



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178105**

(13) **B**

(51) Int Cl⁶ C 07 C 217/74, 291/04, A 61 K 31/135

Styret for det industrielle rettsvern

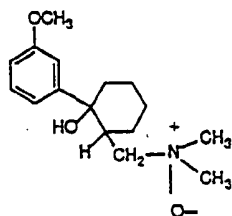
(21) Søknadsnr	923530	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	11.09.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	11.09.92	(30) Prioritet	13.09.91, US, 759259
(41) Alm. tilgj.	15.03.93		
(44) Utlegningsdato	16.10.95		
(71) Patent søker	McNeilab Inc, Welsh and McKean Road, Spring House, PA 19477-0776, US		
(72) Oppfinner	Cynthia A. Maryanoff, New Hope, PA, US Robert B. Raffa, Norristown, PA, US Frank J. Villani, Perkasie, PA, US		
(74) Fullmektig	Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo		

(54) Benevnelse **Tramadol-N-oksydmateriale, enantiomerer og preparater derav**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) **Sammendrag**

Tramadol-N-oksydmateriale, enantiomerer og preparater derav og deres anvendelse. Tramadol-N-oksydmaterialet og preparatene derav er farmakologisk nyttige for behandling av smerte, diaré og tilstander med hosting. Tramadol-N-oksydet er også forbundet med mindre bivirkninger sammenlignet med rene opiatbaserte preparater, slik som misbrukstilbøyelighet, toleranse, forstoppelse og åndedrettsnedsettelse. Videre viser tramadol-N-oksydmaterialet ved oral administrasjon analgesi av lenger varighet enn en lik analgetisk tramadolmengde.



Foreliggende oppfinnelse vedrører tramadol-N-oksydmateriale, enantiomerer og preparater derav.

US patent 3.652.589 beskriver en klasse av analgetiske
5 cykloalkanolsubstituerte fenolestere som har en basisk
amingruppe i cykloalkylringen. Forbindelsen (1RS, 2RS)-2-
[(dimetylamino)-metyl]-1-(3-metoksyfenyl)cykloheksanol,
vanligvis kjent som tramadol, er spesielt angitt deri. En
serie artikler angående farmakologien og toksikologien til og
10 kliniske studier av tramadol finnes i *Arzneim. Forsch. (Drug
Res.)*, 26(I), 114 (1978). Driessen et al., *Arch. Pharmacol.*
341, R104 (1990) angir at tramadol produserer sin analgetiske
effekt gjennom en mekanisme som hverken er fullt ut opioid-
lignende eller ikke-opioidlignende. Abstracts of the VIth
15 World Congress on Pain, April 1-6 (1990) angir at tramadol-
hydroklorid er et oralt aktivt, rent opioidagonist-anal-
getikum. Klinisk erfaring viser imidlertid at tramadol
mangler mange av de typiske bivirkningene til opioidago-
nister, for eksempel åndedrettsnedsettelse (W. Vogel et al.,
20 *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28(I), 183, (1978)), for-
stoppelse (I. Arend et al., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*,
28(I), 199, (1978)), toleranse (L. Flohe et al., *Arzneim.*
Forsch. (Drug Res.), 28(I), 213 (1978)), og misbrukstil-
bøyelighet (T. Yanagita, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(I),
25 158 (1978)). Når det gis ved en dose på 50 mg ved hurtig
I.V.-injeksjon kan tramadol imidlertid gi visse bivirkninger
som er unike for tramadol innbefattende varmetokter og
svetting. En annen ulempe ved bruken av tramadol er at det er
et umiddelbart virkende legemiddel og således må tas en rekke
30 ganger over en 24 timers periode for å opprettholde analgesi.
Til tross for disse ulempene gjør tramadols kombinasjon av
ikke-opioid og opioid aktivitet tramadol til et meget unikt
legemiddel. Tramadol blir for tiden markedsført av Grunenthal
GmbH i Tyskland som et analgetikum.

