



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**216 841 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 00006

(22) A bejelentés napja: 1994. 01. 03.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 43 00 697.3 1993. 01. 13. DE

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

**C 07 D 487/04**

A 61 K 31/40

(40) A közzététel napja: 1995. 10. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1999. 09. 28.

(72) Feltalálók:

Aldomá, Gustavo Enrique, Buenos Aires (AR)  
Monti, Carlos Ernesto Antonio, Buenos Aires  
(AR)

(73) Szabadalmas:

ROEMMERS S. A. I. C. F., Buenos Aires (AR)

(74) Képvisező:

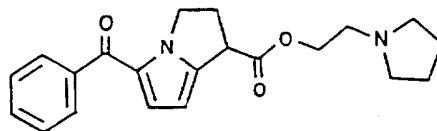
Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó Szabadalmi  
és Védjegy Iroda, Budapest

## (54) Eljárás ketorolak-(2-pirrolidino-etil)-észter-sók és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

### KIVONAT

A találmány az (I) képletű ( $\pm$ )-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsav-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter gyógyszerileg elfogadható addíciós sóinak az előállítási eljárására vonatkozik, amelyet az ( $\pm$ )-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsav 2-(1-pirrolidinil)-etil-kloriddal vagy ezzel egyenértékű alkilezőszerrel végzett

alkilezése és a kívánt addíciós só képzéséhez a megfelelő sav hozzáadása útján végeznek. A találmány tárgyát képezi az ilyen addíciós sókat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítási eljárása is. A találmány szerinti készítmények nemkívánatos mellékhatás nélkül, fájdalomcsillapító/gyulladásellenes hatásúak.



(I)

A találmány egy ketorolakszármazék, a ( $\pm$ )-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsav-2-(pirrolidinil-etil)-észter gyógyszerileg elfogadható addíciós sóinak és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerileg készítményeknek az előállítására vonatkozik.

A nem szteroid analgetikumokat/gyulladáscsökkentőket rendszeresen használják krónikus gyulladással/irritációs betegségek, így az ízületi gyulladás kezelésére. Azonban ezen gyógyszerek hosszabb ideig tartó alkalmazásuk során néhány nemkívánatos mellékhatást fejtenek ki; ezek közül legfontosabbak a gyomor-bél traktus irritációja és fekélyesedésének előidézése, amelyek mindmáig megoldatlan gyógyszerileg problémát jelentenek.

A legerősebb nem szteroid analgetikumok/gyulladáscsökkentők esetében, amelyek aril-ecetsav- vagy aril-propionsav-származékok, azt figyelték meg, hogy a szubkután és az orális adagolást követően (ez utóbbi sokkal kényelmesebb a betegek számára) a gyógyhatás és a nemkívánt mellékhatások aránya gyakorlatilag azonos. Feltételezték, hogy ezek a mellékhatások nem függenek attól, hogy az anyag a gyomor-bél sejtekkel oldható-koncentrált vagy szilárd formában kerül közvetlen érintkezésbe; sokkal inkább a hatóanyag plazmaszintje a meghatározó [lásd Lombardino (ed.), Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; Otterness és Bliven, 4. fejezet, 229–230. oldal]. Ezért azt állapították meg, hogy ezen analgetikus/gyulladáscsökkentő karbonsavak észterei nem lehetnek mentesek a megfelelő savak nemkívánt mellékhatásaitól. Valójában, ezen savak általában a kereskedelemben szabad formában (például indometacin, naproxen, ketoprofen, ibuprofen) vagy sóik (például diklofenac-nátriumsó, ketorolak-trometamolsó) formájában kaphatók, de nem észterek alakjában; amennyiben ezen vegyületek észterek formájában való alkalmazását javasolják, ezek az észterek kvaterner ammóniumsókat (lásd például a 289 262 számú európai szabadalmi leírást).

Számos próbálkozás ellenére az olyan új, nem szteroid analgetikus/gyulladáscsökkentő vegyületekre vonatkozó igényt, amely vegyületek gyógyszerileg hatása igen jelentős, és a gyomor-bél traktust kevésbé irritálják, illetve kevésbé okoznak fekélyesedést, eddig még nem elégítették ki.

