



(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**214 321 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 02918

(22) A bejelentés napja: 1992. 09. 11.

(30) Elsőbbségi adatok:  
759,259 1991. 09. 13. US

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 C 291/04**  
A 61 K 31/14

(40) A közzététel napja: 1994. 06. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1998. 03. 02.

(72) Feltalálók:

Maryanoff, Cynthia A., New Hope, Pennsylvania  
(US)

Raffa, Robert B., Norristown, Pennsylvania (US)

Villani, Frank J., Perkasié, Pennsylvania (US)

(73) Szabadalmas:

McNeilab Inc., Spring House, Pennsylvania (US)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54) **Eljárás tramadol-N-oxid-származék, enantiomerjei és ezeket hatóanyagként  
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (1RS,2RS)-2-[(dimetil-  
-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid  
előállítására oly módon, hogy (1RS, 2RS)-2-[(dimetil-  
-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol oxidá-  
lószerrel reagáltatnak adott esetben melegítés közben.

A találmány kiterjed az enantiomerek előállítására a  
megfelelő enantiomerből kiindulva.

A találmány kiterjed továbbá a fenti vegyületeket  
hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények elő-  
állítására.

Az ilyen gyógyszerkészítmények fájdalom, hasmenés  
és köhögés kezelésére használhatók.

**HU 214 321 B**

A találmány tárgya eljárás új tramadol-N-oxid-származék, ennek enantiomerjei, és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A 3 652 589 számú USA-beli szabadalmi leírás cikloalkanollal szubsztituált fenol-észter típusú fájdalomcsillapítókat ismertet, amelyek egy bázikus aminocsoportot tartalmaznak a cikloalkil gyűrűben. Az ismertetett vegyületek közé tartozik az (1RS, 2RS)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol, más néven a tramadol. A tramadol farmakológiáját, toxikológiáját és klinikai tulajdonságait ismerteti az *Arzneim. Forsch.* 28 (I), 114 (1978). Driessen és munkatársai: *Arch. Pharmacol.* 341, R104 (1990) szerint a tramadol fájdalomcsökkentő és érzéstelenítő hatását egy olyan mechanizmuson keresztül fejt ki, amely nem teljesen ópiumszerű, de nem sorolható a nem-ópiumszerű hatóanyagok közé sem. Az Abstracts of the VIth World Congress on Pain, (1990. április 1–6.) szerint a tramadol-hidroklorid egy orálisan hatékony tiszta opium agonista analgetikum. A klinikai kísérletek azonban arra utalnak, hogy a tramadolnál hiányzik egy sor opium agonistákra jellemző mellékhatás, így például a légzési nehézség (W. Vogel és munkatársai: *Arzneim. Forsch.* 28 (I), 183 (1978)), székrekedés (I. Arend és munkatársai: *Arzneim. Forsch.* 28 (I), 199 (1978)), megszokás (L. Flohe és munkatársai: *Arzneim. Forsch.* 28 (I), 213 (1978)), valamint csökkent felelősségérzet (T. Yanagita: *Arzneim. Forsch.* 28 (I), 158 (1978)). Gyors I.V. injekció formában 50 mg dózisban adagolva a tramadol csak rá jellemző mellékhatásokat, így piros foltokat és izzadást okoz. A tramadol alkalmazásának másik hátránya, hogy hatása azonnal jelentkezik, és a tartós fájdalomcsillapításhoz vagy érzéstelenítéshez 24 órán belül többször kell adagolni. A hátrányok ellenére a nem-ópiumszerű vagy ópiumszerű hatóanyagokkal kombinált tramadol gyógyszerként előnyösen alkalmazható. A tramadolt analgetikumként a Grunenthal GmbH (Németország) forgalmazza.

