



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92111582.2

[51]Int.Cl⁶

C07C291/04

[45]授权公告日 1996年8月14日

[24]颁证日 96.4.27

[21]申请号 92111582.2

[22]申请日 92.9.11

[30]优先权

[32]91.9.13 [33]US[31]759,259

[73]专利权人 麦克尼拉布公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 C·A·玛里安诺夫 R·B·拉发

F·J·韦兰尼

A61K 31/135

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴大建

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 2 页

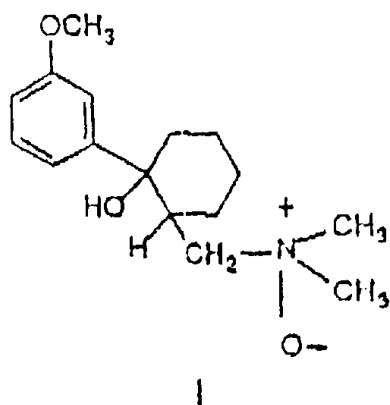
[54]发明名称 反胺苯环醇N-氧化物及其对映异构体的制备方法

[57]摘要

本发明涉及一种反胺苯环醇 N-氧化物物质及其对映异构体、其组合物和它们的应用。反胺苯环醇 N-氧化物及其组合物对治疗疼痛，腹泻和咳嗽的病状有药效作用。反胺苯环醇 N-氧化物与纯鸦片制剂与纯鸦片制为主的组合物相比，其付作用较少，如在易滥用性、耐受性、便秘和呼吸抑制方面上。所以在口服反胺苯环醇 N-氧化物，其表现的止疼时间要比用相等止疼量的反胺苯环醇要长。

权 利 要 求 书

1. 一种式 I 化合物的制备方法:



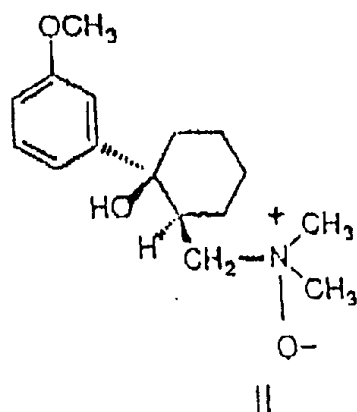
其中包括:

1) 在有机溶剂中, 加热或不加热的情况下, 用一种氧化剂处理该反胺苯环醇的游离碱,

2) 用一种能破坏任何过量氧化剂的试剂处理上述生成的混合物, 以及

3) 回收式 I 的化合物。

2. 根据权利要求1 所述的制备方法, 其中制备式(II) 化合物:



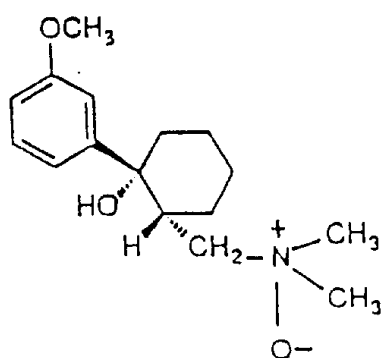
其中包括:

1) 在有机溶剂中, 加热或不加热的情况下, 用一种氧化剂处理该反胺苯环醇的1R、2R对映体,

2) 用一种能破坏任何过量氧化剂的试剂处理上述生成的混合物, 以及

3) 回收式II的化合物。

3. 根据权利要求1所述的制备方法, 其中制备式(III)化合物:



III

其中包括:

1) 在有机溶剂中, 加热或不加热的情况下, 用一种氧化剂处理该反胺苯环醇的1S、2S对映体,

2) 用一种能破坏任何过量氧化剂的试剂处理上述生成的混合物, 以及

3) 回收式II的化合物。

反胺苯环醇N-氧化物及
其对映异构体的制备方法

该文与同一天委托登记的备审案件NOS. MCN 498和 MCN 500有关。

美国专利3652589披露了在环烷基的环中有碱性胺的环烷醇取代的苯酚酯一类的止痛药。在该文中，专利门说明了一般作为镇痛药的化名物(1RS, 2RS) - 2 - [二甲氨基 - 甲基] - 1 - (3 - 甲氧苯基环己醇。在Arzneim Forsch. (药物研究) 1978, 28(1), 114 中可以找到一系列属于反胺苯环醇药理学、毒物学和临床研究的文章。Driessen 等著的 Arch. pharmacol. 1990, 341, R104 介绍了反胺苯环醇通过一种完全不是鸦片类也不是非鸦片类的机理产生了止痛作用。