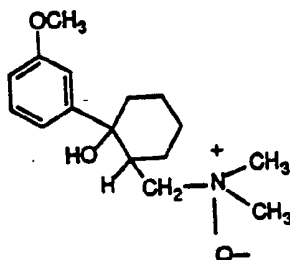
35 Opioider har i mange år vært benyttet som analgetiske midler
for å behandle sterk smerte. De gir imidlertid uønskede

bivirkninger og kan som et resultat av dette ikke gis gjentatte ganger eller ved høye doser. Bivirkningsproblemene er godt dokumentert i litteraturen, kfr. J. Jaffe i Goodman and Gilmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8. utg.; Gilman et al; Peragamon Press, New York, 1990; kapittel 22, sidene 522-573 hvor det angis at morfin og forbindelser av samme type, for eksempel kodein, hydrokodon og oksykodon, er opioid-agonistanalgetika som utviser bivirkninger slik som åndedrettsnedsettelse, forstoppelse, toleranse og misbruks-tilbøyelighet.

I forskningen etter andre opiatforbindelser og i søkingen etter å definere metabolismen for opiatforbindelser har det blitt fremstilt derivater av opioider og disse har blitt undersøkt for å bestemme derivatenes farmakologiske aktivitet. Flick et al., *Arzneim. Forsch.*, 28, 107 (1978) angir at den eneste desmetyltramadolforbindelsen som utviser analgesi er 0-desmetyltramadol og referansen angir også at 0-desmetyltramadol er mer analgetisk effektiv enn tramadol. B. Klentey et al., *Arzneim. Forsch.*, 7, 594 (1957) angir at N-oksydene av dihydromorfinon, morfinon og dihydrohydroksykodeinon ikke utviser noen analgetisk effekt. Referansen angir dog at N-oksydene utviser anti-hosteeffekter og bevirker en doseavhengig økning i intestinal tonisitet og peristaltikk, men de påvirker ikke det normale blodtrykket. Videre angir referansen at varigheten av åndedrettsnedsettelse bevirket av kodein ved en konsentrasjon på 10 mg/kg og av dihydroksykodeinon-N-oksyd ved konsentrasjoner på 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg og 40 mg/kg er nesten den samme.

I den tidligere teknikk er det derfor hverken angitt eller foreslått et N-oksyd av et tramadolmateriale eller at N-oksydet av et tramadolmateriale vil vise en analgetisk effekt eller vil vise en farmakologisk effekt som har en lenger varighet, for eksempel av analgesi, enn dets tilsvarende ikke-N-oksyd, for eksempel tramadol.

Foreliggende oppfinnelse er følgelig rettet mot en forbindelse som er kjennetegnet ved at den er et tramadol-N-oksydmateriale som har formelen:



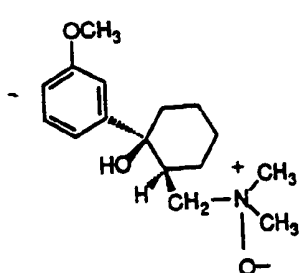
Oppfinnelsen omfatter også enantiomerer av dette tramadol-N-oksydmaterialet og disse enantiomere er kjennetegnet ved de nedenfor angitte formler II og III.

Tramadol-N-oksydmaterialet og preparater derav er farmakologisk nyttige for behandling av smerte, diaré og tilstander med hosting. Tramadol-N-oksydmaterialet gir også mindre bivirkninger sammenlignet med et rent opioid eller opiatbaserte preparater, slik som misbrukstilbøyelighet, toleranse, forstoppelse og åndedrettsnedsettelse. Videre utviser tramadol-N-oksyd ved oral administrasjon analgesi over en lengre varighet enn en lik analgetisk mengde av tramadol. Som definert i foreliggende sammenheng betyr lenger varighet en varighet i mer enn 2 timer og fortrinnsvis i 4 til opptil minst 5 timer.

