

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 925618 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 925618

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D405/04
C07D311/68

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.12.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.12.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.06.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

14.12.1991 DE 4141350

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Englert, Heinrich, Hofheim/Taunus, SAKSA, (DE)

2 •Mania, Dieter, Königstein, SAKSA, (DE)

3 •Kibat, Paul-Gerhard, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Gehring, Doris, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Paulus, Erich, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

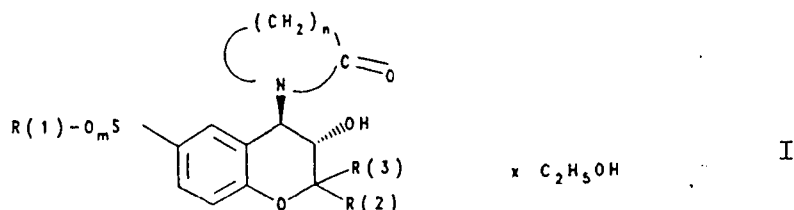
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

6-sulfonyyli-substituoitujen 3-hydroksikromaanien etanoliaddukteja ja niiden käyttö sisäänhengityksineina sairauksien yhteydessä

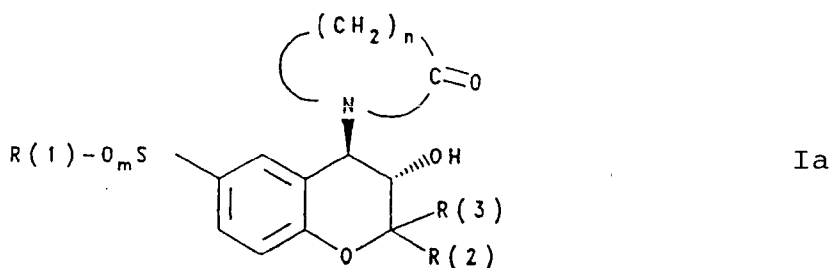
Etanoladdukter av 6-sulfonylsubstituerade 3-hydroxikromaner och deras användning som inhalationsmedel vid sjukdomar

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-sulfonyyli-substituoitujen 3-hydroksikromaanien kiteisten etanoliadduktien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää 6-sulfonyyli-substituoitujen 3-hydroksikromaanin kiteisten etanoliadduktien valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R(1) merkitsee fenyyliä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella metyyliiryhmällä ja/tai klooriatomilla, R(2) ja R(3) ovat samat tai erilaiset ja merkitsevät metyyliä tai etyyliä, n on luku 3 tai 4 ja m on luku 1 tai 2. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava



jossa R(1), R(2), R(3), m ja n ovat edellä määriteltäviä, tai jokin sen solvaateista saatetaan kosketuksiin etanolin kanssa.

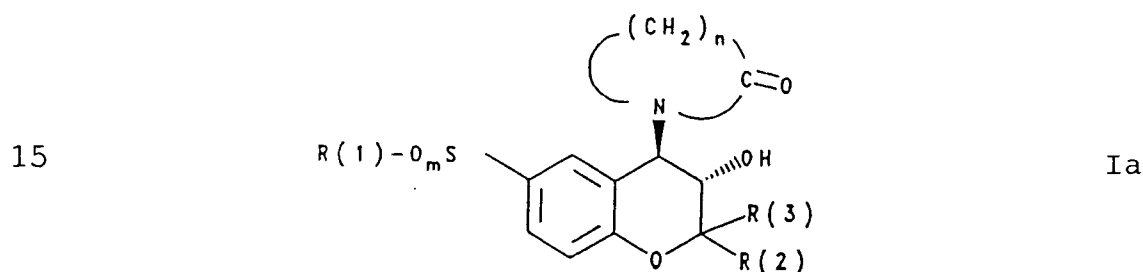
Keksinnön mukaisesti valmistetaan yksinomaan optisesti aktiivisia yhdisteitä, joissa laktaamitähde ja hydroksiryhmä ovat 4R-tai 3S-konfiguraation mukaiset. Jos kromaanisysteemin C-2-atomi on substituoitu epäsymmetri-

sesti, niin keksinnön mukaisesti valmistetaan myös sekä S-
että myös R-konfiguraation mukaisia yhdisteitä.

Etanoliaddukteilla tarkoitetaan yhdisteiden 1 sta-
biileja solvaatteja etanolin kanssa siinä mielessä, että
5 etanoli on kidehilan kiinteä osa, joka on tyypillinen
kullekin kiinteässä muodossa olevalle yhdisteelle.

Erityisen ensisijainen yhdisteistä I on (3S,4R)-3-
hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fe-
nyylisulfonylikromaanin etanoliaddukti.

10 Kaavan Ia mukaiset perusyhdisteet



20 ovat jo tunnettuja EP-patenttihakemuksen 277 612 perus-
teella, ja niiden käyttöä astman hoidossa on selostettu
EP-patenttihakemuksessa 351 720. Siinä ei kuitenkaan käsi-
tellä etanoliaddukteja, vaan joko solvatoitumattomia yh-
disteitä I tai niiden hydraatteja. Siinä ehdotettujen yh-
25 disteiden I käyttöjen yhteydessä, kuten mahdollisesti ast-
man yhteydessä, jolloin aineita annetaan ensisijaisesti
sisään hengittämällä, tämä rajoittuu kuitenkin aineiden
liuosten, esimerkiksi vesiliuosten sumuttamiseen. Tämä on
yhdisteiden Ia hyvin rajoitetun vesiliukoisuuden vuoksi
30 vain rajoitetusti suoritettavissa. Oleellisesti edullisem-
paa olisi jauheenmuotoisten aineiden sisään hengittäminen,
joko suoraan tai niiden suspensiona fluorikloorihiilivedyn
(FCKW) ollessa ponnekaasuna, joka sallisi oleellisesti
suuremman ja nopeamman annostuksen. Jotta jauheena sisään
35 hengitettävien aineiden hyvä pääsy keuhkoihin voitaisiin