Abstracts of the VIIth World congress on Pain, 1990, 4, 1-6 公开了盐酸反胺苯环醇是一种口服速效纯鸦片兴奋止痛药。然而，临床经验指出，反胺苯环醇不具有许多鸦片兴奋剂典型的付作用，例如，呼吸抑制(W. Vogel 等的Arzneim. Forsch. (药物研究) 1978, 28(1), P183)，便秘(I. Arend 等的Arzneim. Forsch. (药物研究) 1978, 28(1), P199，耐受性(L. Flohe 等的 Arzneim. Forsch. (药物研究) 1978, (28) 1, P213； 以及易滥用性(T. Yanagita, Arzneim. Forsch. (药物研究) 1978, 28(1), P158)。然而，当快速静脉注射50mg

剂量的反胺苯环醇时，可能出现对于反胺苯环醇很独特的一些付作用，如灼热和出汗。使用反胺苯环醇的另一个缺点就是，它是一种速效药，所以为了止痛，在24小时内就必须服用几次药。尽管有这些缺点，反胺苯环醇的非鸦片和鸦片结合的活性能使反胺苯环醇成为一种独特的药。反胺苯环醇是当前德国 Crunenthal GMBH 销售的一种止疼药。

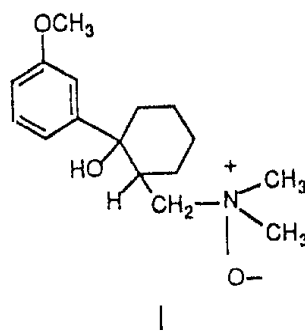
多年来，就已把鸦片作为治疗剧痛的止痛药。然而，它们产生了不希望有的副作用，而且作为一种结果是不能屡次使用，或高剂量应用的。文献中充分地讲到了副作用的问题，见J·Jaffe 在 Goodman 和 Gilman 的"治疗的药物基础"第八版。Gilman 等人的 Peragamon Press 1990年，纽约 第22章，P522-573，文中介绍了吗啡及其同类物，例如可待因、二氢可待因酮和羟基可待因酮，它们都是鸦片兴奋止痛药，它们也都有副反应，例如呼吸抑制、便秘、耐受性和易滥用性。

在其它鸦片制剂化合物的研究中，以及在寻求确定鸦片制剂化合物的代谢中，为了估价衍生物的药理活性，已经生产了鸦片衍生物，并进行了测定。Flick 等在 *Arzneim.Forsch.* 1978, 28, 107 中公开了表现有止痛作用的仅有的脱甲基反胺苯环醇就是 O-脱甲基反胺苯环醇，而且参考文献中也披露了 O-脱甲基反胺苯环醇比反胺苯环醇的止痛更有效。B·Klentey 等的 *Arzneim.Forsch.* 1957, 1, P594 中披露了二氢吗啡酮，吗啡酮和二氢羟基可待因酮的N-氧化物并不显现有什么止痛效果。参考文章中讲了N-氧化物表现有止咳作用，并在肠正常蠕动下能起随剂量增加的效应，它们不影响正

常的血压。此外，参考文献中也披露了受浓度为10mg/kg的可待因影响，呼吸抑制的时间与浓度为5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg和40mg/kg的二羟基可待因酮N-氧化物影响的时间几乎相同。

所以，现有技术中尚未披露或提出一种反胺苯环醇物质的N-氧化物或反胺苯环醇的N-氧化物能起止痛作用，或比它相应的非N-氧化物，如反胺苯环醇具有更长，例如疼痛消失的药效。

因此，本发明指的是具有式1结构的反胺苯环醇N-氧化物的物质，及其对映异构体和组合物以及它们的应用。反胺苯环醇N-氧



化物及其组合物对于治疗疼痛、腹泻、咳嗽状况有药物作用。这种反胺苯环醇N-氧化物与纯鸦片或鸦片制剂为主的组合物相比，有较少的副作用，例如易滥用性、耐受性、便秘、呼吸抑制等，此外，口服反胺苯环醇的N-氧化物表现的抑制疼痛的时间将比等止痛数量的反胺苯环醇的时间长。此处规定的长效就表示时间在2小时以上。最好是4小时，直到至少5小时。