A jelen találmány egy ketorolakszármazék az (I) képletű ( $\pm$ )-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsav-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter gyógyszerileg elfogadható sóját, előnyösen oxalátját bocsátja rendelkezésre.

Ismert, hogy a kereskedelemben kapható ketorolak (trometamolsó) nemkívánatos mellékhatásokat (gyomor-bél irritációt és fekélyesedést) okoz. Meglepő módon a jelen találmány szerinti vegyület alkalmazása jelentősen csökkenti a nemkívánt mellékhatásokat, ami a terméket nagyon előnyös analgetikumként/gyulladáscsökkentővé teszi.

A találmány tárgyát képezi az olyan gyógyszerileg készítmények előállítása is, amelyek a ketorolak-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter gyógyszerileg elfogadható sójának hatásos mennyiségét gyógyszerileg elfogadható segédanyagokkal együtt tartalmazzák, különösen orális vagy parenterális adagolásra alkalmas, galenikus ké-

szítmények (tabletták, bevont tabletták, kapszulák, szuszpenziók, injekciók oldatok stb.) formájában.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a termék gyógyszerileg hatásos mennyiségét a gyógyszerileg elfogadható segédanyag megfelelő mennyiségével keverjük össze.

A ketorolak 2-(1-pirrolidinil)-etil-észterét úgy állítjuk elő, hogy a ( $\pm$ )-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsavat 2-(1-pirrolidinil)-etil-kloriddal vagy valamely egyenértékű alkilezőszerrel alkilezzük, és kívánt esetben a megfelelő sav hozzáadásával a kívánt addíciós sókat állítjuk elő, amelyet kristályosítással különítünk el.

Az 1. táblázat szerinti összehasonlító vizsgálatok azt mutatják, hogy a ketorolak 2-(1-pirrolidinil)-etil-észtere (a táblázatban B) oxálsavval képezett sójának gyógyszerileg hatása hasonló a ketorolak trometamolsójának (a táblázatban A) hatásához, amelyet a kereskedelemben kapható készítményformában alkalmaztunk. A technika állásával szemben meglepő, hogy a két termék analgetikus/gyulladásgátló és lázcsillapító hatása hasonló.

Még inkább meglepő, hogy a 2. táblázatban látható összehasonlító kísérleti eredmények szerint a ketorolak 2-(1-pirrolidinil)-etil-észterének oxálsavval képezett sója (B oszlop) lényegesen kisebb nemkívánatos mellékhatást mutat, mint a ketorolak trometamol sója (A oszlop). Azt figyeltük meg, hogy a (B) esetben a fekélyesedési index mindössze egyharmada az (A) esetben meghatározottnak; a gyomorszövet esetleges károsodására vonatkozó vizsgálatokban a (B)-vel kezelt állatok mindegyike változatlan maradt, míg az (A)-val kezelt mindegyikénél vérzés és elhalás jelentkezett; és a gyomornyálkahártyára gyakorolt káros hatás is jelentősen kisebb (B) esetben, mint (A) esetben. És mindez egy elfogadható akut toxicitással párosul (A)-nál is és (B)-nél is. A ketorolak 2-(1-pirrolidinil)-etilésztere ezért gyógyszerileg szempontból potenciálisan előnyösebb, mint a ketorolak.

A technika állásában nincs semmilyen utalás arra vonatkozóan, hogy a káros mellékhatások meglepően alacsony szintje a ketorolak 2-(1-pirrolidinil)-etil-észterének lenne tulajdonítható. Ez a szint többé-kevésbé az 5 tagú pirrolidinyűrű jelenlétének köszönhető, amelynek fontossága a későbbiekben leírtak alapján látható.

