

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509159

(P2004-509159A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C07C 59/125**  
**A61K 9/12**  
**A61K 47/06**  
**A61K 47/32**  
**A61P 11/00**

F 1

C07C 59/125  
A61K 9/12  
A61K 47/06  
A61K 47/32  
A61P 11/00

E

テーマコード(参考)

4 C076  
4 HOO6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-528638 (P2002-528638)  
(86) (22) 出願日 平成13年9月21日 (2001.9.21)  
(85) 翻訳文提出日 平成15年3月18日 (2003.3.18)  
(86) 國際出願番号 PCT/GB2001/004226  
(87) 國際公開番号 WO2002/024623  
(87) 國際公開日 平成14年3月28日 (2002.3.28)  
(31) 優先権主張番号 0023346.0  
(32) 優先日 平成12年9月22日 (2000.9.22)  
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)  
(31) 優先権主張番号 0115438.4  
(32) 優先日 平成13年6月23日 (2001.6.23)  
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)  
(31) 優先権主張番号 0116059.7  
(32) 優先日 平成13年6月30日 (2001.6.30)  
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)

(71) 出願人 397009934  
グラクソ グループ リミテッド  
GLAXO GROUP LIMITED  
イギリス ミドルセックス ユービー6  
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレー アベニュー グラクソ ウエルカム  
ハウス (番地なし)  
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain  
(74) 代理人 100091096  
弁理士 平木 苞輔

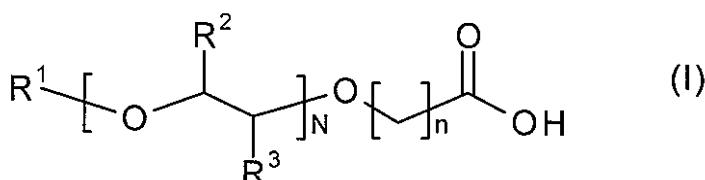
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規なアルカン酸誘導体

## (57) 【要約】

本発明により式(I)の化合物

## 【化1】



10

またはその塩もしくは溶媒和物、ここで：nは1～6の整数であり；Nは1～15の整数であり；R<sup>1</sup>は-(CO)<sub>x</sub>C<sub>1-3</sub>、アルキルまたは-(CO)<sub>x</sub>C<sub>1-3</sub>、フルオロアルキルであり、このフルオロアルキル部分構造は少なくとも1個のフッ素原子および3個以下の連続したペルフルオロカーボン原子を含み、式中のxは0または1であり；ならびにR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立してC<sub>1-3</sub>アルキルまたは水素である。

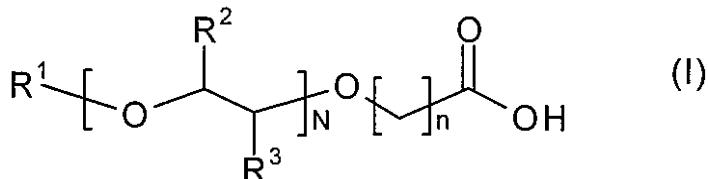
また、前記化合物を懸濁液安定化剤として用いる医薬エアロゾル製剤も提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物

## 【化 1】



10

またはその塩もしくは溶媒和物、ここで：

n は 1 ~ 6 の整数であり；

N は 1 ~ 15 の整数であり；

R<sup>1</sup> は - (CO)<sub>x</sub>C<sub>1~9</sub> アルキルまたは - (CO)<sub>x</sub>C<sub>1~9</sub> フルオロアルキルであり、このフルオロアルキル部分構造は少なくとも 1 個のフッ素原子および 3 個以下の連続したペルフルオロカーボン原子を含み、式中 x は 0 または 1 である；ならびにR<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は独立して C<sub>1~3</sub> アルキルまたは水素である。

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> が - (CO)<sub>x</sub>C<sub>1~5</sub> アルキルまたは - (CO)<sub>x</sub>C<sub>1~5</sub> フルオロアルキルであり、このフルオロアルキル部分構造が少なくとも 1 個のフッ素原子および 3 個以下の連続したペルフルオロカーボン原子を含む、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup> が最大 3 個までのフッ素原子で置換されていてもよい C<sub>1~3</sub> アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup> が -C<sub>0~6</sub> アルキレン C<sub>1~3</sub> フルオロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup> が - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、 -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、 -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> または CH<sub>3</sub> である、請求項 2 に記載の化合物。

30

## 【請求項 6】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

x が 0 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

n が 1 ~ 4 の整数である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

N が 1 ~ 8 の整数である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

## 【請求項 10】

2, 5, 8, 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - 酸；

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20 - ヘプタオキサドコサン - 22 - 酸；

2, 5, 8, 11 - テトラオキサヘキサデカン - 16 - 酸；

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20 - ヘプタオキサペンタコサン - 25 - 酸；

23, 23, 23 - トリフルオロ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 - ヘプタオキサトリコサン - 1 - 酸；

{ [ 2 - ( { 2 - [ ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) オキシ ] エチル } オキシ ) エチル ] オキシ } 酢酸；

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 - デカオキサヘントリアコンタ 50

ン - 3 1 - 酸；

2 5 , 2 5 , 2 6 , 2 6 , 2 6 - ペンタフルオロ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1

- ヘプタオキサヘキサコサン - 1 - 酸；

( 2 - { 2 - [ ( 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル ) オキシ ] エトキシ } エトキシ ) 醋酸；

{ 2 - [ 2 - ( 2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ ) エトキシ ] エトキシ } 醋酸；

2 3 , 2 3 , 2 4 , 2 4 , 2 4 - ペンタフルオロ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1  
- ヘプタオキサテトラコサン - 1 - 酸；

3 2 , 3 2 , 3 2 - トリフルオロ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 , 2 4 , 2 7 ,  
3 0 - デカオキサドトリアコンタン - 1 - 酸；

あるいはこれらのいずれか 1 つの塩もしくは溶媒和物；

である、請求項 1 に記載の化合物。

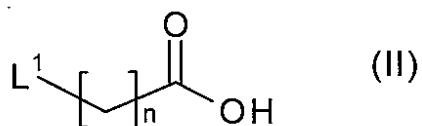
【請求項 1 1】

遊離の酸の形態にある、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

( a ) 式 ( II ) の化合物

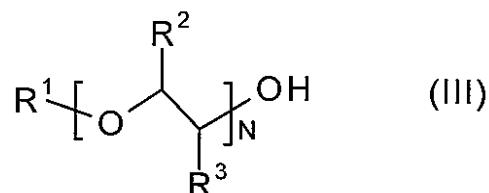
【化 2】



20

[ 式中、n は請求項 1 で定義されておりまた L¹ は脱離基である ] またはそれの保護誘導体式 ( III ) の化合物

【化 3】

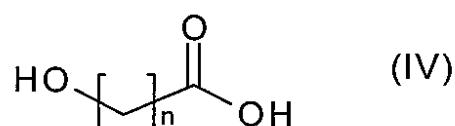


30

[ 式中、N 、 R¹ 、 R² および R³ は請求項 1 で定義されている ] と反応させる段階；  
あるいは

( b ) 式 ( IV ) の化合物

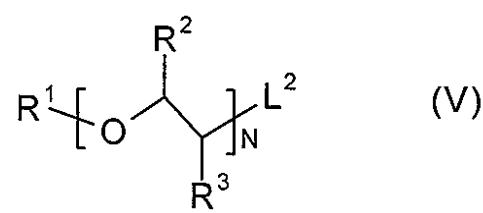
【化 4】



40

[ 式中、n は請求項 1 で定義されている ] 、またはそれの保護誘導体を、式 ( V ) の化合物

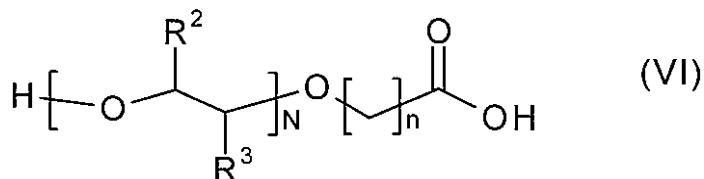
【化 5】



[ 式中、N 、 R¹ 、 R² および R³ は請求項 1 で定義されておりまた L² は脱離基で

50

ある]と反応させる段階；あるいは  
(c)式(VI)の化合物  
【化6】



[式中、n、N、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は請求項1で定義されている]、またはその保護誘導体を、式(VII)の化合物 10

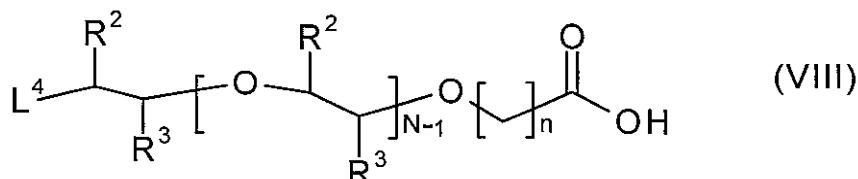
【化7】



[式中、R<sup>1</sup>は請求項1で定義されておりまたL<sup>3</sup>は脱離基である]と反応させる段階；あるいは

(d)式(VIII)の化合物

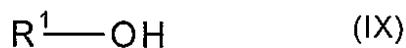
【化8】



20

[式中、n、N、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は請求項1で定義されておりまたL<sup>4</sup>は脱離基である]を、式(IX)の化合物

【化9】

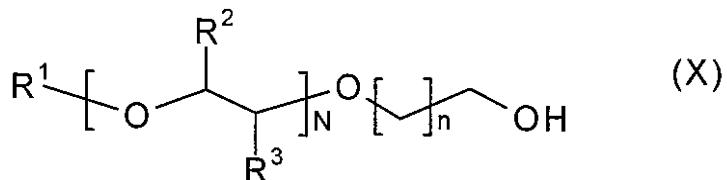


30

[式中、R<sup>1</sup>は請求項1で定義されている]；あるいは

(e)式(X)の化合物

【化10】



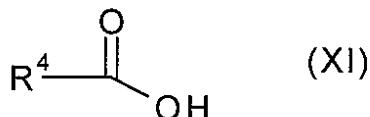
40

[式中、n、N、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は請求項1で定義されている]を酸化させて、対応する酸またはその塩もしくは溶媒和物を得る段階；あるいは

(f)式(I)の保護化合物を脱保護する段階；あるいは

(g)上記で定義した式(VI)の化合物、またはカルボン酸基が保護されているその誘導体を、式(XI)の酸

【化11】



50

[式中、R<sup>4</sup>は-C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>アルキルまたは、少なくとも1個のフッ素原子および3個以

下の連続したペルフルオロカーボン原子を含む - C<sub>1</sub> - , フルオロアルキル部分構造である] またはその塩もしくは溶媒和物あるいはそれらの誘導体 (例えば混合無水物を含めた無水物または酸塩化物) と反応させることで、× が 1 である式 (I) の化合物を調製する段階 ; あるいは

(h) 上記で定義した式 (VII) の化合物または、カルボン酸基が保護されたその保護誘導体と、式 (XI) の酸またはその塩もしくは溶媒和物と反応させることで、× が 1 である式 (I) の化合物を調製する段階 ;

を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の製造方法。

【請求項 13】

粒子状医薬、フルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン推進剤、またはその混合物、および請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、を含む医薬エアロゾル製剤。

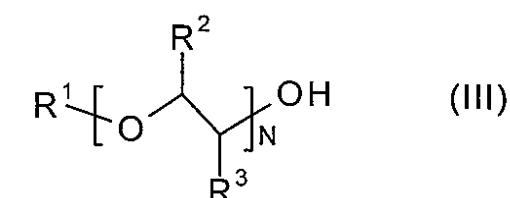
【請求項 14】

請求項 13 に記載の製剤の有効量を吸入により投与する段階を有する、呼吸器障害の治療方法。

【請求項 15】

式 (III) の化合物

【化 12】

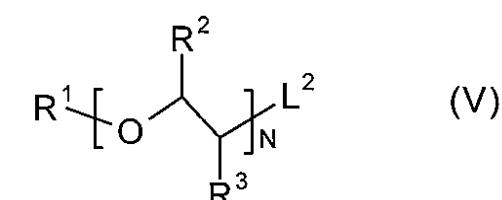


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびN は請求項 1 で定義されたとおりである]。

【請求項 16】

式 (V) の化合物

【化 13】

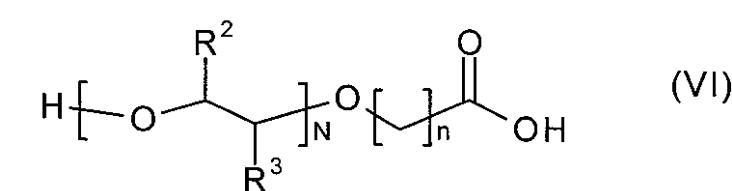


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびN は請求項 1 で定義されたとおりでありまた L<sup>2</sup> は脱離基である]。

【請求項 17】

式 (VI) の化合物

【化 14】



[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n およびN は請求項 1 で定義されたとおりである] またはその塩。

【請求項 18】

式 (VII) の化合物

10

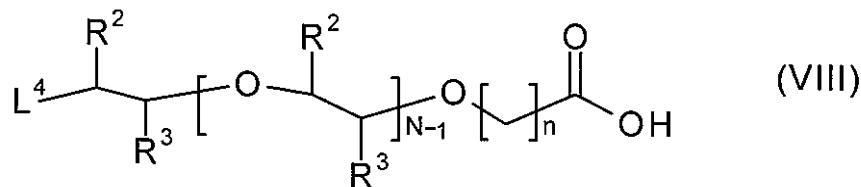
20

30

40

50

【化15】



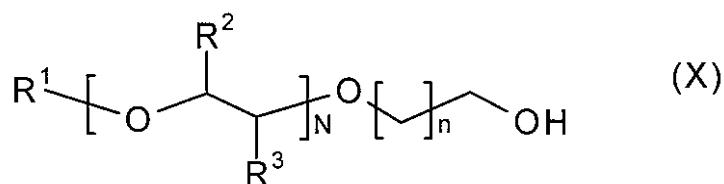
[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $n$  および  $N$  は請求項 1 で定義されたとおりまた  $L^4$  は脱離基である]またはその塩。

10

【請求項 19】

式(X)の化合物

【化16】



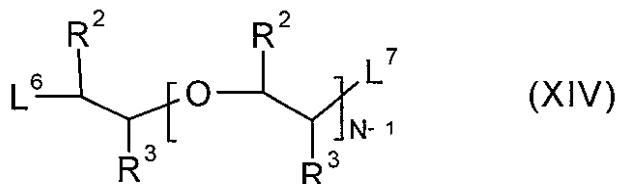
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $n$  および  $N$  は請求項 1 で定義されたとおりである]。

20

【請求項 20】

式(XIV)の化合物

【化17】



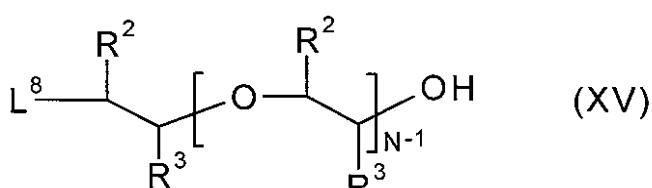
[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $N$  は請求項 1 で定義されたとおりでありまた  $L^6$  および  $L^7$  は脱離基である]。

30

【請求項 21】

式(XV)の化合物

【化18】



40

[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $N$  は請求項 1 で定義されたとおりでありまた  $L^8$  は脱離基である]。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、界面活性特性を有する新規な化合物および、吸入による医薬の投与に使用するためのそれのエアロゾル製剤に関する。

50

## 【0002】

## 【従来の技術】

医薬を投与するためのエアロゾルの使用は数十年前から知られている。そのようなエアロゾルは一般に医薬、1以上のクロロフルオロカーボン推進剤および界面活性剤またはエタノールのような共溶媒のどちらか、を含む。最も一般的に用いられる医薬用推進剤は、推進剤12(CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>)と共に用いられる推進剤11(CCl<sub>3</sub>F)および/または推進剤114(CF<sub>2</sub>C1CF<sub>2</sub>C1)であった。しかしながらこれらの推進剤は現在では成層圏のオゾンの分解を引き起こすと考えられており、従っていわゆる「オゾンにやさしい」推進剤を用いる医薬用エアロゾル製剤を供給するというニーズがある。

## 【0003】

従来のクロロフルオロカーボン類に比較して極小のオゾン枯渇効果を有すると考えられる推進剤の種類は、フルオロカーボン類および水素含有クロロフルオロカーボン類を含み、そのような推進剤システムを用いる医薬用エアロゾルの多数が、例えばEP0372777、WO91/04011、WO91/11173、WO91/11495およびWO91/14422に記載されている。これらの出願はいずれも医薬投与用加圧エアロゾルの製造に関するもので、新しい種類の推進剤の使用に関連する問題、特に調製された医薬製剤の安定性に関する問題を克服することに努めている。これらの出願はいずれも、例えばアルコール類、アルカン類、ジメチルエーテル、界面活性剤(例えば、フッ素化および非フッ素化界面活性剤、カルボン酸、ポリエトキシレート、など)および、オゾン破壊の可能性を最小限とすることを意図した「少量の従来のクロロフルオロカーボン推進剤」、のような1以上の補助剤を添加することを提案している。

## 【0004】

MDIから患者に投薬されるエアロゾル医薬品の処方された服用量が製造者により要求されている仕様を常に満足し、またFDAおよび他の規制当局の要求事項に適合していることが必須である。これは、缶から投与される投薬はすべて狭い許容差範囲内で同じでなければならないということを意味する。従って製剤が、計量投与バルブを起動した時の投薬用量の初回から終わりまでを通して実質的に均質であることが重要である。

## 【0005】

懸濁液製剤の場合、細かい粒子の集合体化を抑えるためには、またそれにより懸濁液の分散能に影響を与えるためには、フッ素系界面活性剤を用いて、例えば1,1,1,2-テトラフルオロエタン(P134a)あるいは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン(P227)のようなフルオロカーボン推進剤中の微粉薬剤懸濁液を安定化させることは、当技術分野では十分確立されており、例えばUS4352789、US5126123、US5376359、US出願09/580008、WO91/11173、WO91/14422、WO92/00062およびWO96/09816を参照されたい。