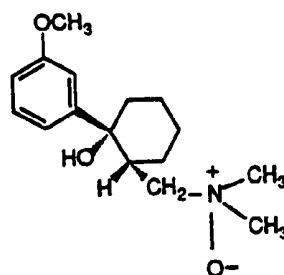
Foreliggende oppfinnelse vil lettere forstås under henvisning til følgende figurer hvor:

- Fig 1 er en grafisk fremstilling som viser prosent bevirket analgesi mot dose av tramadol og tramadol-N-oksyd konstatert ved abdominalkonstriksjonstesten i mus; og
- Fig 2 er et stolpediagram som viser tidsforløp for prosent analgesi bevirket av tramadol-N-oksyd mot tramadolhydroklorid ved like analgetiske doser, konstatert ved abdominalkonstriksjonstesten i mus.

Tramadol-N-oksydmaterialet ifølge foreliggende oppfinnelse er mer spesielt enten av N-oksydderivatet av (1R, 2R eller 1S, 2S)-2-(dimetylaminometyl)-1-(3-metoksyfenyl)-cykloheksanol-N-oksyd ("tramadol-N-oksyd") eller blandinger derav. Det innbefatter også de individuelle stereoisomerene, slik som de med formlene:



(II)



(III)

og blandinger av stereoisomerer, inkludert racemater. Farmasøytisk akseptable solvater og polymorfe materialer av forbindelsen av formel I er også inkludert.

Tramadol-N-oksyd fremstilles ved behandling av tramadol (kommersielt tilgjengelig fra Grunenthal eller kan fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet i US patent 3.652.589) som en fri base med et oksydasjonsmiddel slik som hydrogenperoksyd (30 %), i et organisk oppløsningsmiddel slik som metanol eller isopropanol, med og fortrinnsvis uten oppvarming, kfr. "Reagents For Organic Synthesis", 1, 471, Fieser & Fieser eds., Wiley N.Y; (1987), B. Kelentey et al., Arzneim. Forsch., 7, 594 (1957). Med oppvarming tar reaksjonen ca 1 time, mens den uten oppvarming tar ca. 3 dager. Etter oksydasjonen blir blandingen behandlet med et middel for å ødelegge overskuddet av hydrogenperoksyd slik som PtO₂ eller fortrinnsvis Pt/C, i ca 1 dag. Blandingens filtreres, fulgt av inndampning av filtratet og deretter omkrystalliseres resten fra en organisk oppløsningsmiddelblanding, for eksempel metylenklorid/etylacetat. Enantiomere N-oksyder (formler II, III) fremstilles ved en lignende hydrogenperoksydoksydasjon av hver individuelle enantiomer.

Tramadol-N-oksydmaterialet kan benyttes alene eller kan kombineres med andre aktive bestanddeler slik som analgetiske midler inkludert acetaminofen, kodein, oksykodon, hydrokodon og ibuprofen. Forholdet for tramadol-N-oksydmaterialet og den
5 andre aktive bestanddelen vil variere avhengig av de spesielle komponentene i preparatet.

Farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen omfatter tramadol-N-oksydmaterialet alene eller i kombinasjon med en
10 eller flere andre aktive bestanddeler i en intim blanding med en farmasøytisk bærer. Disse preparatene kan fremstilles i overensstemmelse med konvensjonelle farmasøytiske sammenblandingsteknikker. Bæreren kan ha en rekke forskjellige former avhengig av formen på preparatet som ønskes for
15 administrasjon, slik som intravenøs, oral eller parenteral. Preparatet kan også administreres ved hjelp av en aerosol. Ved fremstilling av preparatene i oral doseringsform kan et hvilket som helst av de vanlige farmasøytiske mediene benyttes. I tilfelle for orale, flytende preparater (slik som
20 suspensjoner, eleksirer og oppløsning), kan for eksempel vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, preservativer og fargestoffer og lignende benyttes. I tilfelle for orale, faste preparater (slik som for eksempel pulvere, kapsler og tabletter) kan bærere slik som stivelser, sukkere, for-
25 tynningsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler og lignende benyttes.