Amikor a pirrolidinyűrű helyett ugyanannyi szénatom (két további hidrogénatommal) van jelen, de nyílt formában, a gyógyszerileg hatás gyakorlatilag ugyanaz marad, azonban a nemkívánt mellékhatásokban mutatózó előny eltűnik. Ez az 1. és 2. táblázat (C) oszlopában megadott eredményből látható, amelyet a ketorolak-2-(diethyl-amino)-etil-észter maleátsóval végzett összehasonlító kísérletekben kaptunk. A táblázat szerint a 2-(diethyl-amino)-etil-észter fekélyesedési indexe kétszer akkora, mint a 2-(1-pirrolidinil)-etil-észteré, és a gyomornyálkahártya károsodásának veszélye is sokkal nagyobb az előbbi, mint az utóbbi esetben. Gyakorlatilag azonos a trometamolsóval végzett vizsgálat eredményével. Hasonló hatás figyelhető meg, ha az etilcsoportok helyett metilcsoportokat, azaz a kísérlet-

ben 2-(dimetil-amino)-etil-észtert alkalmazunk (a táblázatban nem szerepel).

Amikor az 5 tagú pirrolidingyűrűt 6 tagú gyűrűvel helyettesítjük, az előny nem jelentkezik sem a 2-(1-piperidinil)-etil-észter (a táblázatban nem szerepel), sem a megfelelő 2-(4-morfolinil)-etil-észter vizsgálatakor.

A ketorolak 2-(1-pirrolidinil)-etil-észterének és gyógyászatilag elfogadható sóinak a ketorolakhoz és más, szerkezetileg hasonló észtereihez (amelyeket első alkalommal állítottunk elő) viszonyított nagy gyógyászati hatása és a nemkívánt mellékhatások alacsony szintje a találmány szerinti terméket különösen előnyös fájdalomcsillapító/gyulladásgátló szerré teszi.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük.

### 1. példa

*A gyógyászati hatásra vonatkozó összehasonlító vizsgálatok*

Az 1. táblázat a fájdalomcsillapító/gyulladásgátló és lázcsillapító hatás összehasonlító vizsgálatára vonatkozó eredményeket tartalmazza, amelyeket a ketorolak (a kereskedelembe kapható) trometamolsójának (A), a ketorolak 2-(1-pirrolidinil)-etil-észter oxalátjának (a jelen találmány tárgyának) (B) és a ketorolak-2-(diethyl-amino)-etil-észter maleátjának (C=összehasonlító készítmény) orális adagolását követően patkányokkal végzett kísérletekben kaptunk.

A fájdalomcsillapító hatást 0,1 ml 3%-os ecetsav peritoneális adagolásával kiváltott torzulás gátlásának vizsgálatával mértük [Köster, R., Anderson, M., De Beer, E.: J. Fed. Proc., 18., 412. (1959.)].

A gyulladásgátló hatást a patkánytalpödéma-módszerrel értékeltük, amelyben 1%-os karragenint használtunk, és a patkánytalp térfogat-növekedésének a %-os csökkenését mértük [Winter, C. A., Risley, E. A. és Nuss, G. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111: 544–547. (1962)].

A lázcsillapító hatást úgy határoztuk meg, hogy 20%-os sörélesztővel a patkány testhőmérsékletének emelkedését váltottuk ki, és 5, 6, 7 és 8 órával később mértük a patkány rektális hőmérsékletét (Colot M.: „Notions Techniques de Pharmacologie générale”, ed. Masson, 1972.). A százalékos növekedést az összehasonlító példához viszonyítva határoztuk meg.

1. táblázat

Három ketorolakszármazék hatásának összehasonlítása: (A) trometamolsó; (B) 2-(1-pirrolidinil)-etil-észter-oxalát; (C) 2-(diethyl-amino)-etil-észter-maleát			
Tulajdonság (lásd a szöveget)	(A)	(B)	(C)
Fájdalomcsillapító hatás p. o. ED <sub>50</sub> mg/kg	0,32	0,36	0,35
Gyulladásgátló hatás p. o. ED <sub>50</sub> mg/kg	>5	>5	>5
Lázcsillapító hatás p. o. ED <sub>50</sub> mg/kg	kb. 3	>3	kb. 3

### 2. példa

*A nemkívánt mellékhatásokra vonatkozó összehasonlító vizsgálatok*

A 2. táblázat az akut toxicitásra, fekélykeltő hatásra, a gyomorszövet lehetséges károsodására és a gyomor-nyálkahártya károsítására vonatkozó összehasonlító vizsgálati eredményeket mutatja, amelyeket patkányokkal végzett kísérletben a (kereskedelemben kapható) ketorolak-trometamolsó, a találmány szerinti ketorolak-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter-oxalát és a ketorolak-2-(diethyl-amino)-etil-észter-maleát (itt: összehasonlító készítmény) orális adagolását követően kaptunk. Az akut toxicitást LD<sub>50</sub> értéként fejeztük ki, és ez a három esetben összemérhető és elfogadható.