Az ópiumszerű hatóanyagokat éveken keresztül alkalmazták analgetikumként a súlyos fájdalmak kezelésére. Ezek azonban nemkívánatos mellékhatásokkal járnak, és ennek eredményeként kúraszerűen vagy nagy dózisban nem alkalmazhatók. A mellékhatások által okozott problémákat az irodalom széles körben tárgyalja. J. Jaffe: Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8. kiadás, Gilman és munkatársai: Peragon Press, New York, (1990); 22. fejezet, 522–573. oldal szerint a morfin és szinergetikus származékai, például a kodein, hidrokodon és oxikodon ópium agonista analgetikumok, amelyek mellékhatásokat, így légzési nehézséget, székrekedést, megszokást vagy csökkent felelősségérzetet váltanak ki.

További ópiumszerű vegyületek kutatása, valamint ezek metabolizmusának feltárása során olyan ópium-származékokat állítottak elő, amelyek farmakológiai hatással rendelkeznek. Flick és munkatársai: *Arzneim. Forsch.* 28, 107 (1978) szerint a dezmetil-tramadol-származékok közül csak az o-dezmetil-tramadol rendelkezik analgetikus hatással, és kimutatták azt is, hogy az o-dezmetil-tramadol analgetikus hatékonysága nagyobb a

tramadol hatékonyságánál. B. Klentey és munkatársai: *Arzneim. Forsch.* 7, 594, (1957) szerint a dihidro-morfinon, morfinon, és dihidro-hidroxi-kodeinon N-oxidjai nem rendelkeznek analgetikus hatással. Egyértelműen kijelentik, hogy az N-oxidok köhögésgátló hatással rendelkeznek, és a dózistól függő mértékben növelik a bél tonikusságát és működését, de nem befolyásolják a normális vérnyomást. Az irodalom szerint továbbá a 10 mg/kg dózisú kodein és az 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg és 40 mg/kg dózisú dihidroxi-oxi-kodeinon-N-oxid által okozott légzési nehézségek időtartama közel azonos.

Az irodalomban tehát nem található utalás arra, hogy a tramadol N-oxidja előállítható vagy analgetikus hatással rendelkezne, vagy hosszan tartó farmakológiai hatást, például fájdalomcsillapítást vagy érzéstelenítést váltana ki, amelynek hatása hosszabb, mint a nem N-oxid-származékok, így a tramadol hatása.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) képletű tramadol-N-oxid előállítására oly módon, hogy tramadolt oxidálószerrel reagáltatunk adott esetben melegítés közben.

A találmány kiterjed a tramadol-N-oxid enantiomerjei előállítására.

A találmány kiterjed tovább a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A tramadol-N-oxid és ezt tartalmazó készítmények felhasználhatók a fájdalmak, hasmenés és köhögés kezelésére. A tramadol-N-oxid a tiszta ópiumszerű vagy ópiumalapú hatóanyagokhoz viszonyítva kevesebb mellékhatást, így csökkent felelősségérzetet, hozzászokást, székrekedést vagy légzési nehézséget okoz. Emellett, a tramadol-N-oxid orálisan adagolva olyan analgetikus hatást vált ki, amelynek tartama hosszabb, mint a hasonló mennyiségű tramadol hatása. Az új vegyület hatásának tartama legalább 2 óra, általában 4–5 óra.

A találmány közelebbi bemutatása érdekében az 1. ábrán megadjuk a tramadol és a tramadol-N-oxid dózistól függő százalékos hatékonyságát, amit egereken végzett alhasi összehúzóds tesztel határoztunk meg.

A 2. ábrán az azonos analgetikus hatáshoz szükséges dózisban adagolt tramadol-N-oxid és tramadol-hidroklorid hatékonyságának időbeli változását mutatjuk be, amit egereken végzett alhasi összehúzóds tesztel határoztunk meg.

A találmány értelmében tramadol-N-oxidként alkalmazható az (1R, 2R)- vagy (1S, 2S)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid vagy ezek elegyei. Az oltalmi kör kiterjed a (II), illetve (III) képletű egyedi sztereoizomerekre, a sztereoizomerek leegyeire, így racemátjaira. Ugyanebbe a körbe tartoznak az (I) képletű vegyület farmakológiailag alkalmazható szolvátjai és polimorf származékai is.