## 【0006】

WO92/00061は、フルオロカーボン推進剤に用いる非フッ素系界面活性剤を開示している。

## 【0007】

驚くべきことに、本出願人は、優れた界面活性特性を有する新規な非フッ素系および少量フッ素含有化合物の特定のグループを用いて新規なエアロゾル製剤を調製し得ること、ならびに薬剤沈殿の減少によりエアロゾル製剤の安定性が向上する点、また貯蔵寿命などが長くなる点で有利であることをこの度見出した。加えて本発明の化合物は、フルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン推進剤またはそれらの混合物に十分可溶であり、極性の補助剤を用いる必要性がなくなる。

## 【0008】

従って、1つの態様では本発明は、一般式(I)の化合物

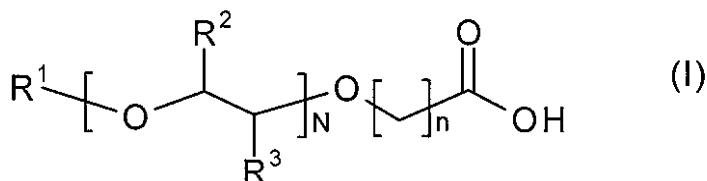
## 【化19】

10

20

30

40



またはそれの塩もしくは溶媒和物を提供するが、この場合：

$n$  は 1 ~ 6 の整数であり；

$N$  は 1 ~ 15 の整数であり；

$R^1$  は  $-(\text{CO})_x\text{C}_{1-9}$  アルキルまたは  $-(\text{CO})_x\text{C}_{1-9}$  フルオロアルキルであり、このフルオロアルキル部分構造は少なくとも 1 個のフッ素原子および 3 個以下の連続したペルフルオロカーボン原子を含み、式中  $x$  は 0 または 1 であり；ならびに

$R^2$  および  $R^3$  は独立して  $\text{C}_{1-3}$  アルキルまたは水素である。

#### 【0009】

好ましくは  $n$  は 1 ~ 4 の整数、特に 1 である。好ましくは  $N$  は 1 ~ 12 の整数、特に 2 ~ 9 である。もう 1 つの好ましい  $N$  の範囲は 1 ~ 8、特に 1 ~ 6、例えば、3 ~ 6 である。

#### 【0010】

好ましくは  $x$  は 0 である。

#### 【0011】

基  $R^1$  の例としては、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\text{F}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  および  $-\text{CH}_3$  がある。

#### 【0012】

好ましくは  $R^1$  は  $-(\text{CO})_x\text{C}_{1-5}$  アルキルまたは  $-(\text{CO})_x\text{C}_{1-5}$  フルオロアルキルであり、このフルオロアルキル部分構造は少なくとも 1 個のフッ素原子および 3 個以下の連続したペルフルオロカーボン原子を含み、より好ましくは  $\text{C}_{1-3}$  アルキルは最大 3 個までのフッ素原子で置換されていてもよい。最も好ましくは  $R^1$  は、 $-\text{C}_{1-3}$  アルキル（例えばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル）、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  であり、さらに好ましくは  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$  または  $-\text{CH}_2\text{C}\text{F}_3$ 、特に  $-\text{CH}_3$  である。本出願人は、 $R^1$  が  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  または  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  であるのが最も好ましいと考える。本出願人は、 $R^1$  が  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  または  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、特に  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  であるのが特に好ましいと考える。

#### 【0013】

特に興味あるもう 1 つの化合物のグループは、 $R^1$  が  $\text{C}_{1-3}$  フルオロアルキル  $\text{C}_{0-6}$  アルキレン-、特に  $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  または  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  であるものである。

#### 【0014】

$R^2$  および  $R^3$  は独立してメチルまたは水素、より好ましくは水素であるのが好ましい。

#### 【0015】

好適な塩としてはナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属塩および  $t$ -ブチルアンモニウムなどの第三級アルキルアンモニウム塩が挙げられる。

#### 【0016】

式 (I) の化合物は遊離の酸として存在するのが好ましい。

#### 【0017】

$N$  が 1 より大きい場合にはそれぞれの繰り返し単位における  $R^2$  および  $R^3$  の位置は必ずしも同じである必要はなく、例えばそれらは場合によっては逆転していてもよいことは理解されよう。しかしながら、それぞれの位置は各繰り返し単位に対しては同じであるのが好ましい。

#### 【0018】

式 (I) の化合物は 1 以上のキラル中心を含み得る。式 (I) の化合物は、式 (I) の化

10

20

30

40

50

合物のすべての光学異性体および、それらのラセミ混合物を含めたそれらの混合物を含むことは理解されよう。

【0019】

別の態様では本発明は、粒子状医薬、フルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン推進剤、またはそれらの混合物、および上記した式(I)の化合物を含む医薬エアロゾル製剤を提供する。

【0020】

本発明による製剤の調製に用いられる式(I)の化合物は、医薬の量に比較して低濃度でも効果的な懸濁安定剤である。従って、用いる式(I)の化合物の量は、医薬に対して望ましくは0.05%~20%w/w、特に0.5%~10%w/w、さらになかでも0.5%~5%w/wである。

【0021】

粒子状(例えば微粉化された)医薬の粒子径は、エアロゾル製剤を投薬した時に実質的にすべての医薬が肺または鼻腔の中に吸入されるようなものでなければならず、従って100ミクロンより小さく、望ましくは20ミクロンより小さく、そして好ましくは質量平均空力学直径(mass median aerodynamic diameter: MMAD)が1~10ミクロン、例えば1~5ミクロンである。

【0022】

最終エアロゾル製剤は、製剤の全重量に対して医薬を0.005~10%w/w、好ましくは0.005~5%w/w、特に0.01~1.0%w/w含んでいるのが望ましい。

【0023】

本発明によるエアロゾル製剤で投薬され得る医薬としては、吸入療法で有用であって且つ、選択された推進剤に実質的に完全に不溶である形態で提供される薬剤が挙げられる。従って、適切な医薬は、例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルヒネなどの鎮痛薬；ジルチアゼムなどの狭心症薬；クロモグリク酸化合物(例：ナトリウム塩として)、ケトチフェンまたはネドクロミル(例：ナトリウム塩として)などの抗アレルギー薬；セファロスポリン類、ペニシリン類、ストレプトマイシン、スルホンアミド類、テトラサイクリン類およびペニシリンなどの抗感染薬；メタピリレンなどの抗ヒスタミン薬；ベクロメタゾン(例：ジプロピオン酸エステルとして)、フルチカゾン(例：プロピオン酸エステルとして)、フルニソリド、ブデソニド、ロフレボニド、フロン酸モメタゾン、シクレソニド、トリアムシノロンアセトニドまたは6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-(2-オキソテトラヒドロ-フラン-3-イル)エステルなどの抗炎症剤；ノスカピンなどの鎮咳薬；アルブテロール(例：遊離塩基または硫酸塩として)、サルメテロール(例：キシナホ酸塩として)、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール(例：臭化水素酸塩として)、ホルモテロール(例：フマル酸塩として)、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール(例：酢酸塩として)、レブロテロール(例：塩酸塩として)、リミテロール、テルブタリン(例：硫酸塩として)、イソエタリン、ツロブテロール、4-ヒドロキシ-7-[2-[2-[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル]エチル]アミノ]エチル-2(3H)-ベンゾチアゾロンなどの気管支拡張薬；アミロリドなどの利尿薬；イプラトロピウム(例：臭化物として)、チオトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウムなどの抗コリン作動薬；コルチゾン、ハイドロコルチゾンまたはブレドニゾロンなどのホルモン類；アミノフィリン、コリンテオフィリネット、リジンテオフィリネットまたはテオフィリンなどのキサンチン類；インシュリンまたはグルカゴンなどの治療用タンパク質およびペプチド、から選択され得る。適切な場合には、医薬を塩の形で(例：アルカリ金属塩またはアミニ塩あるいは酸付加塩として)、またはエステルとして(例：低級アルキルエステル)、または溶媒和物として(例：水和物)用いて、その医薬の活性および/または安定性を至適化し得

10

30

40

50

ことならびに / あるいは推進剤中への医薬の溶解度を最小化し得ることは、当業者には明らかであろう。さらに適切な場合には医薬は純粋な異性体、例えば R - アルブテロールまたは R R - ホルモテロール、の形態で使用し得ることは当業者には明らかであろう。

#### 【 0 0 2 4 】

本発明に従うエアロゾル製剤を用いて投薬するのに特に好ましい医薬としては、喘息、 C O P D ( c h r o n i c o b s t r u c t i v e p u l m o n a r y d i s e a s e : 慢性閉塞性肺疾患 ) または鼻炎のような呼吸器疾患の吸入療法による治療に使用される抗アレルギー薬、気管支拡張薬および抗炎症性ステロイドが挙げられ、例えば、クロモグリケート（例：ナトリウム塩として）、アルブテロール（例：遊離塩基または硫酸塩として）、サルメテロール（例：キシナホ酸塩として）、ホルモテロール（例：フマル酸塩として）、テルブタリン（例：硫酸塩として）、レプロテロール（例：塩酸塩として）、ベクロメタゾンエステル（例：ジプロピオネートとして）、フルチカゾンエステル（例：プロピオン酸として）がある。サルメテロール（特にキシナホ酸サルメテロール）、硫酸アルブテロール、プロピオン酸フルチカゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾンならびにこれらの生理学的に許容される塩もしくは溶媒和物が特に好ましい。

#### 【 0 0 2 5 】

本発明によるエアロゾル製剤は、望ましいなら、2つ以上の活性成分の組み合せを含み得ることは当業者には理解されるであろう。従って好適な組み合せとしては、抗炎症性ステロイド（例：ベクロメタゾンエステル）と組み合せた気管支拡張薬（例：アルブテロールまたはイソブレナリン）；抗アレルギー薬（例：クロモグリケート）と組み合せた気管支拡張薬が挙げられる。模範的な組み合せとしては：エフェドリンとテオフィリン；フェノテロールとイプラトロピウム（例えば臭化物として）；イソエタリンとフェニレフリン；アルブテロール（例えば遊離塩基としてまたは硫酸塩として）とベクロメタゾンエステル（例えばジプロピオネートとして）；ブデソニドとホルモテロール（例えばフマレートとして）で、これは特に興味を持たせる；およびサルメテロール（特にキシナホ酸サルメテロールとして）とフルチカゾンエステル（例えばプロピオネートとして）で、これも特に興味を持たせる；も挙げられる。

#### 【 0 0 2 6 】

本発明で用いる推進剤は、推進剤として有効な十分な蒸気圧を有しているフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまたはその混合物であり得る。推進剤は医薬に対して非溶媒であるのが好ましい。好適な推進剤としては、例えば、 C H<sub>2</sub> C<sub>1</sub> F、 C C<sub>1</sub> F<sub>2</sub> C H C<sub>1</sub> F、 C F<sub>3</sub> C H C<sub>1</sub> F、 C H F<sub>2</sub> C C<sub>1</sub> F<sub>2</sub>、 C H C<sub>1</sub> F C H F<sub>2</sub>、 C F<sub>3</sub> C H<sub>2</sub> C<sub>1</sub> および C C<sub>1</sub> F<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> のような C<sub>1</sub> - 4 水素含有クロロフルオロカーボン類； C H F<sub>2</sub> C H F<sub>2</sub>、 C F<sub>3</sub> C H<sub>2</sub> F、 C H F<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> および C F<sub>3</sub> C H F C F<sub>3</sub> のような C<sub>1</sub> - 4 水素含有フルオロカーボン類；および C F<sub>3</sub> C F<sub>3</sub> および C F<sub>3</sub> C F<sub>2</sub> C F<sub>3</sub> のようなペルフルオロカーボン類；が挙げられる。

#### 【 0 0 2 7 】

フルオロカーボン類もしくは水素含有クロロフルオロカーボン類の混合物を用いる場合は、それらは上記で明らかにした化合物の混合物であり得るが、好ましくは、他のフルオロカーボン類もしくは水素含有クロロフルオロカーボン類、例えば C H C<sub>1</sub> F<sub>2</sub>、 C H<sub>2</sub> F<sub>2</sub> および C F<sub>3</sub> C H<sub>3</sub> 、との二成分混合物であり得る。推進剤として特に好ましいのは C<sub>1</sub> - 4 水素含有フルオロカーボン類であり、例えば 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン ( C F<sub>3</sub> C H<sub>2</sub> F ) および 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロ - n - プロパン ( C F<sub>3</sub> C H F C F<sub>3</sub> ) またはそれらの混合物である。推進剤として単一フルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン、例えば、1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン ( H F A 1 3 4 a ) または 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロ - n - プロパン ( H F A 2 2 7 ) 、特に 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタンを用いるのが好ましい。

#### 【 0 0 2 8 】

本発明の製剤は、成層圏オゾンの分解を引き起こし得る成分を含まないのが好ましい。特

10

20

30

40

50

に製剤は、 $\text{CCl}_3\text{F}$ 、 $\text{CCl}_2\text{F}_2$  および  $\text{CF}_3\text{CCl}_3$  のようなクロロフルオロカーボン類を実質的に含まないのが望ましい。

#### 【0029】

望ましいなら、推進剤はさらに、例えば、プロパン、n-ブタン、イソブタン、ペンタンおよびイソペンタンなどの飽和炭化水素またはジアルキルエーテル（例えば、ジメチルエーテル）のような揮発性の補助剤を含み得る。普通、推進剤の 50% w/w までが、例えば 1~30% w/w が、揮発性炭化水素からなり得る。しかしながら、実質的に揮発性の補助剤を含まない製剤が好ましい。いくつかのケースでは、推進剤の誘電特性を改変するのに都合のよい、適当な量の水を含有させるのが望ましい場合があり得る。

#### 【0030】

望ましいなら、本発明による製剤中に組み入れ得る極性の補助剤としては、例えば、エタノール、イソプロパノールおよびプロピレンギリコールならびにこれらの混合物などの C<sub>2</sub>-6 脂肪族アルコールおよびポリオールが挙げられる。好ましくはエタノールを用いる。普通ほんの少量（例えば 0.05~3.0% w/w）の極性補助剤が必要とされ、5% w/w を越える量の使用は不都合なことに医薬を溶解する傾向があり得る。製剤は、1% w/w より少ない、例えば約 0.1% w/w の極性補助剤を含有しているのが好ましい。極性は、例えば、欧洲特許出願公開第 0327777 号に記載の方法により決定し得る。

#### 【0031】

しかしながら式（I）の化合物はフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン推進剤に十分可溶であるので、極性の補助剤を使用する必要はない。極性補助剤特にエタノールはすべての患者グループに対して使用するのには適していないのでこれは有利なことである。極性補助剤の使用を避ける、式（I）の化合物を含有する製剤は、好ましいものである。

#### 【0032】

一般式（I）の 1 以上の化合物に加えて、本発明による製剤は、医薬エアロゾル製剤の技術分野で通常使用される 1 以上のさらなる追加の成分を含有していてもよい。そのような追加の成分としては、限定するものではないが、味覚マスキング剤、糖類、緩衝剤、抗酸化剤、水および化学安定化剤が挙げられる。

#### 【0033】

本発明の特に好ましい実施形態では、1 以上の粒子状医薬、1 以上のフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン推進剤および 1 以上の式（I）の化合物から本質的に構成される医薬エアロゾル製剤が提供される。

#### 【0034】

本発明の別の実施形態は、中に上述のエアロゾル製剤を含んでいる計量式吸入器のような、推進剤を液体として保つのに必要とされる圧力に耐えることができる密封容器である。

#### 【0035】

「計量式吸入器」または MDI (metered dose inhaler) とは、缶、該缶を覆って堅結されたキャップおよび該キャップの中に位置する製剤計量用バルブを有してなる装置を意味する。MDI システムは適当な流路運搬装置を含む。適当な流路運搬装置は、例えば、マウスピースアクチュエーターのような、充填されたキャニスターから計量用バルブを通過して患者の鼻もしくは口に医薬が投薬され得る、バルブアクチュエーターおよび円筒状もしくは円錐状流路を有してなる。

#### 【0036】

本発明の 1 つの態様として式（I）の化合物の製造方法も提供される。

#### 【0037】

従って、

#### (a) 式（II）の化合物

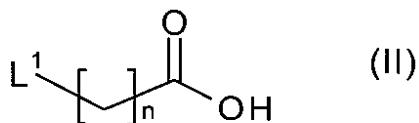
#### 【化 20】

10

20

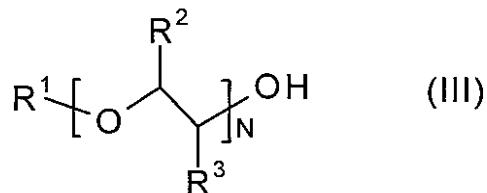
30

40



[式中、 $n$  は前に定義されておりまた  $\text{L}^1$  は脱離基である] またはその保護誘導体を、式(II)の化合物

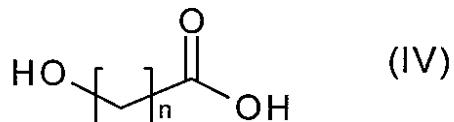
【化21】



10

[式中、 $\text{N}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前に定義されている] と反応させる段階；あるいは (b) 式(IV)の化合物

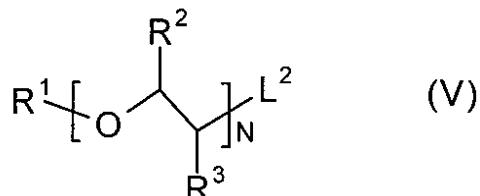
【化22】



20

[式中、 $n$  は前に定義されている] またはその保護誘導体を、式(V)の化合物

【化23】

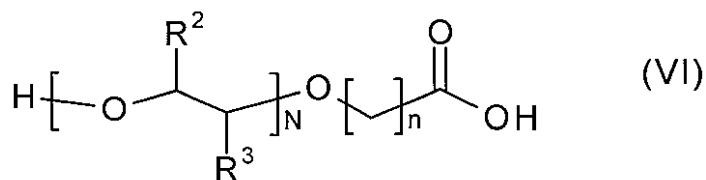


30

[式中、 $\text{N}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前に定義されておりまた  $\text{L}^2$  は脱離基である] と反応させる段階；あるいは