På grunn av deres lette administrasjon representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doserings-
30 enhetformen, og i dette tilfellet anvendes åpenbart faste farmasøytiske bærere. Tabletter kan om ønsket sukkerbelegges eller enterisk belegges ved hjelp av standardteknikker. For parenterale preparater vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, skjønt andre bestanddeler, for eksempel for å hjelpe
35 oppløselighet eller for preserveringsformål, kan inkluderes. Injiserbare suspensjoner kan også tilberedes og i dette tilfelle kan passende flytende bærere, suspensjonsmidler og

lignende anvendes. De farmasøytiske preparatene vil vanligvis være iform av en doseringsenhet, for eksempel tablett, kapsel, pulver, injeksjon, teskjefull og lignende, fra ca 0,1 til ca 25,0 mg/kg, og fortrinnsvis fra ca 0,3 til ca 12,5 mg/kg av de aktive bestanddelene.

Følgende eksempler beskriver oppfinnelsen mer detaljert.

EKSEMPEL 1: Tramadol-N-oksyd

Tramadol-N-oksyd ble fremstilt som angitt i det nedenstående. Tramadolhydroklorid (0,5 mol) ble omdannet til dets frie base i vann gjort basisk (pH >9) og deretter ekstrahert med eter. Eteren ble inndampet hvilket ga det krystallinske hydratet av tramadol. Det faste stoffet ble deretter oppvarmet under et høyt vakuum for å fjerne så mye vann som mulig og dette ga 131,5 g materiale. Materialet ble oppløst i metanol (500 ml) og 65 g 30 % H₂O₂ ble tilsatt. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer og deretter ble ytterligere 65 g av 30 % H₂O₂ tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2,5 dager ved romtemperatur. Omkring 10 mg PtO₂ (bruk av Pt/C foreslås fordi det er lett å fjerne) på karbon ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen og en meget lett skumdannelse fant sted. Ytterligere 10 mg PtO₂ ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt natten over og deretter filtrert gjennom filterhjelpemiddel. Filtratet ble konsentrert under vakuum mens det ble oppvarmet til en temperatur <40°C. Resten ble opptatt i metylenklorid. Siden metylenkloridoppløsningen inneholdt noe kolloidalt platina ble oppløsningen fortynnet med etylacetat til 1 l og filtrert gjennom en nylonfiltermembran (0,45 µ porestørrelse) og dette ga et klart, fargeløst filtrat. Filtratet ble konsentrert til 600 ml og deretter ble etylacetat tilsatt kontinuerlig for å opprettholde et volum på 800 ml mens oppløsningen ble oppvarmet inntil en damptemperatur på 74°C ble nådd. Oppløsningen ble deretter avkjølt til romtemperatur. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket

med etylacetat og tørket i vakuum og dette ga 126,6 g av tramadol-N-oksydet (smp 159,5-160°C).

C ₁₆ H ₂₅ NO ₃	teoretisk:	C, 68,78;	H, 9,27	N, 5,01
	funnet:	C, 68,65;	H, 9,22;	N, 4,99

EKSEMPEL 2: Analgetisk aktivitet

CD1-hanmus (med en vekt i området 18-24 g) ble benyttet for å bestemme de analgetiske effektene forbundet med foreliggende preparater. Musene ble alle dosert oralt med tramadolhydroklorid eller tramadol-N-oksyd (beregnet som basen).

Metoden benyttet for å detektere og sammenligne den analgetiske aktiviteten til de forskjellige klasser av analgetiske legemidler for hvilke det er en god korrelasjon med virkningen hos mennesket, er hindringen av acetylkolinindusert abdominalkonstriksjon i mus (H. Collier et al., Br. J. Pharmacol., 32, 295 (1968)).