A tramadol-N-oxid előállításához a tramadolt (Grunenthal GmbH, Németország vagy 3 652 589 számú USA-beli szabadalmi leírás) szabad bázis formájában oxidálószerrel, így hidrogén-peroxiddal, például 30 tömeg%-os hidrogén-peroxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, így metanolban vagy izopropanolban adott esetben melegítés közben (Reagents for Organic Synthesis, 1, 471, Fieser and Fieser kiadó, Wiley N.Y. (1987); B. Kelentey és munkatársai: *Arzneim. Forsch.* 7,

594 (1957)). Melegítés esetén a reakcióidő mintegy 1 óra, melegítés nélkül mintegy 3 nap. Az oxidálás után az elegyet a felesleges hidrogén-peroxid elroncsolására alkalmas szerrel, így PtO<sub>2</sub>-vel vagy előnyösen Pt/C-vel kezeljük mintegy egy napon keresztül. Ezután az elegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot szerves oldószerkeleget, így metilén-klorid/etil-acetát elegyből kristályosítjuk. Az enantiomer-N-oxidokat (II) vagy (III) képlet) az egyes enantiomerek hasonló hidrogén-peroxidos oxidálásával állítjuk elő.

A tramadol-N-oxid alkalmazható önmagában vagy más hatóanyagokkal, így analgetikumokkal, például acetaminofénnel, kodeinnel, oxikodonnal, hidrokodonnal vagy ibuprofénnel kombinálva. A tramadol-N-oxid és a kombinációs hatóanyag aránya az egyes komponensektől függően széles határok között változtatható.

A gyógyszerkészítmény előállításához a tramadol-N-oxidot önmagában vagy egy vagy több további hatóanyaggal együtt gyógyszerészeti célra alkalmas hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverjük. Hordozóanyagként a szokásos gyógyszerészeti hordozóanyagok alkalmazhatók, amelyek közül az adott hordozóanyagot a kívánt adagolástól, így intravénás, orális vagy parenterális adagolástól függően választjuk ki. A készítmény adagolható továbbá aeroszol formájában is. Az orális készítmény előállításához a szokásos gyógyszerészeti közeget alkalmazzuk. Így például orális folyékony készítmény, így szuszpenzió, elixír és oldat esetében hordozóanyagként alkalmazható víz, glikol, olaj, alkohol, segédanyagként alkalmazható ízesítőszer, konzerválószer, színezék és bármely más szokásos segédanyag. Orális szilárd készítmény, így por, kapszula és tableta esetében a hordozóanyag lehet keményítő, cukor, hígítóanyag vagy granulátum alapanyag, a segédanyag lehet kenőanyag, kötőanyag, szétosztó elősegítő szer és bármely más szokásos segédanyag. A könnyű adagolhatóság következtében orális készítményként előnyösen alkalmazható a tableta és a kapszula, amelyek előállításához természetesen szilárd gyógyszerészeti hordozóanyagot alkalmazzunk. Kívánt esetben a tableta cukorral vagy bélben oldódó bevonattal bevonható. Parenterális készítmény előállításához hordozóanyagként alkalmazható például steril víz, segédanyagként alkalmazható például oldásközvetítő vagy konzerválószer. Injekciós szuszpenzió előállításához a megfelelő folyékony hordozóanyag mellett alkalmazható például szuszpendálószer. A gyógyszerkészítményt általában dózisegység formájában, így tableta, kapszula, por, injekció és hasonló formájában szereljük ki, amely 0,1–25,0 mg/kg, előnyösen 0,3–12,5 mg/kg dózisban adagolható.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

#### 1. példa

(1*RS*,2*RS*)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid (tramadol-N-oxid)

0,5 mól tramadol-hidrokloridot lúgos vízben (pH>9) szabad bázissá alakítunk, majd éterrel extraháljuk.