(c) 式(VI)の化合物

【化24】



40

[式中、 $n$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前に定義されている] またはその保護誘導体を、式(VI)の化合物

【化25】

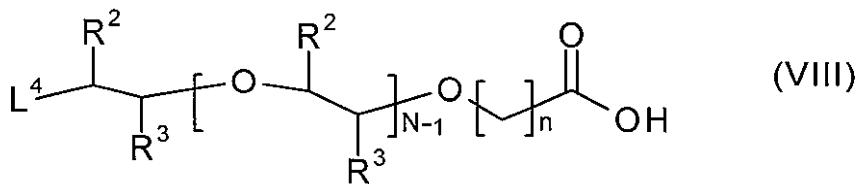


[式中、 $\text{R}^1$  は前に定義されておりまた  $\text{L}^3$  は脱離基である] と反応させる段階；あるいは

(d) 式(VII)の化合物

50

【化26】



[式中、n、N、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前に定義されておりまたL<sup>4</sup>は脱離基である]を、式(X)の化合物

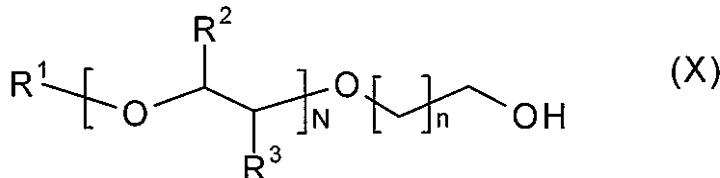
【化27】



10

[式中、R<sup>1</sup>は前に定義されている]と反応させる段階；あるいは(e)式(X)の化合物

【化28】



20

[式中、n、N、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前に定義されている]を酸化させて対応する酸またはその塩もしくは溶媒和物を得る段階；あるいは

(f)式(I)の保護化合物を脱保護する段階；

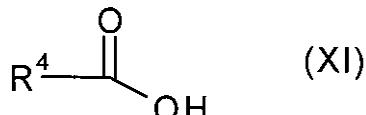
を有してなる式(I)の化合物の製造方法が提供される。

【0038】

さらなる式(I)の化合物の製造方法、即ち、

(g)上記で定義した式(VI)の化合物または、該式中のカルボン酸基が保護されたそれの誘導体を、式(XI)の酸

【化29】



30

またはその塩もしくは溶媒和物あるいはそれらの誘導体（例えば混合無水物を含めた無水物または酸塩化物）[式中、R<sup>4</sup>は-C<sub>1-9</sub>アルキルまたは、少なくとも1個のフッ素原子および3個以下の連続したペルフルオロカーボン原子を含む-C<sub>1-9</sub>フルオロアルキル部分構造である]と反応させることにより、式中のxが1である式(I)の化合物を調製する段階；あるいは

(h)上記で定義した式(VII)の化合物または、該式中のカルボン酸基が保護されたそれの保護誘導体を、式(XI)の酸またはその塩もしくは溶媒和物と反応させることにより、式中のxが1である式(I)の化合物を調製する段階；

を有してなる製造方法が提供される。

【0039】

工程段階(a)、(b)、(c)および(d)では、カルボン酸は保護されている（例えば、C<sub>1-4</sub>アルキルエステルまたはベンジルエステル）のが好ましい。上記方法は通常、例えばカリウムt-ブトキシドなどのt-ブトキシドまたはリチウムジイソプロピルアミンのような非求核強塩基の存在下、例えばトルエンまたはジメチルホルムアミド(DMF)などの不活性溶媒中、0~1の還流下の温度で行なわれる。好ましくは上記塩基としてはカリウムt-ブトキシドを用い、また上記溶媒としてはトルエンを用い、好ましくは

40

50

還流下で行う。好適な脱離基  $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  および  $L^4$  としてはハロゲン、特に臭素が挙げられる。

#### 【0040】

一級アルコールを対応するカルボン酸に酸化させる工程段階 (e) 法において、強酸化性試薬を用いることは当業者にはよく知られている。好適な試薬としては：クロム酸、過マンガン酸塩（例えば過マンガン酸カリウム）、および硝酸、が挙げられる。工程段階 (e) で用いるのは過マンガニ酸塩、特に過マンガニ酸カリウムが好ましい。

#### 【0041】

工程段階 (f) において、保護基（例えばカルボン酸に対する）の例およびその除去方法は、“Protecting Groups in Organic Synthesis” by Theodora Green and Peter G. M. Wuts (John Wiley and Sons Inc 1999) に記載されている。<sup>10</sup> 好適なカルボン酸保護基としては、限定するものではないが、カルボン酸エステル（例えばエチルエステル）、アリールエステル（例：ベンジルエステル）が挙げられる。

#### 【0042】

保護基は、酸または塩基触媒加水分解反応によりあるいは、例えば水素化による還元反応により除去することができる。カルボン酸がベンジルエステルとして保護されている場合は、その保護基は例えば水素化により除去し得る。カルボン酸が  $C_{1\sim4}$  アルキルエステルとして保護されている場合は、該保護基は例えば塩基加水分解により除去し得る。

#### 【0043】

酸をエステル化する方法は当業者には周知である。工程段階 (g) は、不活性溶媒中、通常の温度下、酸性条件下で行なわれる。式 (VI) の化合物中のカルボン酸部分構造は、例えば工程段階 (f) に関して上で記載した基で保護するのが好ましい。例えば硫酸マグネシウムあるいはモレキュラーシーブなどの水捕集剤を存在させることで、反応を促進させて効率をよくし得る。<sup>20</sup>

#### 【0044】

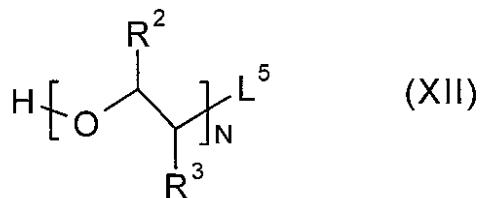
工程段階 (h) は、不活性溶媒中、通常の温度下、立体障害または非求核塩基（例えば、トリエチルアミンまたはヒュニグ塩基 [Hunig's base]）の存在下で行い得る。式 (VIII) の化合物中のカルボン酸部分構造は保護されているのが好ましい。

#### 【0045】

式 (VI) の化合物は、下記方法：

(i) 上記で定義した式 (IV) の化合物、またはその保護誘導体を、式 (XII) の化合物

#### 【化30】

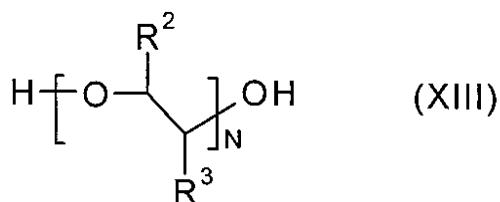


30

40

[式中、N、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は上記で定義したとおりでありまた L<sup>5</sup> は脱離基（例えば上に記載されたもの）である] またはそれの保護誘導体と反応させる段階；あるいは (ii) 上記で定義した式 (II) の化合物、またはそれの保護誘導体を、式 (XIII) の化合物

#### 【化31】



[式中、N、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記で定義したとおりである]または、式中の非反応性ヒドロキシルが保護されているその誘導体と反応させる段階；  
を有してなる方法により調製され得る。

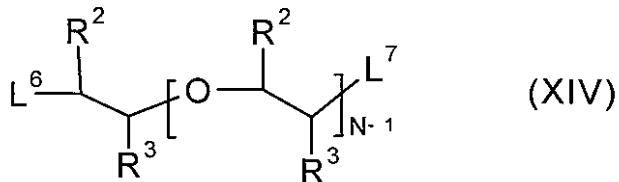
10

## 【0046】

式(VII)の化合物は、下記方法：

(i) 上記で定義した式(IV)の化合物、またはその保護誘導体を、式(XIV)の化合物

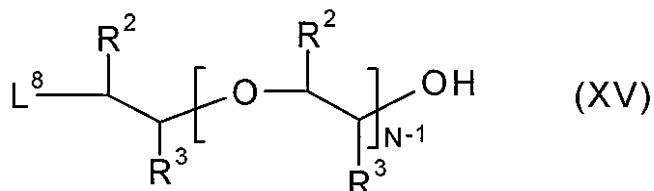
## 【化32】



20

[式中、N、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記で定義したとおりであり、L<sup>6</sup>は潜在性脱離基でありまたL<sup>7</sup>は脱離基である]と反応させる段階；あるいは  
(ii) 上記で定義した式(II)の化合物、またはその保護誘導体と、式(XV)の化合物

## 【化33】



30

[式中、N、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記で定義したとおりでありまたL<sup>8</sup>は潜在性脱離基である]と反応させる段階；  
を有してなる方法により調製され得る。

## 【0047】

L<sup>6</sup>またL<sup>8</sup>は、例えば保護されたヒドロキシル基でもあり得る潜在性脱離基であり、これらは、例えば四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンまたは五塩化リンなどのハロゲン化剤による処理により、あるいはメタンスルホニルクロリドまたはパラトルエンスルホニルクロリドによる処理により、正常脱離基に選択的に脱保護および変換され、式(VII)の化合物を得ることができる。

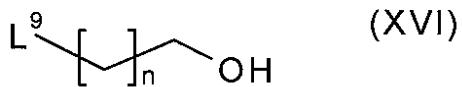
40

## 【0048】

式(X)の化合物は、下記方法：

(i) 式(XVI)の化合物

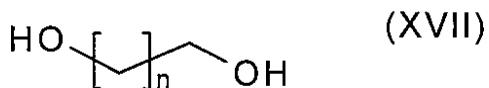
## 【化34】



[式中、nは前に定義されておりまたL<sup>9</sup>は脱離基（例えば上に記載されたもの）である]または式中のヒドロキシルが保護されている誘導体を、上記で定義した式（III）の化合物と反応させる段階；あるいは

(i i) 式(XVII)の化合物

【化35】



[式中、nは前に定義されている]または、式中の非反応性ヒドロキシルが保護されているそれらの誘導体を、上記で定義した式（V）の化合物と反応させる段階；を有してなる方法により調製され得る。

【0049】

式(VI)、(VII)および(X)の化合物の調製における段階(i)および(ii)は、上記の工程段階(a)、(b)、(c)および(d)に対して上記で記載した条件に類似の条件下で行い得る。

【0050】

式(XI)の化合物は、式(XVII)の化合物

【化36】



[式中、R<sup>4</sup>は上記で定義したとおりである]を酸化させることにより調製され得る。

【0051】

好適な条件としては、工程段階(e)に対して上記で記載したものが挙げられる。

【0052】

式(VII)、(IX)、(XI)、(XVI)、(XVII)および(XVIII)の化合物は公知であるか、公知の方法で調製され得る。

【0053】

式(II)、(III)、(IV)、(V)、(XI)、(XII)、(XIV)および(XV)の化合物は、上記した方法と類似の方法または公知の方法により調製され得る。

【0054】

オキシラン（例えばエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドなど）を用いることで、特にエーテルモノマー単位が水素およびメチルから独立して選択される置換基R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>を有する場合、多数のエーテルモノマー単位をビルドアップし得ることは当業者には明らかである。

【0055】

式(II)、(V)、(VI)、(VII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIV)および(XV)のある種の化合物は新規であり、本発明の1態様を形成する。

【0056】

加えて1以上の式(I)の化合物を含む製剤の製造方法が本発明の1態様を形成する。

【0057】

本発明の製剤は、医薬および式(I)の化合物を、適当な容器内にある選択された推進剤中に、例えば超音波あるいは高剪断ミキサーにより分散させることにより調製され得る。

10

20

30

40

50

この方法は、制御された湿度条件下で行うのが望ましい。

【0058】

本発明によるエアロゾル製剤の化学的および物理的安定性ならびに医薬的許容性は当業者に周知の方法により測定され得る。従って、例えば、その成分の化学的安定性は、例えば製品の長期保存の後、HPLC アッセイにより測定され得る。物理的な安定性のデータは他の通常の分析方法により、例えば、リークテストにより、バルブ投薬検定（1回の起動当たりの平均ショット重量）により、投薬再現性検定（1回の起動当たりの活性成分）によりならびにスプレー分布分析により、得ることができる。

【0059】

本発明によるエアロゾル製剤の懸濁安定性は一般的な方法、例えば、バックライト散乱機器を用いた凝集径分布測定によりあるいはカスケードインパクターまたは「ツインインピンジャー」分析工程による粒子径分布測定、により測定し得る。本明細書で用いられる「ツインインピンジャー」アッセイという引用は、British Pharmacopaeia 1988、pp. A204 - 207、Appendix XVII C に定義されているように「装置 A を用いた加圧吸入における発射用量のデポ（deposition）の測定」を意味する。そのような方法はエアロゾル製剤の「吸入可能な分率」の計算を可能とする。「吸入可能な分率」を計算するのに用いられる1つの方法が、上記のツインインピンジャー法を用いての、1回の起動当たりの投薬された活性成分の全量に対するパーセントで表わされる、1回の起動当たりの下部インピンジメントチャンバー中に回収される活性成分の量である「微細粒子分率」を参照することによるものである。

【0060】

M D I キャニスターは一般に、計量用バルブで閉じられている、用いる推進剤の蒸気圧に耐えることができる容器からなり、例えばプラスティックまたはプラスティックコートガラスビンあるいは、好ましくは、例えば、陽極酸化処理、ラッカーコートおよび／またはプラスティックコート（例えば、参考により本明細書に組み込まれるWO96/32099に記載のもので、内部表面の一部または全部が、1以上の非フルオロカーボンポリマーとの組み合せでもよい1以上のフルオロカーボンポリマーでコートされる）されていてもよいアルミニウムまたはそれの合金などの金属缶である。キャップは、缶の上に超音波溶接、ネジ込み式嵌合あるいは圧接により堅結され得る。本明細書で教示のM D I は、当技術分野の方法（例えば、Byron、上記およびWO96/32099を参考されたい）により製造され得る。キャニスターは、薬剤計量用バルブがキャップの中に配置されていて且つ該キャップが所定の位置に圧接されるキャップアセンブリーで嵌合されているのが好ましい。

【0061】

計量用バルブは、起動毎に定量の計量された製剤を投薬するようにまた、バルブを通しての推進剤の漏れを防ぐためにガスケットを組み込むように設計される。このガスケットは適当なエラストマー性材料からなり得、例えば、低密度ポリエチレン、クロロブチル、ブラックおよびホワイトブタジエン・アクリロニトリルゴム、ブチルゴムならびにネオプレンなどである。好適なバルブはエアロゾル産業でよく知られている製造業者から市販されており、例えば、仏のValois社（例えばDF10、DF30、DF60）、UKのBespak plc社（例えばBK300、BK357）およびUKの3M-Neotechnic Ltd（例えばSpraymiser [商標]）がある。

【0062】

本発明のもう1つの態様は、本発明の製剤をM D I の中に充填する方法である。

【0063】

医薬エアロゾル製造分野における当業者に周知の従来の大量製造方法および機械装置を用いることで充填キャニスターの工業生産用大規模バッチを製造し得る。従って、例えば、1つの大量製造方法では計量用バルブがアルミニウム缶上に圧接されて空のキャニスターが形成される。粒子状医薬が仕込用の槽に加えられそして液化された推進剤が、本界面活性剤を含んでいる液化推進剤と一緒にこの仕込用の槽を通って製造用の槽の中に加圧送入

10

20

30

40

50

される。この薬剤懸濁液は混合され、その後充填装置に再循環が行われ、そうして初めてこの薬剤懸濁液のアリコートが計量バルブを通じてキャニスターの中に充填される。

#### 【0064】

別の方法では、液化製剤のアリコートがオープンキャニスターに、製剤が蒸発しない十分低温の条件下で加えられ、そしてその次に計量用バルブが該キャニスター上に圧接される。

#### 【0065】

典型的には、医薬用に調製されたバッチにおいては、各充填済みのキャニスターは検査秤量され、バッチナンバーが付番され、そして保管のためにトレー中にパックされてその後放出テストが行われる。

10

#### 【0066】

各充填済みのキャニスターは適当な導通装置の中に按配よく組み込まれ、本医薬を患者の肺または鼻腔の中に投与するための計量式医薬吸入システムを形成すべく使用される。計量式医薬吸入器は、起動または「パフ（puff）」毎に医薬の一定の単位用量、例えば1パフ当たり医薬10～5000マイクログラムの範囲内で投薬するよう設計される。

#### 【0067】

医薬の投与は、軽症、中度、重症の急性または慢性症状の治療用あるいは予防治療に指示され得る。投与される正確な薬量は患者の年齢および健康状態、用いる特定の粒子状医薬および投薬の頻度に依存し、最終的には担当医師の裁量によるものであることは理解されよう。医薬の組み合わせを用いる場合は、その組み合わせの各成分の薬量は一般に各成分が単独で使用される場合に対して用いられる薬量となる。典型的には、投薬は1回以上、例えば1日当たり1～8回で、各回例えば1、2、3または4パフを与える。

20

#### 【0068】

好適な1日当たりの投与量は、疾患の程度に応じて、例えばサルメテロール50～200マイクログラム、アルブテロール100～1000マイクログラム、プロピオニ酸フルチカゾン50～2000マイクログラム、あるいはニプロピオニ酸ベクロメタゾン100～2000マイクログラムであり得る。

#### 【0069】

従って、例えば、1回のバルブ起動は、サルメテロール25マイクログラム、アルブテロール100マイクログラム、プロピオニ酸フルチカゾン25、50、125または250マイクログラム、あるいはニプロピオニ酸ベクロメタゾン50、100、200または250マイクログラムを投与し得る。サルメテロール（例えばキシナホ酸塩として）とプロピオニ酸フルチカゾンの組み合わせであるSereotide（商標）の用量は、対応する個々の成分医薬に対して与えられる用量に通常なる。典型的には計量式吸入器に使用される各充填済みのキャニスターは60、100、120、160または240回分の医薬計量用量またはパフを含んでいる。