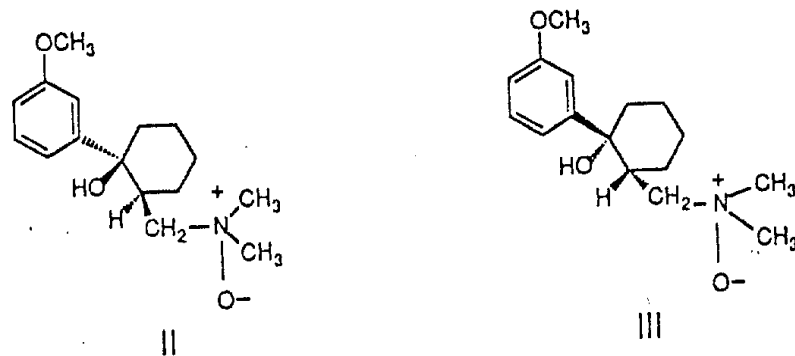
参照下图会更容易理解本发明。

图1是曲线，它表示通过白鼠腹肌挛缩试验确定的止痛效果的

百分数与反胺苯环醇以及与反胺苯环醇N-氧化物剂量之间的关系曲线。

图2是条线图，它是通过白鼠腹缩试验所确定的反胺苯环醇N-氧化物的止痛百分数的时间过程与等止痛剂量盐酸反胺苯环醇之间的关系。

按照本发明的反胺苯环醇N-氧化物典型的是(1R, 2R或1S, 2S)-2-(二甲氨基甲基)-1-(3-甲氧苯基)-环己醇-N-氧化物(反胺苯环醇N-氧化物)的-N-氧化物衍生物，或是其混合物。这也包括各自的立体异构体，例如式II和式III：



以及立体异构体的混合物包括其外消旋体。也包括药物可接受的溶剂化物和式I 化合物的多晶形物。

反胺苯环醇N-氧化物的制备是用一种氧化剂，例如30%的过氧化氢，在有机溶剂，例如甲醇或异丙醇存在下，在加热，最好是不加热情况下，处理以游离碱形式存在的反胺苯环醇（可用由 Grunenthal 得到的商品，或用美国专利3652589 中所说的方法而制备的，该专利作为这里的参考）。见Fieser和Fieser著的《有机合成试剂》1, P471 Wiley N.Y. 1987, B. Kelentey 等, *Arzneim.*

Forsch., 1957, 7, P594。反应有加热时约进行1小时，而，无加热时，反应要 约3天时间。氧化反应之后，混合物要用一种试剂，例如PtO₂或最好是Pt/C进行处理，以破坏过量的过氧化氢，这大约要1天。混合物经过滤，随后使滤液蒸发，然后将剩余物从混合有机溶剂，例如二氯甲烷/醋酸乙酯中重结晶出来。式II，式III的N-氧化物对映异构体都是分别经各自对映异构体用类似的过氧化氢的氧化反应制备出来的。

反胺苯环醇N-氧化物可以单独用，或与其它活性成份，例如包括扑热息痛、可待因、羟基可待因酮、二氢可待因酮以及布洛芳的止痛药结合在一起用。反胺苯环醇N-氧化物与其它活性成份的比例将取决于组合物的成份而变化。

按照通常药物配合技术可以制备只含有反胺苯环醇N-氧化物或与一种或几种其它活性成份和药物载体均匀混合的药物组合物。载体能用各式各样的，这要取决于要生产的给药的制剂形式，例如静脉注射、口服药或非经肠道给药。组合物也可采用气雾方式给药。在制口服药剂形式的组合物时，可以使用任何有用的药介质，例如在制口服液时，(诸如悬浮液、酏剂和溶液)可以用水、二醇类、油、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂和诸如此类的。在制固体口服药时(例如粉末、胶囊、片剂)可用淀粉、糖、稀释剂、颗粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂及类似的载体。由于它们易于服用，所以胶囊和药片都是代表最有利的口服药剂形式，在这种剂形中，显然使用的是各种固体药载体。如果需要，可按标准技术给药片被复糖衣或成肠衣形式。对于非肠道给药时，载体常用的是无菌水，然而，也可