Mus intubert med forskjellige doser av tramadolhydroklorid eller tramadol-N-oksyd ble injisert intraperitonealt med en dose av acetylkolinbromid. Acetylkolinet ble fullstendig oppløst i destillert vann; abdominalkonstriksjonsdosen var 5,5 mg/kg og ble injisert ved en hastighet på 0,20 ml/20 g. For bedømmelsesformål er en "abdominalkonstriksjon" definert som en kontraksjon av abdominalmuskulaturen ledsaget av krumming av ryggen og utstrekning av lemmene. Musene ble observert i 10 minutter for tilstedeværelse eller fravær av abdominalkonstriksjonsresponsen med begynnelse umiddelbart etter mottak av acetylkolindosen, som var 30 minutter etter mottak av den orale administrasjon av tramadolhydroklorid eller tramadol-N-oksyd. Hver mus ble benyttet kun en gang.

Den prosentvise inhibering av abdominalkonstriksjonsresponsen (satt lik prosent av analgesi) ble beregnet for hver dose som følger:

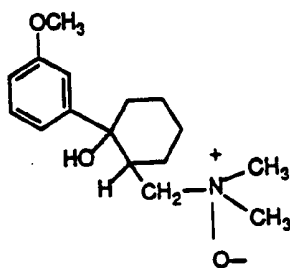
% analgesi = $100 - [(\text{antall respondere})/(\text{antall pr gruppe} \times 100)]. \{1\}.$

For tid-forløp-bedømmelsesstudiene ble det først valgt en ekvi-analgetisk dose av hver forbindelse basert på dosen av hver forbindelse som produserte et likt nivå (90 %) av analgesi (ED90-dosen). ED90-dosen av tramadolhydroklorid ble beregnet til å være 12 mg/kg p.o. (se fig 1) og ED90-dosen for tramadol-N-oksyd ble beregnet til å være 40 mg/kg p.o. (se fig 1). De respektive ED90-doser for begge forbindelser ble deretter injisert i separate grupper av mus ved forskjellige tidspunkter før administrasjonen av acetylkolin som beskrevet ovenfor. Separate grupper av mus mottok enten tramadol eller tramadol-N-oksyd ved 15, 30, 60, 120, 180, 240 eller 300 minutter før acetylkolinadministrasjonen. Den prosentvise analgesi ble bestemt som den prosentvise inhibering av den acetylkolininduserte abdominalkonstriksjonsresponsen ifølge ligning {1}. Varigheten av analgetisk effekt (bestemt som tidsperioden til den prosentvise analgesi falt under 50 %) for tramadol var mellom 60 og 120 minutter (se fig 2), mens varigheten for analgetisk effekt for tramadol-N-oksyd var mellom 240 og 300 minutter. Den lengre varigheten av analgetisk virkning for tramadol-N-oksyd ved analgetiske doser lik de for tramadol viser også at for doser av lik varighet, hvilket krever heving av tramadoldosen, så ville det nødvendige tramadolnivået være større enn den terapeutisk passende dosen og ville således sannsynligvis representere en uakseptabel økning i bivirkningene og dermed sekning av sikkerhetsmarginen for tramadol.

P a t e n t k r a v

1.

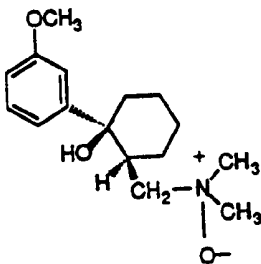
Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den har
5 formelen:



(I)

2.

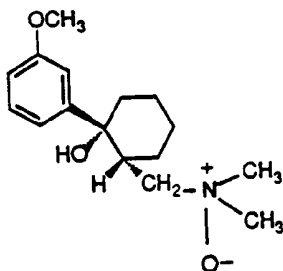
Enantiomer av forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d a t den har formelen:



(II)

3.