30

#### 【0070】

他の医薬の適切な投与計画は当業者には知られているあるいは容易に入手可能である。

#### 【0071】

特に医薬製剤の調製における上記した式(I)の化合物の使用；例えば、呼吸器疾患の治療または予防のための、吸入療法における上記した製剤の使用；ならびに呼吸器疾患の治療または予防における計量式吸入器システムの使用；はすべて本発明の補助的な態様である。

40

#### 【0072】

本発明のなお1つの態様は、例えば、喘息などの呼吸器疾患を治療する方法であり、それは、本明細書で記載した製剤の有効量を吸入により投与する段階を有してなる。

#### 【0073】

#### 【実施例】

以下の非限定的実施例は本発明を説明するのに役立つものである。

#### 【0074】

50

マススペクトルは、サーモスペクトラムモードを用いた H P 5 9 8 9 A E n g i n e Mass Spectrometer で記録した。

【 0 0 7 5 】

T L C に用いた溶媒システムは、ジクロロメタン中の 1 0 % メタノール / 1 % アンモニアであった。

【 0 0 7 6 】

仕上げ工程において有機溶液が脱水乾燥される場合は、特に断らない限り、硫酸マグネシウムを使用した。

【 0 0 7 7 】

L C M S は S u p e l c o s i l L C A B Z + P L U S カラム ( 3 . 3 c m × 4 . 6 m 10 m I D ) で行い、溶出は水中 0 . 1 % H C O 2 H および 0 . 0 1 M 酢酸アンモニウム ( 溶媒 A ) 、ならびにアセトニトリル中 0 . 0 5 % H C O 2 H および 5 % 水 ( 溶媒 B ) で行い、溶出勾配は : 0 ~ 0 . 7 min 0 % B 、 0 . 7 ~ 4 . 2 min 0 ~ 1 0 0 % B 、 4 . 2 ~ 5 . 3 min 1 0 0 % B 、 5 . 3 ~ 5 . 5 min 1 0 0 ~ 0 % B で、流量は 3 mL / min であった。

【 0 0 7 8 】

G C は、メチルシリコーンカラム 2 5 m × 0 . 2 5 mm × 0 . 2 5 μm H P 1 または同等のもので行った。キャリヤーガスはヘリウムで、流量は 1 mL / min で行った。注入容量は 1 μL 、注入温度は 2 5 0 、分割注入比は 5 0 : 1 であった。セプタムバージは 2 mL / min であった。オーブン温度プログラムは : 開始温度 1 5 0 、勾配 1 0 / 20 min 、最終 3 0 0 で、 3 0 0 に 3 0 min 保持した。水素炎イオン化検出器は温度 3 0 0 、窒素マークアップガス 3 0 mL / min であった。

【 0 0 7 9 】

実施例 1

2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - 酸

( a ) 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - 酸エチル

搅拌下にあるトルエン ( 1 0 0 mL ) 中トリエチル グリコール モノメチルエーテル ( 3 g ) 溶液にカリウム t - プトキシド ( 2 . 8 8 g ) を加え、この反応物を 2 0 で 3 0 分搅拌した。プロモ酢酸エチル ( 4 . 0 5 g ) を加え、反応物を還流下で 1 9 時間加熱した。反応物を 2 0 に冷却し、溶媒を減圧により除去した。残留物を、水 ( 2 0 0 mL ) およびジクロロメタン ( 2 0 0 mL ) の間で分配した。有機層を脱水し、溶媒を減圧により除去した。シリカゲル ( B i o t a g e ) 担持のクロマトグラフィでシクロヘキサン中 5 0 % 酢酸エチルで溶出する精製により、標題化合物を透明な油状物 ( 1 . 5 g ) として得た。マススペクトル 2 6 8 m / z [ M N H 4 + ] 。

【 0 0 8 0 】

( b ) 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサトリデカン - 1 3 - 酸

段階 ( a ) の生成物 ( 1 . 5 g ) を水酸化ナトリウム溶液 ( 0 . 1 M 、 3 0 mL ) 中で 5 時間搅拌した。反応混合物の pH を、塩酸 ( 2 M ) を加えることにより pH 2 に調整し、そのあとブライン ( 3 0 0 mL ) で希釈した。このものをジクロロメタン ( 2 × 3 0 0 mL ) で抽出を行い、合わせた有機層を脱水し、溶媒を減圧により除去した。シリカゲル ( B i o t a g e ) 担持のクロマトグラフィでジクロロメタン中 1 0 % メタノールで溶出する精製により、標題化合物を透明な油状物 ( 9 0 0 mg ) として得た。マススペクトル 2 4 0 m / z [ M N H 4 + ] R f 0 . 1 5 。

【 0 0 8 1 】

上記実施例 1 に記載した方法に類似の方法で調製され得る他の化合物は次の通り。

【 0 0 8 2 】

実施例 2

2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 , 2 0 - ヘプタオキサドコサン - 2 2 - 酸

透明油状物。マススペクトル 3 7 2 m / z [ M N H 4 + ] R f 0 . 2 8 。

【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

実施例 32 , 5 , 8 , 1 1 - テトラオキサヘキサデカン - 1 6 - 酸透明油状物。マススペクトル 282 m/z [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>] R<sub>f</sub> 0.35。

【0084】

実施例 42 , 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 , 2 0 - ヘプタオキサペンタコサン - 2 5 - 酸透明油状物。マススペクトル 414 m/z [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>] R<sub>f</sub> 0.25。

【0085】

実施例 52 3 , 2 3 , 2 3 - トリフルオロ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ヘプタオキサトリコサン - 1 - 酸 10(a) 1 - フェニル - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ヘキサオキサノナデカン - 1 9 - オール

搅拌下にあるテトラヒドロフラン(100mL)中水素化ナトリウム(ミネラルオイル中50%分散体、2.55g)の懸濁液にヘキサエチレングリコール(25g)を加えた。反応混合物を5~15で10分搅拌し、次に臭化ベンジル(16.66g)を加えた。この懸濁液を20で72時間静置させ、その後反応混合物を水(250mL)で希釈し、次いでシクロヘキサン(250+125mL)で抽出を行った。塩化ナトリウム水溶液(15%w/w、300mL)を水性相に加え、得られた溶液を酢酸エチル(3×250mL)で抽出を行った。合わせた酢酸エチル抽出液を減圧により濃縮して標題化合物をオレンジ色の油状物(18.68g)として得た。LC保持時間は2.50分。マススペクトル m/z 390 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。 20

【0086】

(b) 4 - メチルベンゼンスルホン酸 1 9 - フェニル - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘキサオキサノナデク - 1 - イル

搅拌下にあるジクロロメタン(20mL)中の段階(a)の生成物(1g)に、p-トルエンスルホニルクロリド(0.66g)およびトリエチルアミン(0.5mL)を加え、反応物を20で24時間搅拌した。この反応混合物をジクロロメタン(100mL)で希釈し、次に水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、脱水しそして溶媒を減圧により除去した。シリカゲル(Biotage)担持のカラムクロマトグラフィでシクロヘキサン中10%酢酸エチルで溶出する精製により、標題化合物(1g)を得た。LC保持時間3.37分。マススペクトル m/z 544 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。 30

【0087】

(c) 2 2 , 2 2 , 2 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 , 2 0 - ヘプタオキサドコサン

搅拌下にあるテトラヒドロフラン(10mL)中トリフルオロエタノール(0.1g)および水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%分散体、0.05g)の溶液に段階(b)の生成物(0.5g)を加え、反応物を24時間20で搅拌した。反応をメタノール(5mL)を加えることによりケンチし、溶媒を減圧により除去した。残留物を酢酸エチル(50mL)および水(50mL)の間で分配した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、脱水し、そして溶媒を減圧により除去した。シリカゲル(Biotage)担持のカラムクロマトグラフィでシクロヘキサン中50%酢酸エチルで溶出する精製により、標題化合物(0.27g)を得た。LC保持時間3.17分。 40

【0088】

マススペクトル m/z 472 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。

【0089】

(d) 2 0 , 2 0 , 2 0 - トリフルオロ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘキサオキサイコサン - 1 - オール

搅拌下にある酢酸：エタノール(1:1、150mL)中段階(c)の生成物(16g)およびカーボンに担持された10%パラジウム(1g)の溶液を水素の雰囲気下に20 50

で24時間置いた。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、溶媒を減圧により除去して標題化合物(11g)を得た。マススペクトル  $m/z$  382 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。

#### 【0090】

(e) 23, 23, 23 - トリフルオロ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 - ヘプタオキサトリコサン - 1 - 酸エチル

攪拌下にあるトルエン(30mL)中段階(d)の生成物(1.5g)の溶液にカリウムt-ブトキシド(0.69g)を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。ブロモ酢酸エチル(1.38g)を加え、反応物を130で48時間攪拌した。溶媒を減圧により除去し、残留物をジクロロメタン(500mL)に溶解し、水で洗浄( $2 \times 400$  mL)した。有機層をブライン(300mL)で洗浄し、脱水し、そして溶媒を減圧により除去した。残留物をシリカゲル(Biotage)担持のカラムクロマトグラフィでシクロヘキサン中65-75%酢酸エチルで溶出することにより精製して、標題化合物を褐色油状物(0.40g)として得た。LC保持時間2.77分。マススペクトル  $m/z$  468 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。

#### 【0091】

(f) 23, 23, 23 - トリフルオロ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 - ヘプタオキサトリコサン - 1 - 酸

段階(e)の生成物(400mg)を水酸化ナトリウム水溶液(0.1M、10mL)中に溶解させ、反応物を20で16時間攪拌した。反応混合物を、塩酸(2M)を加えることによりpH2に酸性化し、そのあとこれをブライン(200mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出( $2 \times 200$  mL)を行った。合わせた有機層を脱水し、そして溶媒を減圧により除去して標題化合物を無色の油状物(330mg)として得た。LC保持時間2.41分。マススペクトル  $m/z$  440 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。

#### 【0092】

##### 実施例6

{[2 - ({2 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)オキシ]エチル}オキシ)エチル]オキシ}酢酸

実施例5に類似の方法により本化合物を得た。透明油状部。LC保持時間2.15分。

マススペクトル  $m/z$  245 [M<sup>+</sup>]。

#### 【0093】

##### 実施例7

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 - デカオキサヘントリアコンタン - 31 - 酸

(a) 4 - メチルベンゼンスルホン酸2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ]エチル

テトラヒドロフラン(550mL)中トリエチレングリコールモノメチルエーテル(300g)の溶液を、攪拌下にある0~5の水酸化ナトリウム水溶液(2M、1.28L)に150分に亘って滴下で加えた。テトラヒドロフラン(600mL)中のp-トルエンスルホニルクロリド(383g)溶液を次に、温度を0~9に維持しながら150分に亘ってこの反応混合物に加えた。反応混合物を0~5でさらに2時間攪拌し、そのあと20にまで暖め、そして16時間攪拌した。さらなる水酸化ナトリウム水溶液(2M、90mL)をこのあとこの反応混合物にゆっくりと加え、そして攪拌をさらに1時間続けた。水(1L)をこの反応混合物に加え、そしてそれを次にトルエンで抽出( $2 \times 1.8$  L)を行った。合わせた有機抽出物を水で洗浄( $3 \times 1.8$  L)しそのあと減圧により濃縮して標題化合物を無色の油状物(448g)として得た。GC保持時間11.2分。

#### 【0094】

(b) 1 - フェニル - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサンノナデカン - 19 - オール

攪拌下にあるヘキサエチレングリコール(10g)、臭化ベンジル(4.53mL)およ

10

20

30

40

50

びジイソプロピルエーテル (25 mL) の混合物にテトラヒドロフラン (10 mL) を加えた。この混合物を 15 ~ 20 に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液 (10.8 M、4.92 mL) を添加中の温度を 15 ~ 20 に維持しながらゆっくりと添加した。得られた混合物を 20 にまで暖め、さらに 17 時間攪拌した。次に水 (50 mL) をこの混合物に加え、そしてそのあとそれをジイソプロピルエーテル (25 mL) で洗浄した。塩化ナトリウム (10 g) を水性相に加え、これを酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出を行った。合わせた酢酸エチル抽出物を脱水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、そして減圧により濃縮して 標題化合物 を流動性のある油状物 (6.29 g) として得た。GC 保持時間 14.2 分。

## 【0095】

(c) 1 - フェニル - 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29 - デカオキサトリアコンタン 10

攪拌下にある - 20 のテトラヒドロフラン (500 mL) 中段階 (b) の生成物 (25 g) に、温度を - 20 に維持しながら、1 時間かけてテトラヒドロフラン中カリウム t - ブトキシドの溶液 (1.61 M、50 mL) を加えた。この反応混合物をさらに 15 分攪拌し、そのあとテトラヒドロフラン (100 mL) 中段階 (a) の生成物 (29.7 g) の溶液を、温度を約 - 20 に維持しながら 90 分かけて加えた。さらに 3 時間 - 20 で攪拌した後、その混合物を 20 にまで暖め、そして 16 時間攪拌した。その後水 (125 mL) を 140 mL 加え、そして得られた混合物を減圧により 140 mL にまで濃縮した。塩化ナトリウム (12.5 g) を攪拌下にある濃縮物に加え、そしてそれを次にジイソプロピルエーテルで洗浄 (4 × 125 mL) した。水性相を水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 125 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧により濃縮して、標題化合物 を橙褐色の油状物 (27.93 g) として得た。GC 保持時間 21.8 分。

## 【0096】

(d) 2,5,8,11,14,17,20,23,26 - ノナオキサオクタコサン - 28 - オール

酢酸エチル (68 mL) 中段階 (c) の生成物 (13.56 g) の溶液を、水素雰囲気下でカーボンに担持された 5 % パラジウム (1.36 g、湿潤ペースト) と一緒に 3 時間攪拌した。その後触媒を濾過により除去し、濾過液を減圧により濃縮して 標題化合物 を黄白色の油状物 (10.93 g) として得た。GC 保持時間 15.2 分。

## 【0097】

(e) 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29 - デカオキサヘントリアコンタン - 31 - 酸

攪拌下にある 0 の脱水テトラヒドロフラン (500 mL) 中段階 (d) の生成物 (20 g) の溶液に、水素化ナトリウム (ミネラルオイル中 60 % 分散体、2.43 g) を少しづつ加えた。この反応物を 0 で 30 分攪拌し、次にプロモ酢酸エチル (8.19 g) を滴下で加え、そして反応物を 20 にまで暖め、さらに 3 時間攪拌した。次にエタノール (100 mL) を加え、攪拌を 20 で 30 分続けた。次に水酸化ナトリウム溶液 (2 M、100 mL) を加え、得られた混合物を 20 で 2 時間攪拌した。次に反応混合物をジクロロメタン (700 mL) および水 (700 mL) の間で分配した。水層を塩酸 (2 M) を加えることで pH 1 に酸性化し、そのあとジクロロメタン (3 × 500 mL) で抽出を行った。合わせた有機層を脱水し、溶媒を減圧により除去した。シリカゲル (Biotaage) 搾持のクロマトグラフィでジクロロメタン中 10 % メタノール / 1 % アンモニア (比重 0.880) で溶出することにより精製して、標題化合物 を黄白色の油状物 (15 g) として得た。LC 保持時間 2.18 分。マススペクトル m/z 485 [M<sup>-</sup>]。

## 【0098】

## 実施例 8

25,25,26,26,26 - ペンタフルオロ - 3,6,9,12,15,18,21 - ヘプタオキサヘキサコサン - 1 - 酸

10

20

30

40

50

実施例 5 と類似の方法により調製。黄白色油状物。LC 保持時間 2.92 分。マススペクトル  $m/z$  518 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。

【0099】

実施例 9

{2-[2-[4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)オキシ]エトキシ}エトキシ酢酸

実施例 5 と類似の方法により調製。黄白色油状物。LC 保持時間 2.85 分。マススペクトル  $m/z$  323 [M<sup>-</sup>]。

【0100】

実施例 10 10  
{2-[2-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸

実施例 5 と類似の方法により調製。黄白色油状物。LC 保持時間 2.64 分。マススペクトル  $m/z$  295 [M<sup>-</sup>]。

【0101】

実施例 11  
23,23,24,24,24-ペンタフルオロ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサテトラコサン-1-酸

実施例 5 と類似の方法により調製。黄白色油状物。LC 保持時間 2.77 分。マススペクトル  $m/z$  471 [M<sup>-</sup>]。

【0102】

実施例 12  
32,32,32-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-デカオキサドトリアコンタン-1-酸

a) 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-{2-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]エトキシ}エチル

テトラヒドロフラン(5 mL)中 2-{2-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]エトキシ}エタノール(2.5 g)の溶液を、予め 0 に冷却されている 2 M 水酸化ナトリウム溶液(7.3 mL)に 10 分かけて滴下で加えた。テトラヒドロフラン(5 mL)中 p-トルエンスルホニルクロリド(2.1 g)の溶液を 90 分かけてこの混合物に滴下で加え、その後反応混合物を 20 度で 20 時間攪拌した。この反応混合物を水(30 mL)で希釈し、トルエン(2 × 20 mL)で洗浄した。合わせた有機層を水(20 mL)で洗浄し、減圧により濃縮した。シリカゲル(Biotage)担持のクロマトグラフィでジクロロメタン中 1.5% メタノールで溶出することにより精製して、標題化合物(2.7 g)を得た。LC 保持時間 3.44 分。

【0103】

b) 31,31,31-トリフルオロ-1-フェニル-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-デカオキサヘントリアコンタン

20,20,20-トリフルオロ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサイコサン-1-オール(上記実施例 5(d)で合成したもの)(1.15 g)および水素化ナトリウム(ミネラルオイル中 60% 分散体、190 mg)をテトラヒドロフラン(20 mL)中に懸濁し、30 分攪拌した。段階(a)の生成物(1.25 g)を加え、反応物をさらに 15 時間攪拌した。さらなる量の水素化ナトリウム(60 mg)および段階(a)の生成物(625 mg)の両方を加え、反応物をさらに 4 時間攪拌した。メタノール(2 mL)を加え、反応物を 30 分攪拌し、その後減圧により濃縮した。残留物をジクロロメタン(200 mL)および水(200 mL)の間で分配した。有機層を集め、減圧により濃縮した。シリカゲル(Biotage)担持のクロマトグラフィでジクロロメタン中、トシレート誘導体を除去するためにシクロヘキサン:酢酸エチル 2:1 で、そしてその後 2.5% メタノールで溶出することにより精製して、標題化合物(0.97 g)を得た。LC 保持時間 3.13 分。