含有其它成份，例如为了助溶性或贮存的要求而加入，也可以制备成可注射的悬浮液，这其中可以使用合适的液体载体，如悬浮剂和类似物。药物组合物一般是以剂量单位形式，例如片剂、胶囊、粉末、针剂、一茶匙当量等等，活性成份大约是0.1~25.0mg/kg，最好是约0.3~12.5mg/kg。

以下试验实施例将进一步详细地描述本发明和说明其方法，但不作为本发明的限定。

实施例1

反胺苯环醇N-氧化物

反胺苯环醇N-氧化物按如下方法制备。把0.5mol 盐酸反胺苯环醇在pH>9的碱性水中转化成它的游离碱，然后用乙醚萃取。乙醚蒸发后就得到了反胺苯环醇的水合物结晶。其后，将固体在高真空度下加热，尽量使水分离出来，最后生成131.5g的物质。再使产物溶于500ml甲醇中，并加进65g，30%的H₂O₂。溶液搅拌3小时，之后再加入65g、30%的H₂O₂。反应物在室温下搅拌2.5天。此后，向反应混合物中加约10mg载在碳上的PtO₂（为了容易除去，建议使用Pt/C），同时，非常缓慢地产生泡沫。此外，再加10mg的PtO₂，将反应混合物搅拌隔夜。然后，通过助滤剂过滤。滤液加热不超过40℃，在真空下滤液进行浓缩。用二氯甲烷处理残留物。因为二氯甲烷溶液里含有一些Pt胶体，所以要用醋酸乙酯把溶液稀释到1升，并经0.45μ孔径大小的尼龙滤膜过滤，得到无色透明的滤液。滤液浓缩到600ml，当溶液加热，蒸汽温度达到74℃时，要连续加进醋酸乙酯，以维持溶液体积为800ml。然后，使溶液冷却到室温。通过过

滤收集固体。所得固体用醋酸乙酯洗涤，并在真空下干燥，最后得到126.6g的反胺苯环醇N-氧化物 (mp. 159.5~160°C)。

$C_{16}H_{25}NO_3$ 理论值 C, 68.78; H, 9.27; N, 5.01

实测值 C, 68.65; H, 9.22; N, 4.99

实施例2

止痛药的活性

使用重量18—24g的雄性CD1白鼠测定含有本发明组合物的止痛药物的效果。给白鼠全部口服盐酸反胺苯环醇，或反胺苯环醇N-氧化物的药（以主剂计算）。

在检测和比较与人体效应有密切关系的各种止痛药物的止痛活性中，使用的方法就是防止白鼠体内乙酰胆碱诱发的腹肌挛缩的过程(H. Collier等、Br. J. Pharmacol. 1968, 32 P295)。

把装有盐酸反胺苯环醇或反胺苯环醇N-氧化物的各种剂量的管子插进白鼠体内，再用要求剂量的溴化乙酰胆碱进行腹内注射。这种乙酰胆碱是完全溶于蒸馏水中的。腹肌挛缩的剂量5.5mg/kg，并以0.2ml/20g的比率注射。为了评价目的，把“腹肌挛缩”规定成伴有角弓反张和延伸肢体的腹肌挛缩。白鼠接受了乙酰胆碱药剂之后，立即开始观察白鼠10分钟，看其有无腹肌挛缩的反应。而口服接受盐酸反胺苯环醇或反胺苯环醇N-氧化物之后的白鼠，要观察30分钟，每只白鼠只用一次。

每次剂量的腹肌挛缩反应抑制的百分数(等于止痛百分数)按如

下进行计算:

$$\text{止痛}\% = 100 - (\text{反应数}) / (\text{每组的数量} \times 100) \quad (1)$$

对于时间一过程的评价研究,首先选用等止痛剂量的每种化合物,该剂量产生的止痛程度(90%)相等(ED₉₀剂量)。估计盐酸反胺苯环醇的ED₉₀剂量是12mg/kg P.O.(见图1)。同样的,估计反胺苯环醇N-氧化物的ED₉₀剂量是40mg/kg P.O.(见图1),然后把二种化合物各自的ED₉₀药剂量在各不同的时间内经各组白鼠注射,这些都是在上述乙酰胆碱的诱发之前进行的。分开的各组白鼠在乙酰胆碱诱发之前按15、30、60、120、180、240和300分钟的间隔接受注射反胺苯环醇或反胺苯环醇N-氧化物。以等式1的乙酰胆碱诱发的腹肌挛缩反应的抑制百分数确定为止痛百分数。反胺苯环醇止痛药作用(确定为止痛时间百分数降低50%)的时间在60~120分钟之内(见图2),而反胺苯环醇N-氧化物的止痛作用的时间是在240~300分钟内。