Az étert bepárolva kikristályosodik a tramadol-hidrát. A szilárd anyagot ezután nagy vákuumban melegítve eltávolítjuk a víz fő tömegét, és így 131,5 g terméket kapunk. Ezt 500 ml metanolban és 65 g 30 tömeg%-os hidrogén-peroxiddal elegyítjük. Az oldatot 3 órán keresztül kevertetjük, majd további 65 g 30 tömeg%-os hidrogén-peroxidot adunk hozzá. Az elegyet 2,5 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután szénre felvitt 10 mg PtO<sub>2</sub>-t (a könnyű eltávolíthatóság érdekében előnyösen Pt/C formájában) adunk a reakcióelegyhez, amelynek során enyhe habzás jelentkezik. További 10 mg PtO<sub>2</sub>-t adagolunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük, majd megfelelő segédanyagon szűrjük. A szűrletet vákuumban 40 °C alatti hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, és a maradék kolloid platina eltávolítása érdekében etil-acetáttal 1 literre hígítjuk, és műanyag szűrőmembránon (0,45 µm pórusméret) szűrve tiszta szűrletet kapunk. A szűrletet 600 ml térfogatra bepároljuk, majd 800 ml térfogat fenntartása mellett folyamatosan etil-acetáttal hígítva melegítjük 74 °C párahőmérséklet eléréséig. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, a szilárd anyagot szűrjük, etil-acetáttal mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 126,6 g tramadol-N-oxidot kapunk. Olvadáspont: 159,5–160 °C, Elemanalízis a C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> összegképlet alapján:  
számított: C 68,78% H 9,27% N 5,01 %  
talált: C 68,65% H 9,22% N 4,99%.

#### 2. példa

(+)-[(*S*-*R*\*,*R*\*)]-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid

1,22 g (4,6 mmól) (+) – [(*S*-*R*\*, *R*\*)]-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol 5 ml metanolban felvett oldatához két részletben (és közben 3 órán keresztül kevertetve) 0,58 ml vizes hidrogén-peroxidot adunk és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 20 mg 10% Pd/C katalizátort adunk hozzá, és a reakcióelegyet 17 órán keresztül kevertetjük, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot forró etil-acetátban oldjuk. Az oldatot ezután lehűtjük, a kristályos anyagot szűrjük, és levegőn szárítjuk. Így 0,650 g (51%) színtelen kristályt kapunk.

Olvadáspont: 167–168 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 4,4° (EtOH),  
Elemanalízis a C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> összegképlet alapján:  
számított: C 68,79% H 9,02% N 5,01%  
talált: C 68,50% H 8,90% N 4,90%.

#### 3. példa

(-)-[(*R*-*R*\*,*R*\*)]-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid

1,71 g (6,5 mmól) (-) – [(*R*-*R*\*, *R*\*)]-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol 5 ml metanolban felvett oldatához két részletben (és közben 3 órán keresztül kevertetve) 0,76 ml vizes hidrogén-peroxidot adunk és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 30 mg 10% Pd/C katalizátort adunk hozzá, és a reakcióelegyet 17 órán keresztül kevertetjük, majd szűrjük. A szűrletet

vákuumban bepároljuk, és a maradékot forró etil-acetátban oldjuk. Az oldatot ezután lehűtjük, a kristályos anyagot szűrjük, és vákuumban 56 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 0,49 g (27 %) színtelen kristályt kapunk. Olvadáspont: 164–166 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -4,5^\circ$  ( $c=1,00$ , EtOH),

Elemanalízis a  $C_{16}H_{25}NO_3$  összegképlet alapján:

számított: C 68,79% H 9,02% N 5,01%  
talált: C 68,76% H 9,05% N 4,95%.

#### 4. példa

##### Analgetikus hatás

A találmány szerinti készítmény által kiváltott analgetikus hatás meghatározásához hím CD1 egereket (testtömeg 18–24 g) alkalmazunk. Az egereknek orálisan tramadol-hidrokloridot vagy tramadol-N-oxidot (bázisként számolva) adagolunk. A humán gyógyászatban összehasonlítható hatást biztosító analgetikumok különböző csoportjainak vizsgálatához előnyösen alkalmazható egereknél az acetyl-kolinral kiváltott alhasi összehúzó hatás gátlásának mérése (H. Collier és munkatársai: Br. J. Pharmacol. 32, 295 (1968)).