10

20

30

40

50

## 【0104】

c) 29, 29, 29 - トリフルオロ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27 - ノナオキサノナコサン - 1 - オール

攪拌下にある酢酸：エタノール（1：9、20 mL）中段階（b）の生成物（0.97 g）およびカーボン担持の10% パラジウム（100 mg）の溶液を20 の水素の雰囲気下に2時間置いた。反応混合物をセライトのパッドを通過させて濾過し、溶媒を減圧により除去し、標題化合物（780 mg）を得た。LC保持時間2.45分。

## 【0105】

d) 32, 32, 32 - トリフルオロ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 - デカオキサドトリアコンタン - 1 - 酸

攪拌下にあるテトラヒドロフラン（15 mL）中段階（c）の生成物（750 mg）の溶液に水素化ナトリウム（ミネラルオイル中60% 分散体、91 mg）を加えた。反応物を20 で30分攪拌し、そのあとブロモ酢酸エチル（335 μl）を加え、反応物をさらに15時間攪拌した。次にエタノール（1 mL）を加え、攪拌を5分続けた。水酸化ナトリウム溶液（2M、10 mL）を加え、得られた混合物を20 で30分攪拌した。次に反応混合物をジクロロメタン（40 mL）および水（40 mL）の間で分配した。水層を、塩酸（2M）を加えることによりpH 1に酸性化し、ジクロロメタン（2 × 40 mL）で抽出を行った。合わせた有機層を脱水し、溶媒を減圧により除去し、標題化合物を黄色油状物（612 mg）として得た。LC保持時間2.55分。マススペクトル m/z 553 [M<sup>+</sup>]。

10

20

## 【0106】

実験データ

1回の起動当たりの薬量が25 μgで、適切な界面活性剤である式（I）の化合物が10% w / w（薬剤に対して）である、HFA 134a中のキシナホ酸サルメテロールを、キシナホ酸サルメテロール（8.7 mg）、HFA 134a（18 g）および前記適切な化合物（0.87 mg）を使ってクリンプガラスボトル中に調製した。コントロール（対照）は、界面活性剤を加えないことで調製した。

## 【0107】

表1は、上記したようにして調製されたサンプル製剤に対してGalai CIS-10 粒子径アナライザーを用いた画像分析により測定された平均粒子径データである。この測定では、粒子径は、対象物の面積に等しい面積の円の相当直径として表わされている。平均は、4つの測定の平均である。粒子径測定は、懸濁液を加圧セルに移し、そして剪断下にあるサンプルを顕微鏡対物レンズを介してビデオ撮像することで行った。

30

## 【0108】

相当直径は、対象物の面積に等しい面積の円の直径と定義される。

## 【0109】

## 【数1】

$$\text{相当直径} = \sqrt{\frac{\text{Area}}{\pi}}$$

40

## 【0110】

平均相当直径は、数、長さまたは体積で加重平均することができる。

## 【0111】

例えば、相当直径がx、yおよびzである3つの粒子に対しては：

## 【数2】

$$\text{数加重平均径} = \left( \frac{1}{3} \right) x + \left( \frac{1}{3} \right) y + \left( \frac{1}{3} \right) z$$

$$\text{長さ加重平均径} = \left( \frac{x}{x+y+z} \right) x + \left( \frac{y}{x+y+z} \right) y + \left( \frac{z}{x+y+z} \right) z$$

## 【0112】

このデータは、本発明による式(I)の化合物が懸濁物安定化特性を有しており、それにより薬剤粒子の凝集を抑えていることを示している。これは、式(I)の化合物が製剤中に組み込まれた場合平均粒子径(「平均長さ」)が顕著に低下していることから分かる。  
さらに粒子径の範囲の広がりが幾つかのケース(特に実施例5と7)では小さくなっている。

10

20

30

## 【0113】

表1：粒子径データ

実施例番号	平均長さ $\mu\text{m}$	標準偏差	比標準偏差
コントロール	38.8	3.0	7.8
2	27.1	2.9	10.7
6	23.7	2.3	9.5
5	23.8	1.2	4.9
7	28.6	1.2	4.1

## 【0114】

表2は、Anderson Cascade Impactor スタックを用いて得られた、噴射全用量、噴射装置出薬剤量および微細粒子質量分率(FPM段階3～5の合計)に関するデータである。データは、装置の使用の開始時に得られたものである。1回の起動当りの薬量が25  $\mu\text{g}$ で、適切な界面活性剤である式(I)の化合物が10% w/w(薬剤に対して)である、HFA 134a中のキシナホ酸サルメテロールを、標準的なアルミニウム製キャニスター中に調製した。コントロール1は、実施例2、5、6および7のものを含むサンプルと同じ時に調製したが、コントロール2はこれとは別に調製した。このようなスタックを用いるエアロゾル製剤の分析は当業者には周知のことである。結果は2つの測定の平均として表わされている。

30

## 【0115】

表は、噴射全薬剤量および噴射装置出全量が式(I)の化合物を含有しているサンプルでは増加することを示している。これらのサンプルはまた、大体の場合FPM分率の絶対値が増加することも示している。このことは、投薬量のより高い割合が、治療標的、即ち肺の中に到達するのに利用可能であることを示しており、これは望ましいことである。さらに、有利なことには、式(I)の化合物を含んでいるサンプルに見られるように、厳しい取り締まりが行なわれている、投薬のロスを補償するための、製造工程で組み入れられる余剰の量を、もっと多量の薬剤が投与される場合は、減らし得ることである。

## 【0116】

表2：Cascade Impactionによる全および装置出噴射薬量ならびにFPMデータ

実施例番号	全噴射用量 $\mu\text{g}$	全装置出噴射薬量 $\mu\text{g}$	FPM	% FPM
コントロール1	20.4	17.3	7.7	37.5
コントロール2	19.0	15.9	7.0	36.8
2	22.4	18.8	8.7	38.8
5	23.0	19.4	8.6	37.2
6	21.4	17.9	7.1	33.2
7	21.9	18.4	8.5	38.7

## 【0117】

図1は、実施例5のものを含んでいるキシナホ酸サルメテロール 134a 製剤、コント  
50

ロール 1 およびコントロール 2 (この後者の 2 つは界面活性剤を含んでいない製剤である) に対する 2 つの測定を平均したカスケードインパクションプロファイルである。

### 【0118】

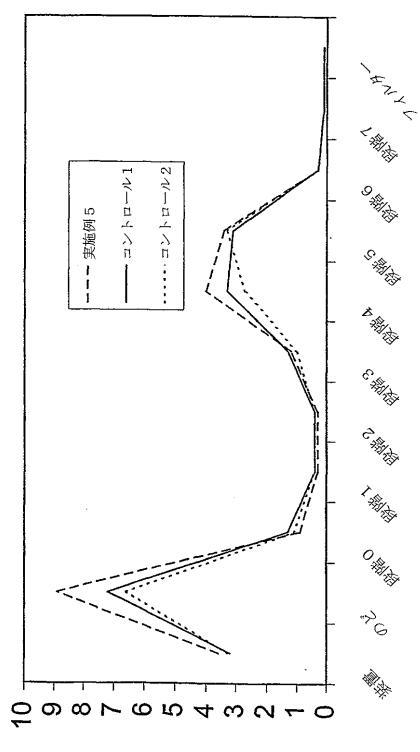
発明の詳細な説明および特許請求の範囲を通して、特に断らない限り、「からなる」という表現、また「含む」および「有する」などの変形表現は、記載された物または段階あるいは物の群の包含を意味し、他の物または段階または物もしくは段階の群を排除するものではないことは理解されよう。

### 【図面の簡単な説明】

#### 【図 1】

図 1 は、実施例 5 のものを含んでいるキシナホ酸サルメテロール 134a 製剤、コントロール 1 およびコントロール 2 (この後者の 2 つは界面活性剤を含んでいない製剤である) に対する 2 つの測定を平均したカスケードインパクションプロファイルである。 10

#### 【図 1】



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(10) International Publication Number  
**WO 02/24623 A2**

(43) International Publication Date  
**28 March 2002 (28.03.2002)****PCT**(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07C 51/09,**  
59/125, 59/135, 69/34, 67/333, 31/42, 31/18

GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(21) International Application Number: **PCT/GB01/04226**(74) Agent: **GIDDINGS, Peter, John**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(22) International Filing Date:  
**21 September 2001 (21.09.2001)**

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,

(25) Filing Language: English

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO  
GROUP LIMITED [GB/GB]**; Glaxo Wellcome House,  
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(85) Priority Data:

0023346.0 22 September 2000 (22.09.2000) GB

0115438.4 23 June 2001 (23.06.2001) GB

0116059.7 30 June 2001 (30.06.2001) GB

Published:  
— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**WO 02/24623 A2**

(54) Title: NOVEL ALKANOIC ACID DERIVATIVES

(57) Abstract: There are provided according to the invention compounds of the formula (I) or a salt or solvate thereof, wherein: n represents an integer 1 to 6; N represents an integer 1 to 15; R<sup>1</sup> represents (CO)<sub>x</sub>C<sub>y</sub>alkyl or (CO)<sub>x</sub>C<sub>y</sub>fluoroalkyl, which fluoroalkyl moiety contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms wherein x represents 0 or 1; and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently represent C<sub>1-12</sub>alkyl or hydrogen. There are also provided pharmaceutical aerosol formulations employing said compounds as suspension stabilising agents.

WO 02/24623

PCT/GB01/04226

NOVEL ALKANOIC ACID DERIVATIVES

This invention relates to novel compounds having surfactant properties and aerosol formulations thereof for use in the administration of medicaments by inhalation.

The use of aerosols to administer medicaments has been known for several decades.

Such aerosols generally comprise the medicament, one or more chlorofluorocarbon propellants and either a surfactant or a co-solvent, such as ethanol. The most commonly used aerosol propellants for medicaments have been propellant 11 ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ) and/or propellant 114 ( $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$ ) with propellant 12 ( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ). However these propellants are now believed to provoke the degradation of stratospheric ozone and there is thus a need to provide aerosol formulations for medicaments which employ so called "ozone-friendly" propellants.

A class of propellants which are believed to have minimal ozone-depleting effects in comparison to conventional chlorofluorocarbons comprise fluorocarbons and hydrogen-containing chlorofluorocarbons, and a number of medicinal aerosol formulations using such propellant systems are disclosed in, for example, EP0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 and WO91/14422. These applications are all concerned with the preparation of pressurised aerosols for the administration of medicaments and seek to overcome the problems associated with the use of the new class of propellants, in particular the problems of stability associated with the pharmaceutical formulations prepared. The applications all propose the addition of one or more of adjuvants such as alcohols, alkanes, dimethyl ether, surfactants (including fluorinated and non-fluorinated surfactants, carboxylic acids, polyethoxylates etc) and even conventional chlorofluorocarbon propellants in small amounts intended to minimise potential ozone damage.

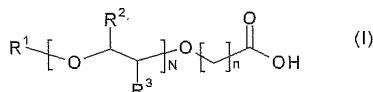
It is essential that the prescribed dose of aerosol medication delivered from the MDI to the patient consistently meets the specifications claimed by the manufacturer and comply with the requirements of the FDA and other regulatory authorities. That is, every dose dispensed from the can must be the same within close tolerances. Therefore it is important that the formulation be substantially homogenous throughout the administered dose at the time of actuation of the metering valve.

In the case of suspension formulations, to control aggregation of fine particles, and thereby influence the dispersability of the suspension it is well established in the art that fluorinated surfactants may be used to stabilise micronised drug suspensions in fluorocarbon propellants such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (P134a) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane (P227), see for example US4352789, US5126123, US5376359, US application 09/580008, WO91/11173, WO91/14422, WO92/00062 and WO96/09816.

WO92/00061 discloses non-fluorinated surfactants for use with fluorocarbon propellants. Surprisingly, the applicants have now found that a particular group of novel non-fluorinated and low fluorine content compounds with good surfactant properties may be used to prepare novel aerosol formulations, and can be advantageous in terms of

improving the stability of the aerosol formulation by reducing drug deposition, increasing shelf life and the like. In addition the compounds of the invention are adequately soluble in the fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellants or mixtures thereof, obviating the need to use a polar adjuvant.

5 Thus, in one aspect the invention provides a compound of the general formula (I)



or a salt or solvate thereof, wherein:

n represents an integer 1 to 6;

N represents an integer 1 to 15;

10 R¹ represents -(CO)xC<sub>1-8</sub> alkyl or -(CO)xC<sub>1-8</sub> fluoroalkyl, which fluoroalkyl moiety contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms wherein x represents 0 or 1; and

R² and R³ independently represent C<sub>1-8</sub>alkyl or hydrogen.

15 Preferably n represents an integer 1 to 4, especially 1. Preferably N represents an integer 1 to 12, especially 2 to 9. Another preferred range for N is 1 to 8, especially 1 to 6, for example, 3 to 6.

Preferably x represents 0.

Examples of group R¹ include -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> and CH<sub>3</sub>.

20 Preferably R¹ represents -(CO)xC<sub>1-8</sub> alkyl or -(CO)xC<sub>1-8</sub> fluoroalkyl, which fluoroalkyl moiety contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms, more preferably C<sub>1-8</sub>alkyl optionally substituted by up to 3 fluorine atoms. Most preferably R¹ represents, -C<sub>1-8</sub>alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl or isopropyl), -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, or -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, more preferably -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> or -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, especially -CH<sub>3</sub>. We also most prefer R¹ to represent -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> or -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. We especially prefer R¹ to represent -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> or -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, particularly -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

25 Another group of compounds of particular interest are those in which R¹ represents C<sub>1-3</sub> fluoroalkylC<sub>0-6</sub> alkylene, particularly -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> or -CH<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>.

30 Preferably R² and R³ independently represent methyl or hydrogen, more preferably hydrogen.

Suitable salts include alkali metal salts such as sodium and potassium and tertiary alkyl ammonium salts such as tert-butyl ammonium.

Preferably compounds of formula (I) will be present as the free acid.

35 It will be understood that for N greater than 1, the position of R² and R³ in each repeating unit need not necessarily be the same, eg they may perhaps be reversed. Nevertheless it is preferred that the respective positions are the same for each repeating unit.

Compounds of formula (I) may contain one or more chiral centres. It will be understood that compounds of formula (I) include all optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof, including racemic mixtures thereof.

In a further aspect the invention provides a pharmaceutical aerosol formulation which comprises particulate medicament, a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant, or mixtures thereof, and a compound of formula (I) as described above.

The compounds of formula (I) employed for the preparation of formulations according to the present invention are effective suspension stabilisers at low concentrations relative to the amount of medicament. Thus, the amount of compound of formula (I) employed is desirably in the range of 0.05% to 20% w/w, particularly 0.5% to 10% w/w, more particularly 0.5% to 5% w/w, relative to the medicament.

The particle size of the particulate (e.g. micronised) medicament should be such as to permit inhalation of substantially all of the medicament into the lungs or nasal cavity upon administration of the aerosol formulation and will thus be less than 100 microns, desirably less than 20 microns, and preferably will have a mass median aerodynamic diameter (MMAD) in the range 1-10 microns, e.g. 1-5 microns.

The final aerosol formulation desirably contains 0.005-10% w/w, preferably 0.005 - 5% w/w, especially 0.01-1.0% w/w, of medicament relative to the total weight of the formulation.

Medicaments which may be administered in aerosol formulations according to the invention include any drug useful in inhalation therapy and which may be presented in a form which is substantially completely insoluble in the selected propellant. Appropriate medicaments may thus be selected from, for example, analgesics, e.g., codeine, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl or morphine; anginal preparations, e.g., diltiazem; antiallergics, e.g., cromoglycate (e.g. as sodium salt), ketotifen or nedocromil (e.g. as sodium salt); anti-infectives, e.g. cephalosporins, penicillins, streptomycin, sulphonamides, tetracyclines and pentamidine; anti-histamines, e.g. methapyrilene; anti-inflammatory, e.g. beclomethasone (e.g. as dipropionate), fluticasone (e.g. as propionate), flunisolide, budesonide, rofleponide, mometasone furoate, ciclesonide, triamcinolone acetonide or 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 $\beta$ -carbothioic acid S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl) ester; anti-tussives, e.g. noscapine; bronchodilators, e.g. albuterol (e.g. as free base or sulphate), salmeterol (e.g. as xinafoate), ephedrine, adrenaline, fenoterol (e.g. as hydrobromide), formoterol (e.g. as fumarate), isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol (e.g. as acetate), reproterol (e.g. as hydrochloride), rimiterol, terbutaline (e.g. as sulphate), isoetharine, tulobuterol, 4-hydroxy-7-[2-[2-[3-(2-phenylethoxy)pro-pyl]sulfonyl]ethyl]aminoethyl-2(3H)-benzothiazolone; diuretics, e.g. amiloride; anticholinergics, e.g., ipratropium (e.g. as bromide), tiotropium, atropine or oxitropium; hormones, e.g. cortisone, hydrocortisone or prednisolone; xanthines, e.g. aminophylline, choline theophyllinate, lysine theophyllinate

or theophylline; therapeutic proteins and peptides, e.g. insulin or glucagon. It will be clear to a person skilled in the art that, where appropriate, the medicaments may be used in the form of salts, (e.g., as alkali metal or amine salts or as acid addition salts) or as esters (e.g. lower alkyl esters) or as solvates (e.g. hydrates) to optimise the activity and/or stability of the medicament and/or to minimise the solubility of the medicament in the propellant. It will be further clear to a person skilled in the art that where appropriate the medicaments may be used in the form of a pure isomer, for example, R-albuterol or RR-formoterol.