在等止痛药剂量上,反胺苯环醇N-氧化物的止痛作用时间比反胺苯环醇的时间长。这也就论证了对于时间相等的剂量,因此就得提高反胺苯环醇的剂量,所需反胺苯环醇的量要比治疗上慎重剂量的量大,这样很可能体现出承受不了的所增加的付反应,因此而减小了反胺苯环醇的安全范围。

反胺苯环醇N-氧化物在白鼠腹肌弯缩试验中的药剂反应曲线

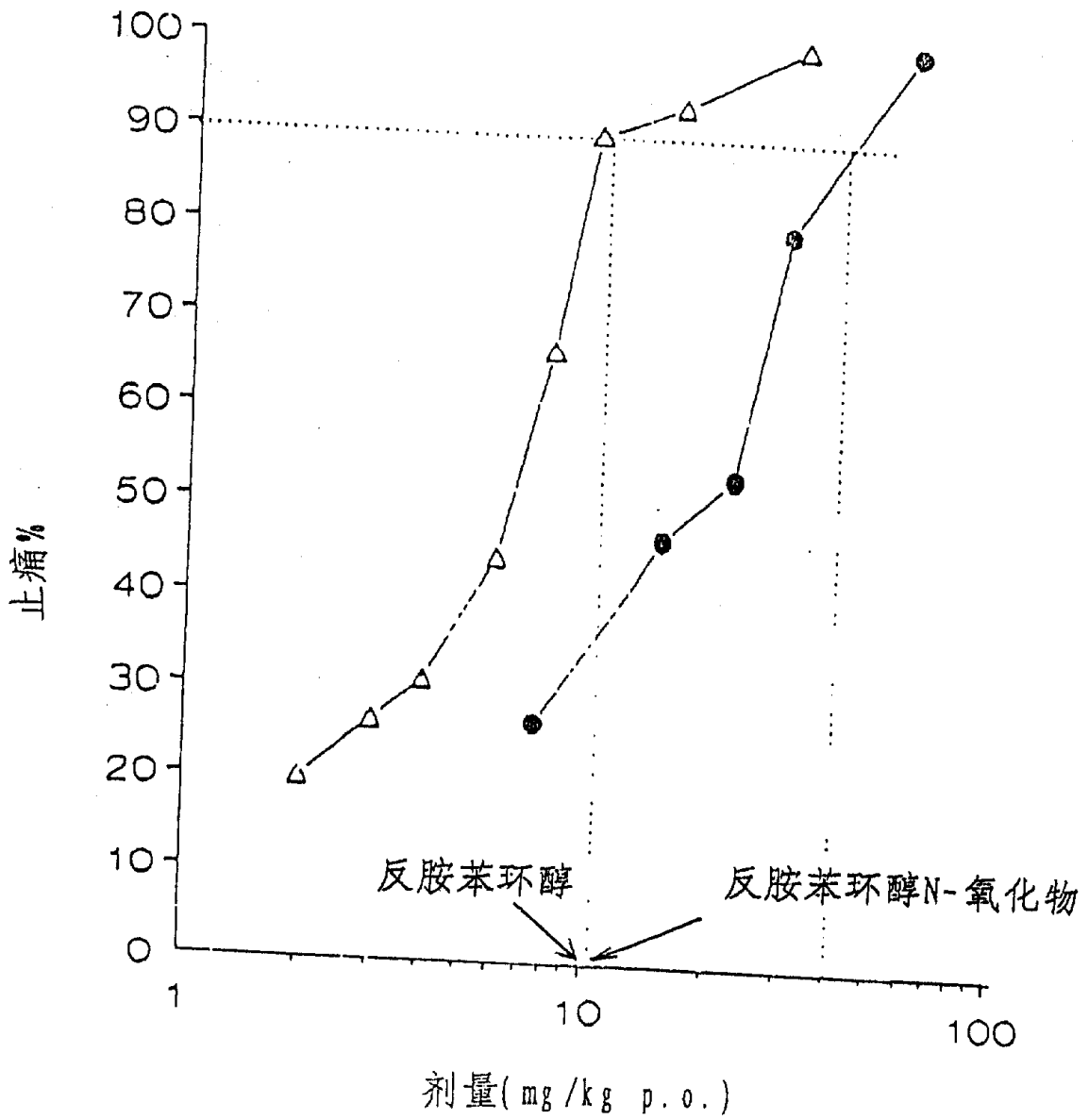


图 1

在白鼠腹弯缩试验中，反胺苯环醇与反胺苯环醇时间与疗效的关系

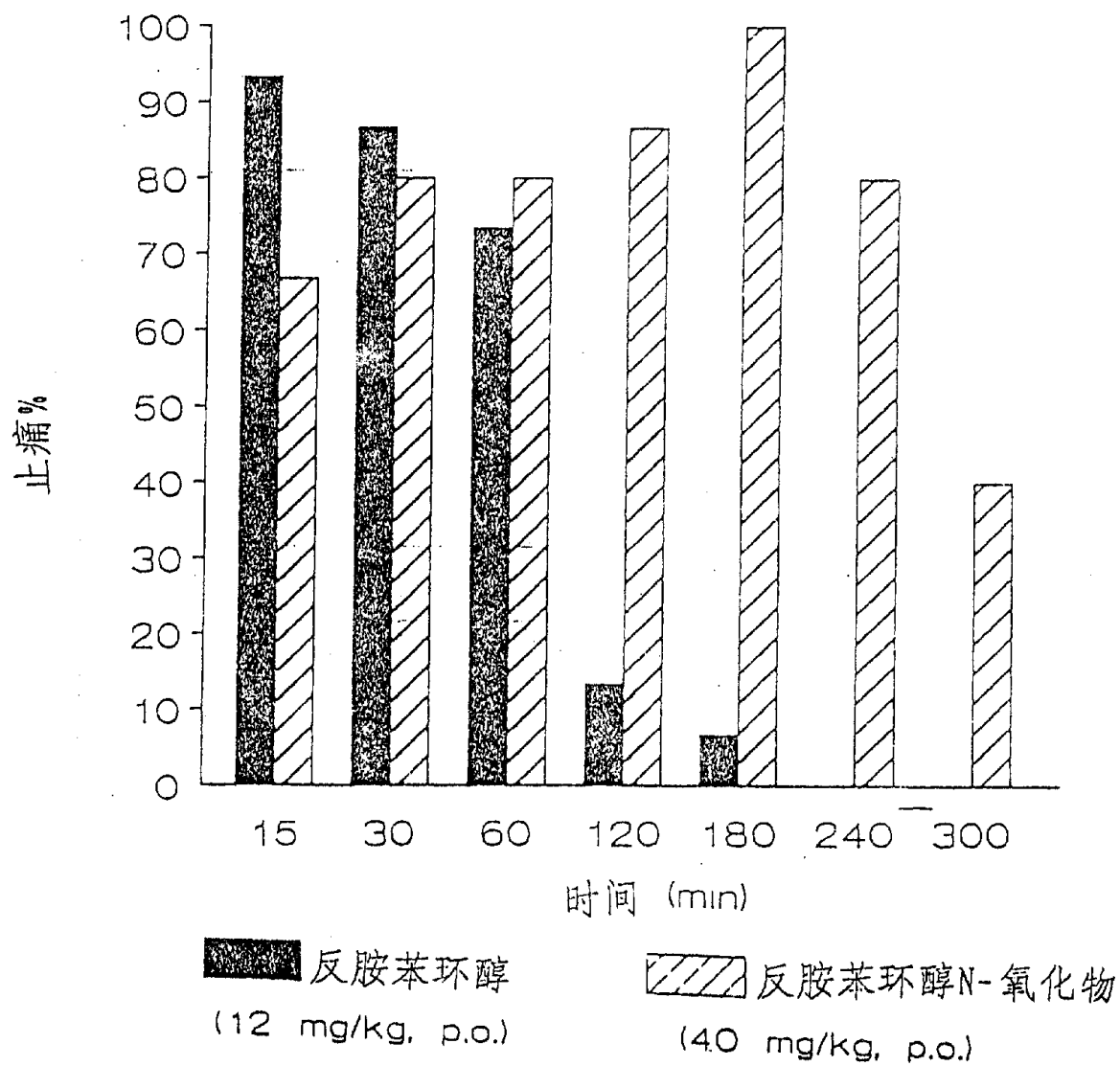


图 2