Különböző dózisu tramadol-hidrokloriddal vagy tramadol-N-oxiddal kezelt egereknek intraperitoneálisan kísérleti dózisu acetyl-kolin-bromidot adunk. Az acetyl-kolint desztillált vízben teljesen feloldjuk, az alhasi összehúzó hatásához szükséges dózis 5,5 mg/kg, amit 0,20 ml/20 g arányú injekció formájában adagolunk. A mérés szempontjából az alhasi összehúzó hatás azt jelenti, hogy összehúzódnak az alhasi izmok, és ezzel egyidejűleg meggörbül a hát, és kinyúlnak a végtagok. Az egereket 10 percen keresztül figyeljük az alhasi összehúzó hatás megjelenése érdekében közvetlenül az acetyl-kolin dózis beadása után, amit 30 perccel a tramadol-hidroklorid vagy tramadol-N-oxid orális adagolása után adunk be. Minden egeret csak egyszer vizsgálunk.

Az alhasi összehúzó hatás százalékos gátlását (ami egyenlő a százalékos analgetikus hatással) dózisonként az alábbi egyenlettel számoljuk:

$$\text{hatás(\%)} = 100 - \frac{\text{összehúzóást mutató állatok száma}}{\text{vizsgált állatok száma}} \times 100$$

A hatás időbeli lefutásának vizsgálatához az egyes hatóanyagokból azonos analgetikus hatást biztosító dózist választunk ki a 90%-os analgetikus hatást biztosító dózis (ED90) alapján. A tramadol-hidroklorid ED90 értéke 12 mg/kg p.o. (lásd az 1. ábrát), a tramadol-N-oxid

ED90 értéke 40 mg/kg p.o. (lásd az 1. ábrát). A két hatóanyag megfelelő ED90 dózist ezután egerek különböző csoportjába fecskendezzük a kísérleti acetyl-kolin dózis beadását megelőző különböző időpontokban. Ennek megfelelően az egerek egyes csoportjai tramadol vagy tramadol-N-oxidot kaptak 15, 30, 60, 120, 180, 240 vagy 300 perccel az acetyl-kolin adagolása előtt. Az analgetikus hatás százalékos értékét az acetyl-kolin által kiváltott alhasi összehúzó hatás százalékos gátlása alapján a fenti képlettel számoljuk. A hatás időtartama (az analgetikus hatás 50%-os csökkenéséig eltelt idő) tramadol esetében 60 és 120 perc (lásd a 2. ábrát), míg tramadol-N-oxid esetében 240, 300 perc. Az azonos analgetikus dózisban adagolt tramadol-N-oxid hosszabb hatás tartama azt mutatja, hogy azonos hatástartam eléréséhez növelni kell a tramadol dózist, és így a tramadol szükséges szintje nagyobb lenne, mint a terápiásan igényelt dózis, és ezáltal nemkívánatos módon növekedne a mellékhatások mértéke, és csökkenne a tramadol alkalmazásának biztonsága.

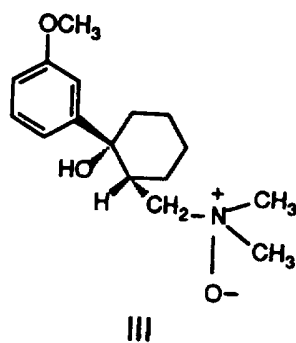
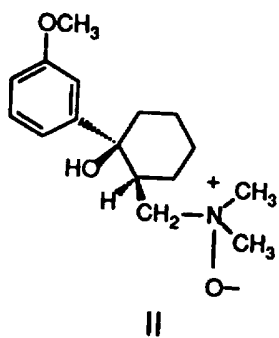
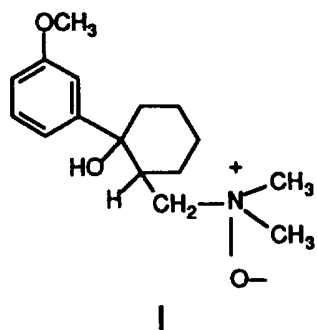
#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