Particularly preferred medicaments for administration using aerosol formulations in accordance with the invention include anti-allergics, bronchodilators and anti-inflammatory steroids of use in the treatment of respiratory disorders such as asthma, COPD or rhinitis by inhalation therapy, for example, cromoglycate (e.g. as sodium salt), albuterol (e.g. as free base or the sulphate), salmeterol (e.g. as xinafoate), formoterol (e.g. as fumarate), terbutaline (e.g. as sulphate), reprotole (e.g. as hydrochloride), a beclomethasone ester (e.g. as dipropionate), a fluticasone ester (e.g. as propionate). Salmeterol, especially salmeterol xinafoate, albuterol sulphate, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate and physiologically acceptable salts and solvates thereof are especially preferred.

It will be appreciated by those skilled in the art that the aerosol formulations according to the invention may, if desired, contain a combination of two or more active ingredients. Thus suitable combinations include bronchodilators (e.g. albuterol or isoprenaline) in combination with an anti-inflammatory steroid (e.g. beclomethasone ester); a bronchodilator in combination with an anti-allergic (e.g. cromoglycate). Exemplary combinations also include: ephedrine and theophylline; fenoterol and ipratropium (e.g. as bromide); isoetharine and phenylephrine; albuterol (e.g. as free base or as sulphate) and beclomethasone ester (e.g. as dipropionate); budesonide and formoterol (e.g. as fumarate) which is of particular interest; and salmeterol (particularly as salmeterol xinafoate) and fluticasone ester (e.g. as propionate) also of particular interest.

The propellants for use in the invention may be any fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof having a sufficient vapour pressure to render them effective as propellants. Preferably the propellant will be a non-solvent for the medicament. Suitable propellants include, for example, C<sub>1-4</sub>hydrogen-containing chlorofluorocarbons such as CH<sub>2</sub>ClF, CCIF<sub>2</sub>CHClF, CF<sub>3</sub>CHClF, CHF<sub>2</sub>CClF<sub>2</sub>, CHClFCF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl and CCIF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C<sub>1-4</sub>hydrogen-containing fluorocarbons such as CHF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and CF<sub>3</sub>CHFCF<sub>3</sub>; and perfluorocarbons such as CF<sub>3</sub>CF<sub>3</sub> and CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Where mixtures of the fluorocarbons or hydrogen-containing chlorofluorocarbons are employed they may be mixtures of the above identified compounds, preferably binary mixtures, with other fluorocarbons or hydrogen-containing chlorofluorocarbons for example CHClF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub> and CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>. Particularly preferred as propellants are C<sub>1-4</sub>hydrogen-containing fluorocarbons such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F) and

WO 02/24623

PCT/GB01/04226

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane ( $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ) or mixtures thereof. Preferably a single fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon is employed as the propellant, for example, 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134a) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane (HFA 227), especially 1,1,1,2-tetrafluoroethane.

5 It is desirable that the formulations of the invention contain no components which may provoke the degradation of stratospheric ozone. In particular it is desirable that the formulations are substantially free of chlorofluorocarbons such as  $\text{CCl}_3\text{F}$ ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  and  $\text{CF}_3\text{CCl}_3$ .

10 If desired the propellant may additionally contain a volatile adjuvant such as a saturated hydrocarbon, for example, propane, n-butane, isobutane, pentane and isopentane or a dialkyl ether, for example, dimethyl ether. In general, up to 50% w/w of the propellant may comprise a volatile hydrocarbon, for example 1 to 30% w/w. However, formulations which are substantially free of volatile adjuvants are preferred. In certain cases, it may be desirable to include appropriate amounts of water, which can be advantageous in 15 modifying the dielectric properties of the propellant.

15 Polar adjuvants which may if desired, be incorporated into the formulations according to the present invention include, for example,  $\text{C}_{2-4}$  aliphatic alcohols and polyols such as ethanol, isopropanol and propylene glycol and mixtures thereof. Preferably ethanol will be employed. In general only small quantities (e.g. 0.05 to 3.0% w/w) of polar adjuvants are required and the use of quantities in excess of 5% w/w may disadvantageously tend 20 to dissolve the medicament. Formulations preferably contain less than 1% w/w, for example, about 0.1% w/w of polar adjuvant. Polarity may be determined, for example, by the method described in European Patent Application Publication No. 0327777.

25 However as the compounds of formula (I) are adequately soluble in the fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant the need to use a polar adjuvant is obviated. This is advantageous as polar adjuvants especially ethanol are not suitable for use with all patient groups. Formulations containing a compound of formula (I) which avoid use of a polar adjuvant are preferred.

30 In addition to one or more compounds of the general formula (I), the formulations according to the present invention may optionally contain one or more further ingredients conventionally used in the art of pharmaceutical aerosol formulation. Such optional ingredients include, but are not limited to, taste masking agents, sugars, buffers, antioxidants, water and chemical stabilisers.

35 A particularly preferred embodiment of the invention provides a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of one or more particulate medicament(s), one or more fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant(s) and one or more compound(s) of formula (I).

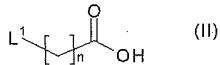
40 A further embodiment of the invention is a sealed container capable of withstanding the pressure required to maintain the propellant as a liquid, such as a metered dose inhaler, containing therein the aerosol formulation as described above.

The term "metered dose inhaler" or MDI means a unit comprising a can, a secured cap covering the can and a formulation metering valve situated in the cap. MDI system includes a suitable channeling device. Suitable channeling devices comprise for example, a valve actuator and a cylindrical or cone-like passage through which medicament may be delivered from the filled canister via the metering valve to the nose or mouth of a patient such as a mouthpiece actuator.

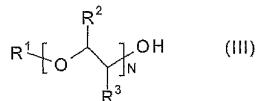
As an aspect of this invention there are also provided processes for the preparation of compounds of formula (I).

Therefore a process for preparing a compound of formula (I) is provided which comprises:

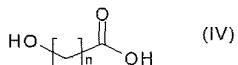
(a) reacting a compound of formula (II)



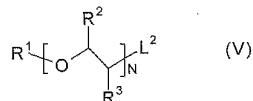
wherein n is defined above and L<sup>1</sup> is a leaving group or a protected derivative thereof, with a compound of formula (III)



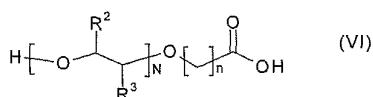
15 wherein N, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined above; or  
 (b) reacting a compound of formula (IV)



wherein n is defined above, or a protected derivative thereof, with a compound of formula (V)



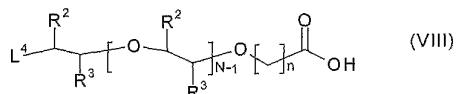
wherein N, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined above and L<sup>2</sup> is a leaving group; or  
 20 (c) reacting a compound of formula (VI)



wherein n, N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined above, or a protected derivative thereof, with a compound of formula (VI)



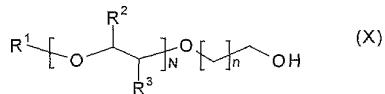
wherein R<sup>1</sup> is defined above and L<sup>3</sup> is a leaving group; or  
 5 (d) reacting a compound of formula (VIII)



wherein n, N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined above and L<sup>4</sup> is a leaving group with a compound of formula (IX)



wherein R<sup>1</sup> is defined above; or  
 10 (e) oxidising a compound of formula (X)

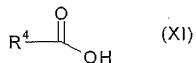


wherein n, N, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined above, to give the corresponding acid or a salt or solvate thereof; or

(f) deprotecting a protected compound of formula (I).

A further process for preparing a compound of formula (I) is provided which comprises:

15 (g) preparing a compound of formula (I) wherein x is 1 by reacting a compound of formula (VI) as defined above, or a derivative thereof wherein the carboxylic acid group is protected, with an acid of formula (XI)



or a salt or solvate thereof or a derivative thereof (such as an anhydride including a mixed anhydride or an acid chloride) wherein R<sup>4</sup> represents -C<sub>1-9</sub> alkyl or a -C<sub>1-9</sub>

fluoroalkyl moiety which contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms; or

(h) preparing a compound of formula (I) wherein x is 1 by reacting a compound of formula (VIII) as defined above or a protected derivative thereof wherein the carboxylic acid group is protected with an acid of formula (XI) or a salt or solvate thereof.

In process (a), (b), (c) and (d) the carboxylic acid is preferably protected for example, as an ester such as a C<sub>1-4</sub>alkyl ester or a benzyl ester. The process above will usually be performed in the presence of a strong non-nucleophilic base, for example, tert-butoxide such as potassium tert-butoxide or lithium diisopropylamine in an inert solvent, for example, toluene or dimethylformamide (DMF), at temperatures in the range 0 to reflux. Preferably potassium tert-butoxide will be used as the base and toluene will be used as the solvent, preferably at reflux. Suitable leaving groups L<sup>1</sup> L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> and L<sup>4</sup> include halogen, especially bromine.

In process (e) methods for oxidising a primary alcohol to the corresponding carboxylic acid, using strong oxidising agents are well known to persons skilled in the art. Suitable reagents include: chromic acid, permanganate, for example, potassium permanganate, and nitric acid. Permanganate is preferred for use in process (e), especially potassium permanganate.

In process (f), examples of protecting groups (e.g. for carboxylic acids) and means for their removal can be found in "Protecting Groups In Organic Synthesis" by Theodora Green and Peter G.M Wuts (John Wiley and Sons Inc 1999). Suitable carboxylic acid protecting groups include but are not limited to carboxylic acid esters, for example, ethyl ester, aryl esters e.g. benzyl ester.

Protecting groups can be removed by acid or base catalysed hydrolysis or reduction for example, by hydrogenation. Where the carboxylic acid is protected as the benzyl ester, the protecting group may be removed for example by hydrogenation. Where the carboxylic acid is protected as the C<sub>1-4</sub>alkyl ester, the protecting group may be removed for example by base hydrolysis.

Methods of esterifying acids are well known to person skilled in the art. Process (g) may be performed in an inert solvent at a non-extreme temperature under acidic conditions. Preferably the carboxylic acid moiety in the compound of formula (VI) will be protected e.g. with a group mentioned above in relation to process (f). The reaction may be encouraged to be more efficient by, for example, the presence of a water scavenger such magnesium sulphate or molecular sieves.

Process (h) may be performed in an inert solvent at a non-extreme temperature in the presence of a sterically hindered or non-nucleophilic base, for example, triethylamine or Hunig's base. Preferably the carboxylic acid moiety in the compound of formula (VIII) will be protected.

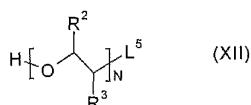
Compounds of formula (VI) may be prepared by a process comprising:

(i) reacting a compound of formula (IV) as defined above, or a protected derivative thereof, with a compound of formula (XII)

WO 02/24623

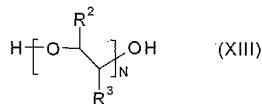
PCT/GB01/04226

9



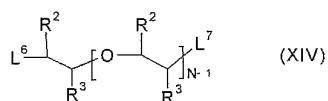
wherein N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined above and L<sup>5</sup> is a leaving group (such as one mentioned above), or a protected derivative thereof; or

- 5 (ii) reacting a compound of formula (II) as defined above, or a protected derivative thereof, with a compound of formula (XIII)



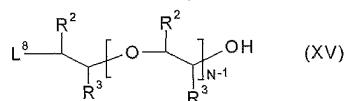
wherein N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined above, or a derivative thereof wherein the non-reacting hydroxyl is protected.

Compounds of formula (VII) may be prepared by a process comprising:  
10 (i) reacting a compound of formula (IV) as defined above, or a protected derivative thereof, with a compound of formula (XIV)



wherein N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined above, L<sup>6</sup> is a potential leaving group and L<sup>7</sup> is a leaving group; or

- 15 (ii) reacting a compound of formula (II) as defined above, or a protected derivative thereof, with a compound of formula (XV)

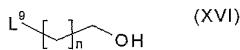


wherein N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined above and L<sup>8</sup> is a potential leaving group.

$L^6$  and  $L^8$  are potential leaving groups which may, for example, be protected hydroxyl groups which can be selectively deprotected and converted into good leaving groups by treatment with a halogenating agent such as carbon tetrabromide and triphenylphosphine or phosphorus pentachloride or by treatment with methane sulphonyl chloride or paratoluene sulphonyl chloride to give a compound of formula (VIII).

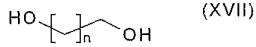
Compounds of formula (X) may be prepared by a process comprising:

(i) reacting a compound of formula (XVI)



wherein n is defined above and  $L^9$  is a leaving group (such as one mentioned above) or a derivative wherein the hydroxyl is protected, with a compound of formula (III) as defined above; or

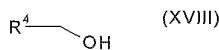
(ii) reacting a compound of formula (XVII)



wherein n is defined above, or a derivative thereof wherein the non-reacting hydroxyl is protected, with a compound of formula (V) as defined above.

Steps (i) and (ii) in the preparation of compounds of formula (VI), (VIII) and (X) may be performed under condition analogous to those described above for processes (a), (b), (c) and (d) above.

Compounds of formula (XI) may be prepared by oxidising a compound of formula (XVIII)



wherein  $R^4$  is as defined above.

Suitable conditions include those described above for process (e).

Compounds of formula (VII), (IX), (XI), (XVI), (XVII) and (XVIII) are known or can be prepared by known methods.

Compounds of formula (II), (III), (IV), (V), (XII), (XIII), (XIV) and (XV) may be prepared by methods analogous to those described above or by known methods.

It will be clear to a person skilled in the art that an oxirane such as ethylene oxide or propylene oxide may be used to build up a number of ether monomer units especially where the units have substituents  $R^2$  and  $R^3$  independently selected from hydrogen and methyl.

Certain compounds of formula (III), (V), (VI), (VIII), (X), (XII) (XIII), (XIV) and (XV) are new and form an aspect of the invention.

In addition processes for preparing formulations including one or more compounds of formula (I) form an aspect of this invention.

The formulations of the invention may be prepared by dispersal of the medicament and a compound of formula (I) in the selected propellant in an appropriate container, for example, with the aid of sonication or a high-shear mixer. The process is desirably carried out under controlled humidity conditions.

The chemical and physical stability and the pharmaceutical acceptability of the aerosol formulations according to the invention may be determined by techniques well known to those skilled in the art. Thus, for example, the chemical stability of the components may be determined by HPLC assay, for example, after prolonged storage of the product. Physical stability data may be gained from other conventional analytical techniques such as, for example, by leak testing, by valve delivery assay (average shot weights per actuation), by dose reproducibility assay (active ingredient per actuation) and spray distribution analysis.

The suspension stability of the aerosol formulations according to the invention may be measured by conventional techniques, for example, by measuring flocculation size distribution using a back light scattering instrument or by measuring particle size distribution by cascade impaction or by the "twin impinger" analytical process. As used herein reference to the "twin impinger" assay means "Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A" as defined in British Pharmacopoeia 1988, pages A204-207, Appendix XVII C. Such techniques enable the "respirable fraction" of the aerosol formulations to be calculated. One method used to calculate the "respirable fraction" is by reference to "fine particle fraction" which is the amount of active ingredient collected in the lower impingement chamber per actuation expressed as a percentage of the total amount of active ingredient delivered per actuation using the twin impinger method described above.

MDI canisters generally comprise a container capable of withstanding the vapour pressure of the propellant used such as a plastic or plastic-coated glass bottle or preferably a metal can, for example, aluminium or an alloy thereof which may optionally be anodised, lacquer-coated and/or plastic-coated (e.g. incorporated herein by reference WO96/32099 wherein part or all of the internal surfaces are coated with one or more fluorocarbon polymers optionally in combination with one or more non-fluorocarbon polymers), which container is closed with a metering valve. The cap may be secured onto the can via ultrasonic welding, screw fitting or crimping. MDIs taught herein may be prepared by methods of the art (e.g., see Byron, above and WO/96/32099). Preferably the canister is fitted with a cap assembly, wherein a drug metering valve is situated in the cap, and said cap is crimped in place.

The metering valves are designed to deliver a metered amount of the formulation per actuation and incorporate a gasket to prevent leakage of propellant through the valve. The gasket may comprise any suitable elastomeric material such as, for example, low density polyethylene, chlorobutyl, black and white butadiene-acrylonitrile rubbers, butyl

rubber and neoprene. Suitable valves are commercially available from manufacturers well known in the aerosol industry, for example, from Valois, France (e.g. DF10, DF30, DF60), Bespak plc, UK (e.g. BK300, BK357) and 3M-Neotechnic Ltd, UK (e.g. Spraymiser™).

5 A further aspect of this invention comprises a process for filling the said formulation into MDIs.

Conventional bulk manufacturing methods and machinery well known to those skilled in the art of pharmaceutical aerosol manufacture may be employed for the preparation of large scale batches for the commercial production of filled canisters. Thus, for example, 10 in one bulk manufacturing method a metering valve is crimped onto an aluminium can to form an empty canister. The particulate medicament is added to a charge vessel and liquified propellant is pressure filled through the charge vessel into a manufacturing vessel, together with liquified propellant containing the surfactant. The drug suspension is mixed before recirculation to a filling machine and an aliquot of the drug suspension is 15 then filled through the metering valve into the canister.

In an alternative process, an aliquot of the liquified formulation is added to an open canister under conditions which are sufficiently cold to ensure formulation does not vaporise, and then a metering valve crimped onto the canister.

Typically, in batches prepared for pharmaceutical use, each filled canister is check-20 weighed, coded with a batch number and packed into a tray for storage before release testing.

Each filled canister is conveniently fitted into a suitable channeling device prior to use to 25 form a metered dose inhaler system for administration of the medicament into the lungs or nasal cavity of a patient. Metered dose inhalers are designed to deliver a fixed unit dosage of medicament per actuation or "puff", for example, in the range of 10 to 5000 micrograms of medicament per puff.

