但例如为避免某些形式的依赖性，除了根据通式 I 的化合物之外，使用吗啡拮抗药，特别是纳洛酮、环丙甲羟二羟吗啡酮和/或左洛啡烷，可能是有好处的。

优选使用包含根据通式 I 的化合物的药物，其中 X 选自 OH、F、Cl、OC(O)CH<sub>3</sub> 或 H，优选 OH、F 或 H，特别是 F 或 H。

若本发明的药物使用了根据通式 I 的化合物，则是优选的，其中 R<sup>9</sup>-R<sup>13</sup> (其中基团 R<sup>9</sup>-R<sup>13</sup> 中的 3 或 4 个必须是 H) 各自彼此独立地选自 H、Cl、F、OH、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub> 或饱和的和未取代的、支链或无支链的 C<sub>1-4</sub>-烷基；OR<sup>14</sup> 或 SR<sup>14</sup>，其中 R<sup>14</sup> 选自饱和的和未取代的、支链或无支链的 C<sub>1-3</sub>-烷基；

优选为 H、Cl、F、OH、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub> 或 SCH<sub>3</sub> 或 R<sup>12</sup> 和 R<sup>11</sup> 形成 3,4-OCH=CH 环；

特别是在化合物中

若 R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup> 和 R<sup>13</sup> 是 H，则 R<sup>10</sup> 或 R<sup>12</sup> 之一也是 H，而另一个选自：Cl、F、OH、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、OR<sup>14</sup> 或 SR<sup>14</sup>，优选为 OH、CF<sub>2</sub>H、OR<sup>14</sup> 或 SCH<sub>3</sub>，特别是 OH 或 OC<sub>1-3</sub>-烷基，优选 OH 或 OCH<sub>3</sub>，

或者

若 R<sup>9</sup> 和 R<sup>13</sup> 是 H，R<sup>11</sup> 是 OH、OCH<sub>3</sub>、Cl 或 F，优选为 Cl，那么 R<sup>10</sup> 或 R<sup>12</sup> 之一也是 H，而另一个是 OH、OCH<sub>3</sub>、Cl 或 F，优选是 Cl，

或者

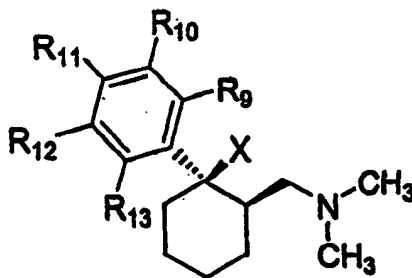
若  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  是 H, 则  $R^{11}$  选自  $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、Cl 或 F, 优选 F,

或者

若  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  是 H, 则  $R^9$  或  $R^{13}$  之一也是 H, 而另一个选自  
5 OH、 $OC_2H_5$  或  $OC_3H_7$ 。

还优选使用包含根据通式 I 的化合物的药物, 其中  $R^9$ 、 $R^{11}$  和  $R^{13}$  是 H,  $R^{10}$  或  $R^{12}$  之一也是 H, 而另一个选自: Cl、F、OH、SH、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $OR^{14}$  或  $SR^{14}$ , 优选是 OH 或  $OR^{14}$ , 特别是 OH 或  $OC_{1-3}$ -烷基, 优选 OH 或  $OCH_3$ 。

10 若本发明的药物含有根据通式 I 的化合物, 则是更加优选的, 这些化合物以它们的具有相对构型 Ia 的非对映体形式存在, 特别是以该非对映体的含量比其它非对映体更高的混合物形式或者作为纯的非对映体形式存在。



Ia

15 此外, 若本发明的药物含有根据通式 I 的化合物, 则是更加优选的, 这些化合物以(+)-对映体的形式存在, 特别是以外消旋化合物的(+)-对映体的含量比(-)-对映体更高的混合物或者作为纯的(+)-对映体形式存在。

一般而言, 优选使用(+)-对映体, 但相对于(+)-对映体而言, 少量的(-)-对映体也是可以接受的, (-)-对映体可以(但并非必须)包含在  
20 根据本发明的药物中。

特别优选含有至少一个选自下面化合物的根据本发明的药物:

· (+)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-1-氟-环己基)-苯酚

· (+)-(1S, 2S)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚

或

· (-)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚,

特别优选其盐酸盐。

- 5 本发明也涉及治疗严重尿急或尿失禁的方法，其中根据通式 I 的 6-二甲基氨基甲基-1-苯基-环己烷化合物的外消旋物形式；对映体/非对映体，特别是其对映体的混合物或非对映体的混合物，或单个对映体或非对映体的形式；游离碱和/或生理学上可接受的盐的形式被使用。

- 10 下面的例子用来阐明本发明，而非限制本发明。

### 实施例

#### 实施例 1: 供检测的物质目录

下面是供测活的化合物列表:

名称	化合物号
(+)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-1-氟-环己基)-苯酚, 盐酸盐	18
(+)-(1S, 2S)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚, 盐酸盐	19
(-)-(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)-苯酚, 盐酸盐	20
Rac-曲马朵	23

15

#### 实施例 2: 麻醉幼鼠的膀胱内压测量法的检测系统

- 膀胱内压测量研究根据 Kimura 等的方法(Kimura 等, (1996), Int. J. Urol. 3: 218-227)在新生的雌性大鼠进行。在麻醉、通风(ventilated)下打开大鼠的腹部，结扎输尿管。将尿液从肾脏引出。将导管插入膀胱，固定在合适位置。将盐水用输注泵通过导管输注到膀胱直到其出现节律性自动收缩活动，可以通过连接的压力记录器记录收缩。
- 20

在获得稳定的初始值后，将受试化合物以累积方式静脉内注入。对膀胱功能的影响表现为对自发性收缩的抑制作用。在 10 分钟内收缩作用消失作为它们的抑制作用参数。

- 5 列于这里的所有物质对大鼠的自发收缩有可测量的抑制作用，表 1 列出至少 2 个试验的最低剂量平均值，试验中第一次收缩消失在 10 分钟内。

化合物编号	最低剂量(mg/kg)
18	0.2(n=3)
19	0.1(n=3)
20	0.5(n=3)
23(曲马朵)	5.3(n=3)

表 1: (n 是得出该数值的实验数)

- 10 供研究的物质显示对膀胱调节有肯定的作用，因而适合于治疗尿失禁，而且在这方面也似乎优于曲马朵。

### 实施例 3: 胃肠外给药方式

室温下，将 1g 的 19 号化合物溶于 1L 注射用水中，加入 NaCl 将溶液调整到等渗状态。