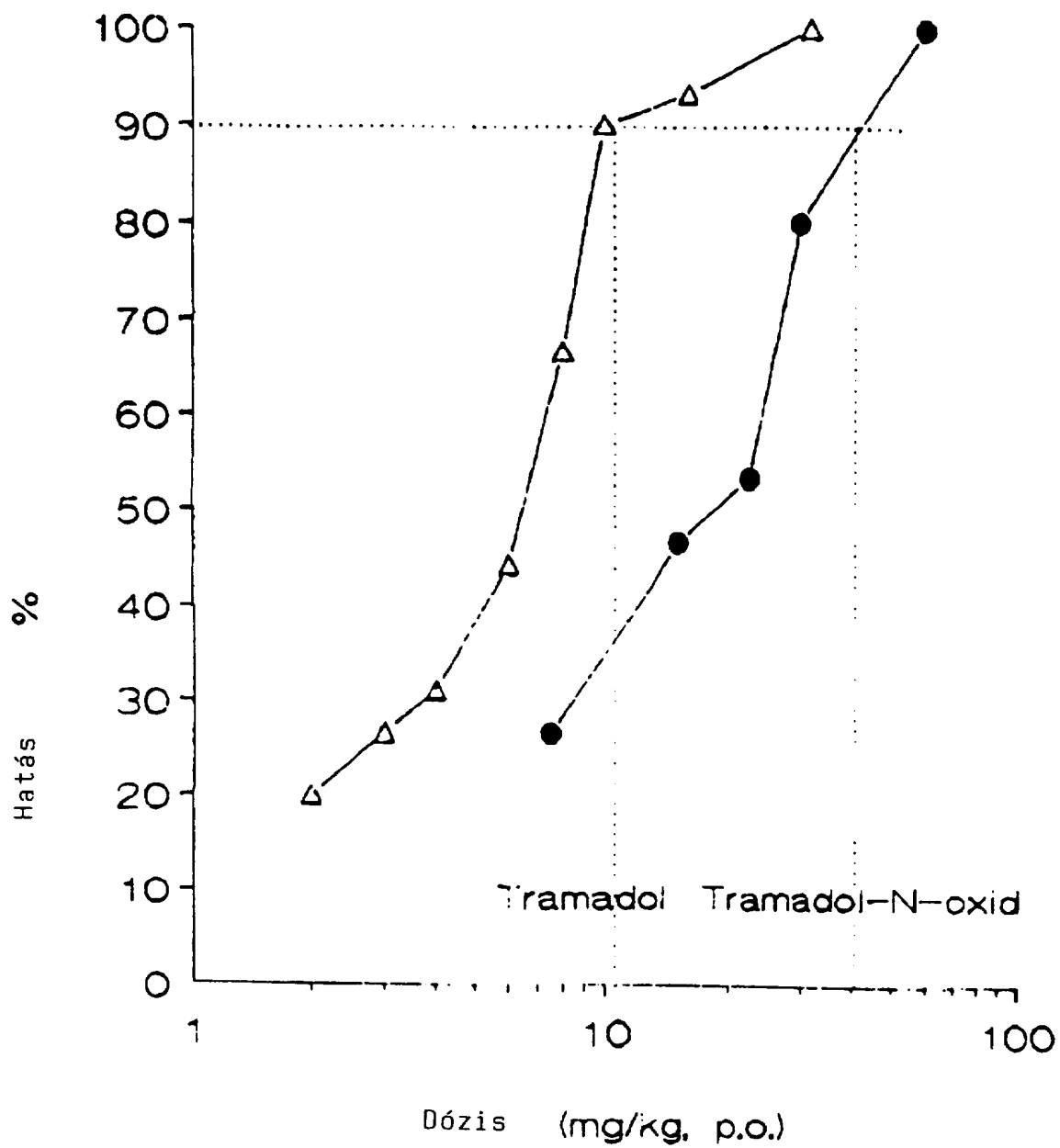
1. Eljárás (1RS,2RS)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid és enantiomerjeinek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (1RS,2RS)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol vagy megfelelő enantiomerjét oxidálószerrel reagáltatunk adott esetben melegítés közben.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1R, 2R)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (1R, 2R)-2-(dimetil-amino)-metil)-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol alkalmazunk.