Enantiomer av forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d a t den har formelen:



(III)

4.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at
det omfatter forbindelsen ifølge krav 1 i en terapeutisk
effektiv mengde og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

10

15

20

25

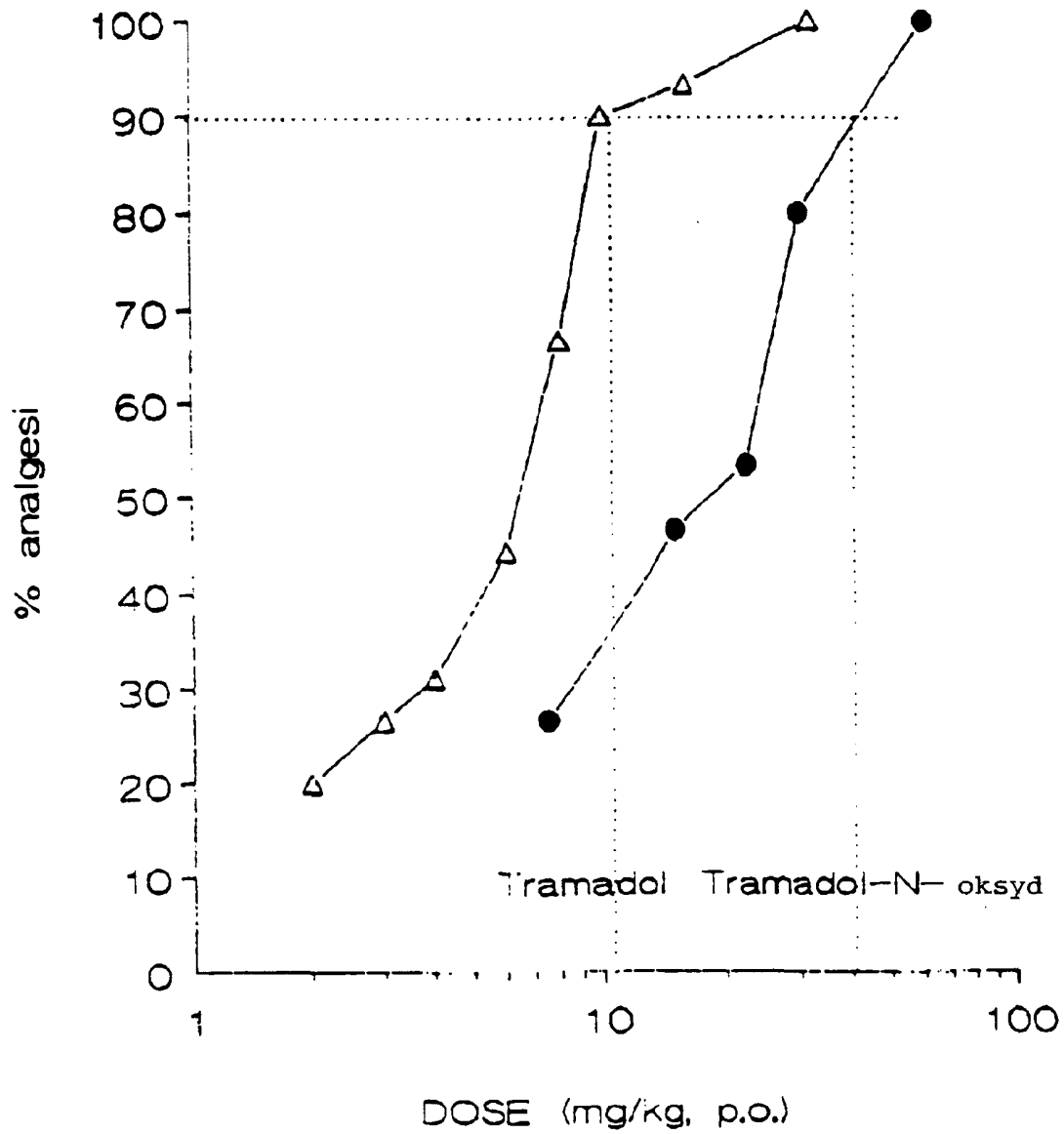
30

35

178105

FIGUR 1

Doseresponskurve for tramadol-N-oksyd i
abdominalkonstriksjonstesten i mus.



FIGUR II

Tidsforløp for tramadol-N-oksyd sammenlignet med tramadol i abdominalkonstriksjonstesten i mus.