Administration of medicament may be indicated for the treatment of mild, moderate, 30 severe acute or chronic symptoms or for prophylactic treatment. It will be appreciated that the precise dose administered will depend on the age and condition of the patient, the particular particulate medicament used and the frequency of administration and will ultimately be at the discretion of the attendant physician. When combinations of medicaments are employed the dose of each component of the combination will in general be that employed for each component when used alone. Typically, 35 administration may be one or more times, for example, from 1 to 8 times per day, giving for example 1, 2, 3 or 4 puffs each time.

Suitable daily doses, may be, for example, in the range 50 to 200 micrograms of salmeterol, 100 to 1000 micrograms of albuterol, 50 to 2000 micrograms of fluticasone propionate or 100 to 2000 micrograms of beclomethasone dipropionate, depending on the severity of the disease.

40 Thus, for example, each valve actuation may deliver 25 micrograms of salmeterol, 100 micrograms of albuterol, 25, 50, 125 or 250 micrograms of fluticasone propionate or 50,

WO 02/24623

PCT/GB01/04226

100, 200 or 250 micrograms of beclomethasone dipropionate. Doses for Seretide<sup>TM</sup>, which is a combination of salmeterol (eg as xinafoate salt) and fluticasone propionate, will usually be those given for the corresponding individual component drugs. Typically each filled canister for use in a metered dose inhaler contains 60, 100, 120, 160 or 240  
5 metered doses or puffs of medicament.  
An appropriate dosing regime for other medicaments will be known or readily available to persons skilled in the art.  
The use of the compounds of formula (I) as described above especially in the preparation of a pharmaceutical formulation; use of a formulation as described above in  
10 inhalation therapy, for example, for the treatment or prophylaxis of respiratory disorders; and use of a metered dose inhaler system in the treatment or prophylaxis of respiratory disorders are all alternative aspects of this invention.  
A still further aspect of the present invention comprises a method of treating respiratory disorders such as, for example, asthma, which comprises administration by inhalation of  
15 an effective amount of a formulation as herein described.

The following non-limiting examples serve to illustrate the invention.

Examples

20 The mass spectra were recorded on a HP5989A Engine Mass Spectrometer using thermospray positive ion mode.  
The solvent system used for TLC was 10% methanol/1% ammonia in dichloromethane. Where organic solutions were dried during work up magnesium sulphate was used unless specified otherwise.  
25 LCMS was conducted on a Supelcosil LCABZ+PLUS column (3.3cm x 4.6mm ID) eluting with 0.1% HCO<sub>2</sub>H and 0.01M ammonium acetate in water (solvent A), and 0.05% HCO<sub>2</sub>H and 5% water in acetonitrile (solvent B), using the following elution gradient 0-0.7 min 0% B, 0.7-4.2 min 0-100% B, 4.2-5.3 min 100% B, 5.3-5.5 min 100-0% B at a flow rate of 3mL/min.  
GC was conducted on a methyl silicone column 25m x 0.25mm x 0.25μm HP1 or equivalent. The carrier gas was helium at a flow rate of 1mL/min. The injection volume was 1μL and the injector temperature was 250°C with a split injection ratio of 50:1. The septum purge was 2mL/min. Oven temperature program: initial temperature 150°C ramp at 10°C/min to 300°C then hold at 300°C for 30 mins. The flame ionisation detector was at 300°C with nitrogen make up gas at 30mL/min.  
30  
35 Example 1  
2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-oic acid  
(a) Ethyl 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oate  
To a stirred solution of triethyl glycol monomethyl ether (3g) in toluene (100mL) was added potassium *tert*-butoxide (2.86g) and the reaction was stirred at 20°C for 30 minutes. Ethyl bromoacetate (4.05g) was added and the reaction was heated at reflux for 19 hours. The reaction was cooled to 20°C and the solvent was removed *in vacuo*.  
40

The residue was partitioned between water (200mL) and dichloromethane (200mL). The organic layer was dried and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (Biotage), eluting with 50% ethyl acetate in cyclohexane gave the title compound as a clear oil (1.5g). Mass spectrum 268 m/z [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

5 (b) 2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-oic acid

The product of step (a) (1.5g) was stirred in a sodium hydroxide solution (0.1M, 30mL) for 5 hours. The reaction mixture was adjusted to pH 2 by the addition of hydrochloric acid (2M) and then diluted with brine (300mL). This was extracted with dichloromethane (2x300mL) and the combined organic layers were dried and the solvent was removed *in*

10 *vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (Biotage), eluting with 10% methanol in dichloromethane gave the title compound as a clear oil (900mg).

Mass spectrum 240 m/z [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>] R<sub>f</sub> 0.15

Other compounds which may be prepared by methods analogous to those given for Example 1 above:

15 Example 2

2,5,8,11,14,17,20-Heptaoxadocosan-22-oic acid

Clear oil. Mass spectrum 372 m/z [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>] R<sub>f</sub> 0.28

Example 3

2,5,8,11-Tetraoxahexadecan-16-oic acid

20 Clear oil. Mass spectrum 282 m/z [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>] R<sub>f</sub> 0.35

Example 4

2,5,8,11,14,17,20-Heptaoxapentacosan-25-oic acid

Clear oil. Mass spectrum 414 m/z [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>] R<sub>f</sub> 0.25

Example 5

23,23-Trifluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatricosan-1-oic acid

(a) 1-Phenyl-2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-oic

To a stirred suspension of sodium hydride (50% dispersion in mineral oil, 2.55g) in tetrahydrofuran (100mL) was added hexaethylene glycol (25g). The reaction mixture was stirred at 5-15°C for 10 minutes, then benzyl bromide (16.66g) was added. The suspension was allowed to stand at 20°C for 72 hours then the reaction mixture was diluted with water (250mL) and extracted with cyclohexane (250 + 125mL). Aqueous sodium chloride solution (15% w/w, 300mL) was added to the aqueous phase and the resulting solution was extracted with ethyl acetate (3 x 250mL). The combined ethyl acetate extracts were concentrated *in vacuo* to give the title compound as an orange oil (18.68g). LC retention time 2.50 mins. Mass spectrum m/z 390 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

(b) 19-Phenyl-3,6,9,12,15,18-hexaoxanonadec-1-yl 4-methylbenzenesulfonate

To a stirred solution of the product of step (a) (1g) in dichloromethane (20mL), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.66g) and triethylamine (0.5mL) were added and the reaction was stirred at 20°C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (100mL) then washed with water (100mL) and brine (100mL), dried and the solvent

removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (Biotage), eluting with 10% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound (1g).

LC retention time 3.37 mins. Mass spectrum *m/z* 544 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

(c) 22,22,22-Trifluoro-1-phenyl-2,5,8,11,14,17,20-heptaoxadocosane

5 To a stirred solution of trifluoroethanol (0.1g) and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.05g) in tetrahydrofuran (10mL) was added the product of step (b) (0.5g) and the reaction was stirred for 24 hours at 20°C. The reaction was quenched by the addition of methanol (5mL) and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL). The organic layer was washed with brine (50mL), dried and the solvent removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (Biotage), eluting with 50% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound (0.27g). LC retention time 3.17 mins

Mass spectrum *m/z* 472 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

(d) 20,20,20-Trifluoro-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosan-1-ol

15 A stirred solution of the product of step (c) (16g) and 10% palladium on carbon (1g) in acetic acid:ethanol (1:1, 150mL) was placed under an atmosphere of hydrogen at 20°C for 24 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the solvent was removed *in vacuo* to give the title compound (11g).

Mass spectrum *m/z* 382 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

20 (e) Ethyl 23,23,23-trifluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatricosan-1-oate  
To a stirred solution of the product of step (d) (1.5g) in toluene (30mL) was added potassium *tert*-butoxide (0.69g) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Ethyl bromoacetate (1.38g) was added and the reaction was stirred at 130°C for 48 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in dichloromethane (500mL) and washed with water (2 x 400mL). The organic layer was washed with brine (300mL), dried and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Biotage), eluting with 65-75% ethyl acetate in cyclohexane to give the title compound as a brown oil (0.40g).

LC retention time 2.77 min. Mass spectrum *m/z* 468 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

25 (f) 23,23,23-Trifluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatricosan-1-oic acid  
The product of step (e) (400mg) was dissolved in an aqueous sodium hydroxide solution (0.1M, 10mL) and the reaction was stirred at 20°C for 16 hours. The reaction mixture was acidified to pH 2 by the addition of hydrochloric acid (2M), then this was diluted with brine (200mL) and extracted with dichloromethane (2 x 200mL). The combined organic layers were dried and the solvent was removed *in vacuo* to give the title compound as a colourless oil (330mg). LC retention time 2.41 mins. Mass spectrum *m/z* 440 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

Example 6

{2-((2-(2,2,2-Trifluoroethyl)oxy)ethyl)oxy}acetic acid

The compound was made by an analogous method to Example 5.

35 Clear oil. LC retention time 2.15 mins. Mass spectrum *m/z* 245 [M<sup>+</sup>]

Example 7

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-Decaoxahentriacontan-31-oic acid(a) 2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]ethyl 4-methylbenzenesulfonate

A solution of triethylene glycol monomethyl ether (300g) in tetrahydrofuran (550mL) was added dropwise over 105 minutes to a stirred aqueous sodium hydroxide solution (2M, 1.28L) at 0-5°C. A solution of *p*-toluenesulphonyl chloride (383g) in tetrahydrofuran (600mL) was then added to the reaction mixture over 150 minutes, maintaining the temperature at 0-9°C. The reaction mixture was stirred at 0-5°C for a further 2 hours and then allowed to warm to 20°C and stirred for 16 hours. Additional aqueous sodium hydroxide solution (2M, 90mL) was then added slowly to the reaction mixture and stirring was continued for a further 1 hour. Water (1L) was added to the reaction mixture which was then extracted with toluene (2 x 1.8L). The combined organic extracts were washed with water (3 x 1.8L) and then concentrated *in vacuo* to give the title compound as a colourless oil (448g). GC retention time 11.2 mins

(b) 1-Phenyl-2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-ol

To a stirred mixture of hexaethylene glycol (10g), benzyl bromide (4.53mL) and diisopropyl ether (25mL) was added tetrahydrofuran (10mL). The mixture was cooled to 15-20°C and aqueous sodium hydroxide (10.8M, 4.92mL) was added slowly maintaining the temperature at 15-20°C during addition. The resulting mixture was allowed to warm to 20°C and stirred for a further 17 hours. Water (50mL) was then added to the reaction mixture, which was then washed with diisopropyl ether (25mL). Sodium chloride (10g) was added to the aqueous phase which was extracted with ethyl acetate (3 x 25mL). The combined ethyl acetate extracts were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a mobile oil (6.29g). GC retention time 14.2 mins

(c) 1-Phenyl-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxatricontane

To a stirred solution of the product of step (b) (25g) in tetrahydrofuran (500mL) at -20°C was added a solution of potassium *tert*-butoxide in tetrahydrofuran (1.61M, 50mL) over 1 hour, maintaining the temperature at about -20°C. The reaction mixture was stirred for a further 15 minutes then a solution of the product of step (a) (29.7g) in tetrahydrofuran (100mL) was added over 90 minutes, maintaining the temperature at about -20°C. After stirring at -20°C for a further 3 hours, the mixture was allowed to warm to 20°C and stirred for 16 hours. Water (125mL) was then added and the resultant mixture was concentrated *in vacuo* to 140mL. Sodium chloride (12.5g) was added to the stirred concentrate, which was then washed with diisopropyl ether (4 x 125mL). The aqueous phase was diluted with water (50mL) and extracted with dichloromethane (3 x 125mL). The combined dichloromethane extracts were concentrated *in vacuo* to give the title compound as an orange-brown oil (27.93g).

GC retention time 21.8 mins

(d) 2,5,8,11,14,17,20,23,26-Nonaoxaocacosan-28-ol

A solution of product from step (c) (13.56g) in ethyl acetate (68mL) was stirred under a hydrogen atmosphere with 5% palladium on carbon (1.36g, wet paste) for 3 hours. The

catalyst was then removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow oil (10.93g). GC retention time 15.2 mins  
(e) 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-Decaoxahentriacontan-31-oic acid

To a stirred solution of the product of step (d) (20g) in dry tetrahydrofuran (500mL) at 0°C was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 2.43g) portionwise. The reaction was stirred at 0°C for 30 minutes then ethyl bromoacetate (8.19g) was added dropwise and the reaction was allowed to warm to 20°C and stirred for a further 3 hours. Ethanol (100mL) was then added and stirring was continued at 20°C for 30 minutes. Sodium hydroxide solution (2M, 100mL) was then added and the resulting mixture was stirred at 20°C for 2 hours. The reaction mixture was then partitioned between dichloromethane (700mL) and water (700mL). The aqueous layer was acidified to pH 1 by the addition of hydrochloric acid (2M) and then extracted with dichloromethane (3 x 500mL). The combined organic layers were dried and the solvent removed *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (Biotage), eluting with 10% methanol/1% ammonia (specific gravity 0.880) in dichloromethane gave the title compound as a pale yellow oil (15g). LC retention time 2.18 mins. Mass spectrum *m/z* 485 [M<sup>+</sup>]

Example 8

25,25,26,26,26-Pentafluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxahexacosan-1-oic acid

Prepared by a method analogous to Example 5.

Pale yellow oil. LC retention time 2.92 mins. Mass spectrum *m/z* 518 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

Example 9

(2-(2-{(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)oxy}ethoxy)ethoxy)acetic acid

Prepared by a method analogous to Example 5

Pale yellow oil. LC retention time 2.85 mins. Mass spectrum *m/z* 323 [M<sup>+</sup>]

Example 10

[2-(2-{(2,2,3,3,3-Pentafluoropropoxy)ethoxy}ethoxy)acetic acid

Prepared by a method analogous to Example 5

Pale yellow oil. LC retention time 2.64 mins. Mass spectrum *m/z* 295 [M<sup>+</sup>]

Example 11

23,23,24,24,24-Pentafluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatetracosan-1-oic acid

Prepared by a method analogous to Example 5

Pale yellow oil. LC retention time 2.77 mins. Mass spectrum *m/z* 471 [M<sup>+</sup>]

layers were washed with water (20mL) and concentrated in *vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (Biotage), eluting with 1.5% methanol in dichloromethane gave the *title compound* (2.7g). LC retention time 3.44 mins

b) 31,31,31-Trifluoro-1-phenyl-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxahentriaccontane

5 20,20,20-Trifluoro-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosan-1-ol (synthesised in example 5(d) above) (1.15g) and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 190mg) were suspended in tetrahydrofuran (20mL) and stirred for 30 minutes. The product of step (a) (1.25g) was added and the reaction stirred for a further 15 hours. Additional quantities of both sodium hydride (80mg) and product of step (a) (625mg) were added and the reaction stirred for a further 4 hours. Methanol (2mL) was added and the reaction stirred for 30 minutes and then concentrated in *vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (200mL) and water (200mL). The organic layer was collected and concentrated in *vacuo*. Purification by chromatography on silica gel (Biotage), eluting with cyclohexane:ethyl acetate 2:1 to remove the tosylate derivative and then 2.5% methanol in dichloromethane gave the *title compound* (0.97g).

10 LC retention time 3.13 mins

c) 29,29,29-Trifluoro-3,6,9,12,15,18,21,24,27-nonaoxanonacosan-1-ol

20 A stirred solution of the product of step (b) (0.97g) and 10% palladium on carbon (100mg) in acetic acid:ethanol (1:9, 20mL) was placed under an atmosphere of hydrogen at 20°C for 2 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the solvent was removed in *vacuo* to give the *title compound* (780mg).

LC retention time 2.45 mins

d) 32,32,32-Trifluoro-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontan-1-oic acid

25 To a stirred solution of the product of step (c) (750mg) in tetrahydrofuran (15mL) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 91mg). The reaction was stirred at 20°C for 30 minutes then ethyl bromoacetate (335μl) was added and the reaction was stirred for a further 15 hours. Ethanol (1mL) was then added and the stirring continued for 5 minutes. Sodium hydroxide solution (2M, 10mL) was added and the resulting mixture was stirred at 20°C for 30 minutes. The reaction mixture was then partitioned between dichloromethane (40mL) and water (40mL). The aqueous layer was acidified to pH 1 by the addition of hydrochloric acid (2M) and then extracted with dichloromethane (2 x 40mL). The combined organic layers were dried and the solvent removed in *vacuo* to give the *title compound* as a yellow oil (612mg).

30 LC retention time 2.55 mins. Mass spectrum *m/z* 553 [M]  
35

Experimental Data

40 Salmeterol xinafoate formulations in HFA 134a, of strength 25μg per actuation, and 10% w/w (relative to drug) of the relevant surfactant compound of formula (I) were prepared in crimped glass bottles using salmeterol xinafoate (8.7mg), HFA 134a (18g) and the relevant compound (0.87mg). The control was prepared without the addition of a surfactant.

Table 1 shows mean particle size data determined by image analysis using a Galai CIS-100 particle size analyser for sample formulations prepared as described above. In this measurement, particle size is represented as the equivalent diameter of a circle of equal area to the object. The mean is the average of 4 determinations. The particle size measurement was obtained by transferring the suspensions to a pressurised cell, and video-imaging the sample under shear via a microscope objective.

5 The equivalent diameter is defined as the diameter of a circle of equal area to the object.

$$\text{Equivalent Diameter} = \sqrt{\frac{\text{Area}}{\pi}}$$

10 The mean equivalent diameter can be weighted by number, length or volume.  
e.g. For three particles with equivalent diameters of x, y and z:

$$\text{Mean Number weighted diameter} = \left(\frac{1}{3}\right)x + \left(\frac{1}{3}\right)y + \left(\frac{1}{3}\right)z$$

$$\text{Mean Length weighted diameter} = \left(\frac{x}{x+y+z}\right)x + \left(\frac{y}{x+y+z}\right)y + \left(\frac{z}{x+y+z}\right)z$$

15 The data shows that compounds of formula (I) according to the invention have suspension stabilising properties thereby discouraging flocculation of drug particles. This is seen by the marked reduction in average particle size ("mean length") when a compound of formula (I) is incorporated into the formulation. Furthermore the spread of the range of particles size was reduced in some cases (especially Examples 5 and 7).