A fekélyt okozó hatás vizsgálatához 6-6 patkányból álló három csoportot használtunk. A három, előzőekben említett terméket 62,5, 100 és 100 mg/kg mennyiségben adtuk be orálisan. A fekélyt okozó hatást makroszkopikusan, fekélyesedési index segítségével értékeltük Schriver, D. A. és munkatársai módszerével (A profile of the rat gastrointestinal toxicity of drugs used to treat inflammatory diseases, Tox. Appl. Pharmacol., 32., 73–83, 1975.), ahol az index egyenlő az egyes állatoknál kapott értékelés összege, szorozva az állatok nulla feletti számával, osztva az összes állat számával (0=normális; 1=kismértékű vérzés; 2=figyelemre méltó vérzés; 3=kis fekély; 4=nagy, 2 mm-nél nagyobb fekély; 5=perforált fekély, Chaumontet, M. és munkatársai: Comparative study of two antiulcerative drugs Glaziovine & Sulpiride, Arz. Forsch. Drug Res., 28. (II), 11., 1978.).

Ugyanezeknél az állatoknál vizsgáltuk a gyomorszövet-károsodás valószínűségének mértékét a különféle fokú sérülések méretének mikroszkopikus úton való meghatározásával: változatlan, vérzés, seb.

A gyomor-nyálkahártya károsodását a gyomor-nyálka-tartalomból mint sejtvédő faktorból határoztuk meg olyan állatok esetében, amelyeket A vagy B vegyülettel kezeltünk, vagy egyszeri alkalommal 100 mg/kg p. o. beadásával, vagy napi 25 mg/kg p. o. beadásával, 7 napon át. Az egyes kísérletekhez 6-6 patkányból álló 3 csoportot használtunk. Egy csoport volt az összehasonlító, és az eredményt erre a csoportra vonatkoztatott %-os csökkenésként fejeztük ki.

2. táblázat

Két ketorolakszármazék mellékhatásának összehasonlítása: (A) trometamolsó; (B) 2-(1-pirrolidinil)-etil-észter-oxalát; (C) 2-(dimethyl-amino)-etil-észter-maleát			
Tulajdonság (lásd a szöveget)	(A)	(B)	(C)
Akut toxicitás p. o. LD <sub>50</sub> (mg/kg) egérben	118	198	93
LD <sub>50</sub> (mg/kg) patkányban	199	235	211
Fekélyesedés (100 mg/kg) Fekélyesedési index (max. 500)	400 (1)	133	263

2. táblázat (folytatás)

Két ketorolakszármazék mellékhatásának összehasonlítása: (A) trometamolsó; (B) 2-(1-pirrolidinil)-etil-észter-oxalát; (C) 2-(dimetil-amino)-etil-észter-maleát			
Tulajdonság (lásd a szöveget)	(A)	(B)	(C)
Gyomorszövet károsodásának valószínűsége (6 patkányban, mikroszkopikus úton)			
Állatok változás nélkül	0	6	1
Állatok vérzéssel	2	0	0
Állatok sebbel	4	0	5
A gyomornyálkahártya akut károsodása (100 mg/kg) az összehasonlító mintához viszonyított %-os csökkenés	52 (p<0,05)	27 n. s.	– –
A gyomornyálkahártya krónikus károsodása (100 mg/kg) az összehasonlító mintához viszonyított %-os csökkenés	31 (p<0,05)	7 n. s.	– –
(1) 62,5 mg/kg			

Farmakodinamikus ED<sub>50</sub> mg/kg p. o.

Tulajdonság	Citrát	Citrát molekula-tömege szerint korrigálva	Oxalát
Fájdalomcsillapító hatás	0,7	0,56	0,36
Gyulladásgátló hatás	6	4,8	>5
Lázcsillapító hatás	3	2,4	>5

Toxicitás LD<sub>50</sub> mg/kg p. o.