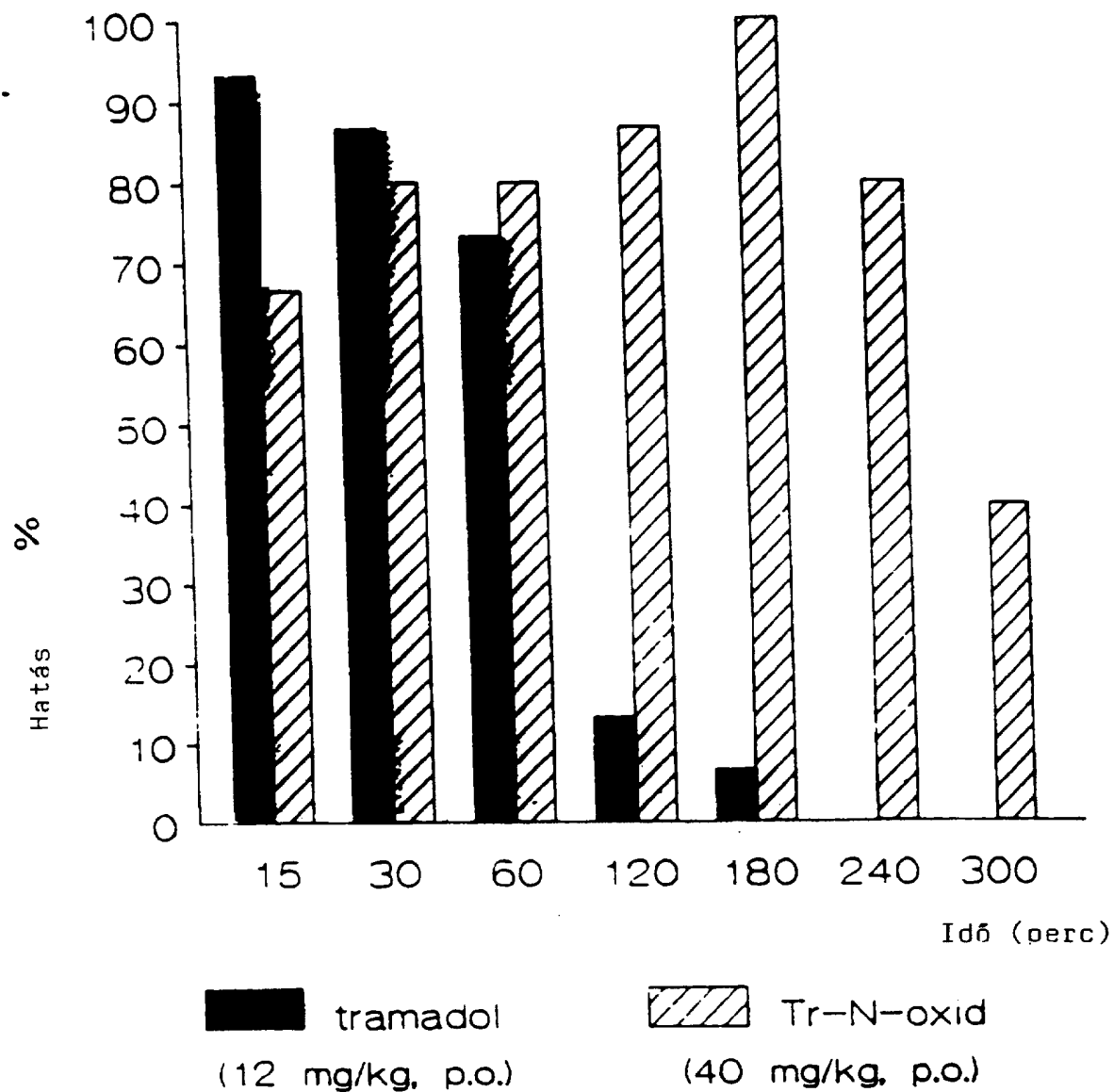
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (1S, 2S)-2-(dimetil-amino)-metil)-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-N-oxid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként (1S, 2S)-2-(dimetil-amino)-metil)-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol alkalmazunk.

4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–3. igénypontok bármelyike szerint előállított vegyület terápiásan hatékony mennyiségét gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverjük és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.





1. ábra



2. ábra