20

Table 1  
Particle Size Data

E.g. No.	Mean Length $\mu\text{m}$	Standard Deviation	Relative Standard Deviation
Control	38.8	3.0	7.8
2	27.1	2.9	10.7
6	23.7	2.3	9.5
5	23.8	1.2	4.9
7	28.6	1.2	4.1

25 Table 2 shows data relating to the total drug emitted, drug emitted ex-device and the fine particle mass fraction (FPM the sum of stages 3 to 5) obtained using an Anderson Cascade Impactor stack. Data were obtained at the beginning of use of the device. Salmeterol xinafoate formulations in HFA 134a, of strength 25 $\mu\text{g}$  per actuation, and 10% w/w (relative to drug) of the relevant surfactant compound of formula (I) were prepared in standard aluminium canisters. Control 1 was prepared at the same time as samples containing examples 2, 5, 6 and 7 whereas control 2 was prepared separately. The

30

analysis of aerosol formulations using such stacks is well known to person skilled in the art. The results are presented as the mean of two determinations.

The table shows that the total emitted dose and the total emitted ex-device is increased for samples containing compounds of formula (I). These samples also show an increase in the absolute value of the FPM fraction in most cases. This indicates that a greater proportion of the dose will be available to reach the therapeutic target of in the lung which is desirable. Furthermore, advantageously the amount of overage, incorporated in the manufacturing process, to compensate for losses of the dose which is strictly regulated, may be reduced if more of the dose is dispensed as seen in the samples containing compounds of formula (I).

**Table 2**  
**Total & Ex-device Emitted Dose and FPM Data Using Cascade Impaction**

E.g. No.	Total Dose Emitted $\mu\text{g}$	Total Emitted Ex-Device $\mu\text{g}$	FPM $\mu\text{g}$	% FPM
Control 1	20.4	17.3	7.7	37.5
Control 2	19.0	15.9	7.0	36.8
2	22.4	18.8	8.7	38.8
5	23.0	19.4	8.6	37.2
6	21.4	17.9	7.1	33.2
7	21.9	18.4	8.5	38.7

15

Figure 1 shows the mean cascade impaction profile of two determinations for salmeterol xinafoate 134a formulations containing Example 5, control 1 and control 2 the latter two being formulations which contain no surfactant.

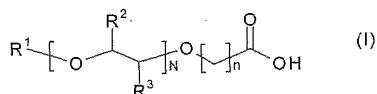
20

Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers but not to the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

## Claims:

1. A compound of formula (I)

5



or a salt or solvate thereof, wherein:

n represents an integer 1 to 6;

10 N represents an integer 1 to 15;

R¹ represents -(CO)<sub>x</sub>C<sub>1-8</sub> alkyl or -(CO)<sub>x</sub>C<sub>1-8</sub> fluoroalkyl, which fluoroalkyl moiety contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms wherein x represents 0 or 1; andR² and R³ independently represent C<sub>1-3</sub>alkyl or hydrogen.15 2. A compound according to claim 1 wherein R¹ represents -(CO)<sub>x</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl or -(CO)<sub>x</sub>C<sub>1-5</sub> fluoroalkyl, which fluoroalkyl moiety contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms.3. A compound according to claim 2 wherein R¹ represents C<sub>1-3</sub> alkyl optionally substituted by up to 3 fluorine atoms.20 4. A compound according to claim 2 wherein R¹ represents -C<sub>0-6</sub> alkyleneC<sub>1-3</sub> fluoroalkyl.5. A compound according to claim 2 wherein R¹ represents -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> or CH<sub>3</sub>.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R² and R³ represent hydrogen.

25 7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein x represents 0.

8. A compound according to claims 1 to 7 wherein n represents an integer 1 to 4.

9. A compound according to claim 1 to 8 wherein N represents an integer 1 to 8.

10. A compound according to claim 1 which is:

2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oic acid;

30 2,5,8,11,14,17,20-heptaoxadocosan-22-oic acid;

2,5,8,11-tetraoxahexadecan-16-oic acid;

2,5,8,11,14,17,20-heptaoxapentacosan-25-oic acid;

23,23,23-trifluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatricosan-1-oic acid;

{[2-((2-[2,2,2-trifluoroethyl]oxy)ethyl)oxy]ethyl}acetic acid;

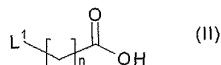
35 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaoxahentriacontan-31-oic acid;

25,25,26,26-pentafluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaohexacosan-1-oic acid;

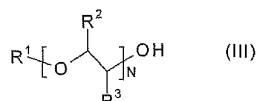
(2-{2-[(4,4,5,5-pentafluoropentyl)oxy]ethoxy}ethoxy)acetic acid;

{2-[2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)ethoxy]ethoxy}acetic acid;  
 23,23,24,24,24-pentafluoro-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatetracosan-1-oic acid;  
 32,32,32-trifluoro-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacantan-1-oic acid;  
 or a salt or solvate of any one thereof.

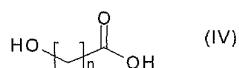
- 5    11. A compound according to any one of claims 1 to 10 in the form of the free acid.  
 12. A process for the preparation of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof  
 as defined in any one of claims 1 to 11 comprising:  
 (a) reacting a compound of formula (II)



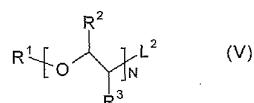
10    wherein n is defined in claim 1 and L¹ is a leaving group or a protected derivative  
 thereof, with a compound of formula (III)



wherein N, R¹, R² and R³ are defined in claim 1; or  
 (b) reacting a compound of formula (IV)



15    wherein n is defined in claim 1, or a protected derivative thereof, with a compound of  
 formula (V)

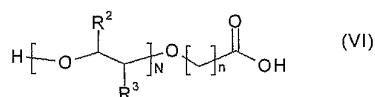


wherein N, R¹, R² and R³ are defined in claim 1 and L² is a leaving group; or  
 (c) reacting a compound of formula (VI)

WO 02/24623

PCT/GB01/04226

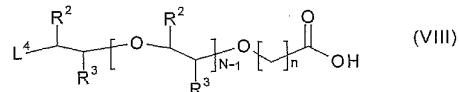
23



wherein n, N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined in claim 1, or a protected derivative thereof, with a compound of formula (VII)



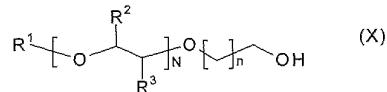
wherein R<sup>1</sup> is defined in claim 1 and L<sup>3</sup> is a leaving group; or  
 5 (d) reacting a compound of formula (VIII)



wherein n, N, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined in claim 1 and L<sup>4</sup> is a leaving group with a compound of formula (IX)

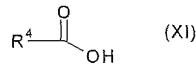


wherein R<sup>1</sup> is defined in claim 1; or  
 10 (e) oxidising a compound of formula (X)



wherein n, N, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined in claim 1, to give the corresponding acid or a salt or solvate thereof; or

(f) deprotecting a protected compound of formula (I); or  
 15 (g) preparing a compound of formula (I) wherein x is 1 by reacting a compound of formula (VI) as defined above, or a derivative thereof wherein the carboxylic acid group is protected, with an acid of formula (XI)



or a salt or solvate thereof or a derivative thereof (such as an anhydride including a mixed anhydride or an acid chloride) wherein R<sup>4</sup> represents -C<sub>1-8</sub> alkyl or a -C<sub>1-9</sub>

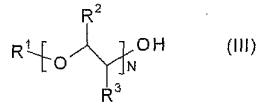
fluoroalkyl moiety which contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms; or

(h) preparing a compound of formula (I) wherein x is 1 by reacting a compound of formula (VII) as defined above or a protected derivative thereof wherein the carboxylic acid group is protected with an acid of formula (XI) or a salt or solvate thereof.

5 13. A pharmaceutical aerosol formulation which comprises particulate medicament, a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant, or mixtures thereof, and a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 11.

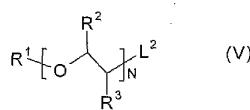
14. A method of treating respiratory disorders which comprises administration by inhalation of an effective amount of a formulation according to claim 13.

10 15. A compound of formula (III)

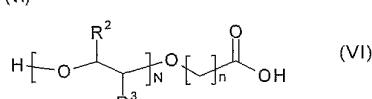


wherein R¹, R², R³ and N are as defined in claim 1.

16. A compound of formula (V)

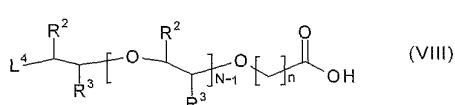


15 17. A compound of formula (VI)



wherein R², R³, n and N are as defined in claim 1 or a salt thereof.

18. A compound of formula (VII)



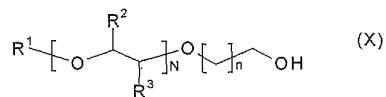
WO 02/24623

PCT/GB01/04226

25

wherein R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n and N are as defined in claim 1 and L<sup>4</sup> is a leaving group or a salt thereof.

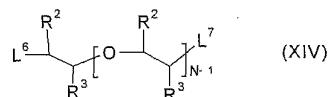
19. A compound of formula (X)



5

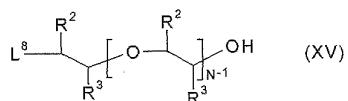
wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n and N are as defined in claim 1.

20. A compound of formula (XIV)



wherein R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and N are as defined in claim 1 and L<sup>6</sup> and L<sup>7</sup> represent leaving groups.

10 21. A compound of formula (XV)



wherein R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and N are as defined in claim 1 and L<sup>8</sup> represents a leaving group.

15

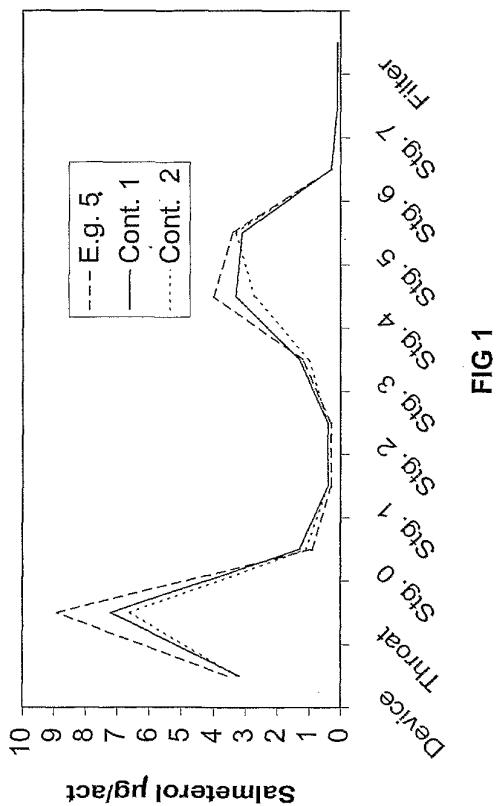


FIG 1

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/024623 A3(51) International Patent Classification: C07C 51/09,  
59/125, 59/135, 69/34, 67/333, 31/42, 31/18, A61P 11/00,  
A61K 31/19

(21) International Application Number: PCT/GB01/04226

(22) International Filing Date:  
21 September 2001 (21.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0023346.0 22 September 2000 (22.09.2000) GB  
0115438.4 23 June 2001 (23.06.2001) GB  
0116059.7 30 June 2001 (30.06.2001) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO  
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,  
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LOOKER, Brian,  
Edgar [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,  
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). REDGRAVE,  
Alison, Judith [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels  
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).  
LUNNIS, Christopher, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline,  
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire  
SG1 2NY (GB). REYNOLDS, Derek, Peter [GB/GB];

GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate  
Intellectual Property (C9/25.1), 980 Great West  
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,  
GM, IIR, IHU, ID, IL, IN, IS, JR, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SI,  
SK, SI, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPPO patent (GI, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), European  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).(88) Date of publication of the international search report:  
20 February 2003

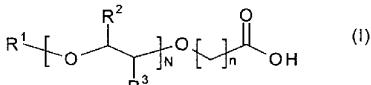
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A3

(54) Title: NOVEL ALKANOIC ACID DERIVATIVES

WO 02/024623

wherein x represents 0 or 1; and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently represent C<sub>n</sub>alkyl or hydrogen. There are also provided pharmaceutical aerosol formulations employing said compounds as suspension stabilising agents.(57) Abstract: There are provided according to the invention compounds of the formula (I) or a salt or solvate thereof, wherein: n represents an integer 1 to 6; N represents an integer 1 to 15; R<sup>1</sup> represents (CO)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>alkyl or (CO)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>fluoroalkyl, which fluoroalkyl moiety contains at least 1 fluorine atom and not more than 3 consecutive perfluorocarbon atoms

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/04226
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07C51/09 C07C59/125 C07C59/135 C07C69/34 C07C67/333 C07C31/42 C07C31/18 A61P11/00 A61K31/19		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 7 702 M (ROUSSEL-UCLAF) 23 February 1970 (1970-02-23) the whole document, especially page 2, lines 21-37	1,2,6-12
X	BELLOUARD, F. ET AL.: "A convenient synthetic route to polyether-tagged cyclam ligands and their nickel derivatives" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1999, page 3257-3261 XP002197899 Weinheim page 3258 and 3260, compound 10 ---	1,2,6-9, 11,12
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
*E* earlier document published on or after the International filing date		
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document		
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the International filing date on priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
Date of the actual completion of the international search  2 May 2002		Date of mailing of the international search report  23.09.2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentielaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 300 nl, Fax. (+31-70) 340-3015		Authorized officer  Delanghe, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/04226
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HEIMANN U ET AL: "HYDROPHILE FETTE HYDROPHILIC LIPIDS" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 6, 1980, pages 858-862, XP001042276 ISSN: 0170-2041 the whole document, especially compounds 14-18 ---	1,2,6-9, 11,12
X	HAINES, A.H. AND KARNTIANG, P.: "Synthesis of some polyethers from carbohydrate derivatives and related compounds, and their interaction with sodium and potassium cations" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 78, 1980, pages 205-211, XP002197900 Amsterdam compound 4 ---	1,2,6-9, 11,12
X	MATSUSHIMA, K. ET. AL.: "Synthesis of novel macrocyclic ether-ester compounds via the intramolecular cyclization of oligoethylene glycol monocarboxymethyl ethers" TETRAHEDRON LETTERS, no. 36, 1979, pages 3445-3448, XP002197901 compounds 1a,b ---	1,2,6-9, 12,17,18
X	STRZELBICKI, J. ET. AL.: "Extraction of Zn(II), Cd(II), and Hg(II) by dodecyloligo(oxyethylene)carboxylic acids" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 66, 1988, pages 1695-1700, XP002197902 compounds 3-6 ---	1,2,6-9, 11,12
X	US 5 810 915 A (KONISHI AKIKO ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22) column 7, compound VII ---	1,2,6-9
X	DD 258 179 A (FREIBERG BERGAKADEMIE) 13 July 1988 (1988-07-13) claims 1,2 ---	1,2,6-9
X	US 5 972 082 A (KOJIMA AKIO ET AL) 26 October 1999 (1999-10-26) column 4, compounds I-1 to I-4 ---	1,2,6-9
X	HARADA, N. ET AL.: "Synthesis and antitumor activity of 9-acyloxyellipticines" CHEMICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 45, no. 7, 1997, pages 1156-1162, XP002197903 table 1, entries 5a-d ---	1,2,6-9 -/-

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/04226
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HELD, P. ET AL.: "Synthesis and preliminary evaluation of a new class of fluorinated amphiphiles designed for in-plane immobilisation of biological macromolecules" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 38, no. 11, 1997, pages 1937-1940, XP002197904 Compounds 5a-d ---	1,2
X	US 2 623 900 A (KURT HOFER) 30 December 1952 (1952-12-30) the whole document ---	12
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200027 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 2000-312984 XP002197905 & JP 2000 095726 A (KAWAKEN FINE CHEM CO LTD), 4 April 2000 (2000-04-04) abstract -----	12

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/GB 01/04226
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <b>Although claim 14 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound and/or composition of compound I in claim 1.</b></li> <li>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-9, 11-14, 17, 18 (partially) because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: <b>see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</b></li> <li>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>		
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p><b>see additional sheet</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</li> <li>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</li> <li>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: <b>1-9,11-14,17, 18(partially), 10</b></li> </ol>		
<p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

International Application No. PCT/GB 01/04226

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1-9, 11-14, 17, 18 (partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims 1-9, 11-14, 17 and 18 is impossible. Consequently, the search has been restricted to the compounds mentioned as defined in claim 1, where N=3-15.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/GB 01/04226

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-9, 11-14, 17, 18 (partially), 10  
Compounds of formula I as in claim 1 where N=3-15.
2. Claims: 15,19,21  
Hydroxyethers as described in claims 15, 19, 21
3. Claims: 16, 20  
Alkylethers containing 1 or 2 leaving groups as described in claims 16 and 20

Information on patent family members				International Application No PCT/GB 01/04226	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
FR 7702	M 23-02-1970	NONE			
US 5810915	A 22-09-1998	JP 8302263 A		19-11-1996	
DD 258179	A 13-07-1988	DD 258179 A1		13-07-1988	
US 5972082	A 26-10-1999	JP 9296139 A JP 10007961 A JP 10130556 A US 6231652 B1		18-11-1997 13-01-1998 19-05-1998 15-05-2001	
US 2623900	A 30-12-1952	NONE			
JP 2000095726	A 04-04-2000	NONE			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 07 C 51/09	C 07 C 51/09	
C 07 C 51/367	C 07 C 51/367	
C 07 C 59/135	C 07 C 59/135	

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(72) 発明者 ルッカー, ブライアン, エドガー

イギリス国, ハートフォードシャイア エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 レッドグレーヴ, アリソン, ジュディス

イギリス国, ハートフォードシャイア エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ランニス, クリストファー, ジェームズ

イギリス国, ハートフォードシャイア エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 レイノルズ, デレク, ピーター

イギリス国, ハートフォードシャイア エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C076 AA24 BB22 BB25 BB27 CC01 CC07 CC13 CC15 CC17 CC31

DD35 DD41 FF16 FF43 FF68

4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AC43 AC46 BM10 BM71 BP10 BS10