Kísérlet	Citrát	Citrát molekula-tömege szerint korrigálva	Oxalát
Egéren	116	93	198
Patkányon	263	210	235

## Ulcerogén aktivitás

Tulajdonság	Citrát		Oxalát	
	Ekvivalens dózis (mg/kg p. o.)	Érték	Dózis (mg/kg p. o.)	Érték
Fekélyesedési index	80	52	100	133
Mikroszkopikus sérülés	80	2/10	100	0/6

Tulajdonság	Citrát		Oxalát	
	Ekvivalens dózis (mg/kg p. o.)	Érték	Dózis (mg/kg p. o.)	Érték
A gyomornyálkahártya akut károsodása	80	2	100	27
A gyomornyálkahártya krónikus károsodása	20	0	25	7

## 3. példa

## A termékek előállítása

A ketorolak-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter előállítására 2,55 g (10 mmol) (±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsav (ketorolak) és 4,2 g nátrium-karbonát elegyét körülbelül 30 percig visszafolytatás közben forraljuk. Ezután 2,00 g (15 mmol) 2-(1-pirrolidinil)-etil-kloridhidrokloridot adunk hozzá, és 15 órán át élénk keverés közben folytatjuk a forralást. A reakcióelegyet eztán betöményítjük az oldószer csökkent nyomáson végzett eltávolításával. A maradékot metilén-dikloridban szuszpendáljuk, és néhány alkalommal telített vizes nátrium-kloriddal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumdesztillációval eltávolítjuk. Az olajat abszolút etanolban oldjuk, és kis részletekben 1,26 g vízmentes oxálsavat adunk hozzá. Az 1:1 sztöchiometrikus arányú ketorolak-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter-oxalátot 82%-os hozammal kapjuk. Etanolból való átkristályosítás után az olvadáspont 167–169 °C.

Hasonló eljárással, amikor 2-(1-pirrolidinil)-etil-klorid-hidroklorid helyett 2-(diethyl-amino)-etil-klorid-hidrokloridot és oxálsav helyett maleinsavat reagáltatunk, 84%-os hozammal kapjuk a ketorolak-2-(diethyl-amino)-etil-észter-maleátot. Acetonból való kristályosítás után a vegyület olvadáspontja 90–92 °C.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű (±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsav-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter gyógyászati lagon elfogadható addíciós sóinak az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsavat 2-(1-pirrolidinil)-etil-kloriddal vagy sójával, vagy ezzel egyenértékű alkilezőszerrel alkilezzük, és hozzáadjuk a kívánt addíciós só képzéséhez a megfelelő savat.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kívánt addíciós só képzéséhez megfelelő sav oxálsav.

3. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. vagy 2. igénypont szerinti előállított, (I) képletű (±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-

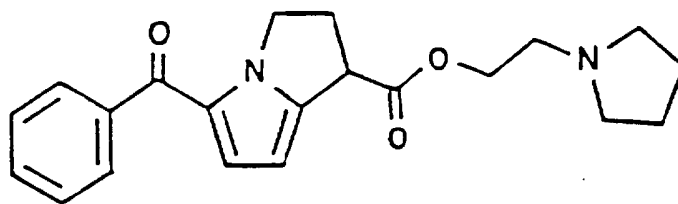
pirrolizin-1-karbonsav-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter addíciós sójának gyógyászatilag hatásos mennyiségét egy vagy több megfelelő és gyógyászatilag elfogadható segédanyag kívánt mennyiségéhez adjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű ( $\pm$ )-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-karbonsav-2-(1-pirrolidinil)-etil-észter addíciós sójaként az oxalátsót alkalmazzuk.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal orális vagy parenterális adagolásra alkalmas, galenikus készítményt állítunk elő.

5 6. A 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy emberekben vagy állatokban fájdalom vagy gyulladás kezelésére szolgáló gyógyászati készítményt állítunk elő.

HU 216 841 B  
Int. Cl.<sup>6</sup>: C 07 D 487/04



(I)

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna osztályvezető  
Windor Bt., Budapest