taata, sellaisissa tapauksissa on suoritettava hienonta-
minen mikrokokoon. Tällöin on osoittautunut, että EP-pa-
tenttihakemuksen 351 720 mukaisesti EP-patenttihakemuksen
351 720 mukaiset aineet luontaisen liimautumisensa tähden
5 käytettyjen jauhatusmenetelmien yhteydessä eivät ole hie-
nonnettavissa tai hienontuvat vain hyvin epätäydellisesti
mikrokokoon.

Yllättäen nyt onnistuttiin valmistamaan yhdisteiden
Ia tähän saakka tuntemattomia etanoliaddukteja. Ne osoit-
10 tautuivat stabiileiksi, erittäin hyvin mikrokokoon hienon-
nettaviksi ja niiden osaskoko ei muutu päinvastoin kuin
EP-patenttihakemuksen 351 720 mukaisten aineiden, kun ne
suspendoidaan fluorikloorihiilivetyyn tai sitä lähellä
oleviin ponneaineisiin. Täten keksinnön mukaisesti val-
15 mistetuilla etanoliaddukteilla on arvokkaita fysikaalisia
ominaisuuksia, joita voidaan käyttää edullisesti hyväksi
jauhemaisina sisään hengitettävien aineiden yhteydessä.

Rakenteellisesti samanlaisia yhdisteitä ja niiden
solvaatteja, ensisijaisesti niiden hydraatteja sekä niiden
20 käyttämistä astman yhteydessä mainitaan myös EP-patentti-
hakemuksessa 176 689 viittaamatta kuitenkaan solvaatin tai
varsinkaan etanoliadduktiin erikoisuuksiin jauhemaisen, si-
sään hengitettävän aineen valmistamiseksi tai että sel-
laista olisi koskaan eristetty ja selostettu.

25 Keksinnön mukainen etanoliadduktien valmistus on-
nistuu siten, että kaavan Ia mukainen solvatoimaton yhdis-
te tai haluttu muu yhdisteiden Ia solvaatti, esimerkiksi
hydraatti saatetaan kosketuksiin etanolin kanssa, ensisi-
jaisesti siten, että sellainen yhdiste kiteytyy uudelleen
30 etanolista.

Sellaiseen muuttumiseen tarvittavien lähtöaineiden
synteesiä on selostettu joko EP-patenttihakemuksessa
277 612, tai niiden valmistus suoritetaan samalla tavalla
kuin esimerkin 1 yhteydessä on selostettu.

Kuten jo on mainittu, etanoliadduktit soveltuvat erityisesti sisäänhengityskäyttöön mahdollisesti tukkeavien hengitystiesairauksien, kuten astman, yhteydessä. Päivittäinen annos on tällöin astman yhteydessä sairauden ankaruudesta riippuen noin 0,1 - 100 µg/kg kehon painoa, jolloin erityisen edullinen alue on 1 - 10 µg/kg. Sisäänhengityskäyttöä varten etanolaattia käytetään mikrokokoon saatettuna jauheena, jolloin edullinen osaskoko on ainakin 10 µm, ensisijaisesti kuitenkin 3 - 8 µm. Sellaista jauhetta hengitetään sisään joko sellaisenaan tai apuaineiden, kuten mahdollisesti laktoosin, kanssa tai imetään hengitysilman kanssa, jolloin käytetään sopivaa laitetta. Käyttöä voi kuitenkin löytyä myös ponnekaasuvalmistuksessa, esimerkiksi aerosoliannos-painepullossa, jolloin lisäaineet, kuten pinta-aktiiviset aineet tai muut lisäaineet, ovat tarpeellisia.

Esimerkki 1

(3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyyylisulfonyylikromaani-etanoliaddukti

(3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyyylisulfonyylikromaanihemihydraatti liuotetaan kiehuvaan etanoliin ja jäähdytetään hitaasti huoneenlämpötilaan. Tuotetta kuivataan 8 tuntia 80 °C:ssa. Sp. 118 - 120 °C; IR (KBr, cm⁻¹) 1639, 1480, 1302, 1152, 1080, 941, 732, 608, 577; analyysi laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₃NO₅ x 1 C₂H₅OH: C, 61,7; H, 6,5; N, 3,1; saatu: C, 61,5; H, 6,3; N, 3,2.

Lähtöaineen, (3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyyylisulfonyylikromaanihemihydraatin, valmistus

13,2 g (0,03 moolia) (3S,4R)-4-(4-klooributyryyli-amino)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyyylisulfonyylikromaa-
nia liuotetaan 100 ml:aan THF:a ja lisätään 4 g hienoksi
jauhettua kiinteätä NaOH:a. Reaktioseosta sekoitetaan tun-

nin ajan huoneenlämpötilassa, ja sen jälkeen kun on lisätty 25 ml H₂O:ta, se haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä käsitellään jäävedellä kiteytymisen alkuun asti. Kiteyttämällä uudelleen puhtaasta metanolista ja sen jälkeen seoksesta metanoli/H₂O (1:2) saadaan hemihydraattiadduktia. Saanto: 10,0 g, sp. 121 - 123 °C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1,25 (s, CH₃), 1,51 (s, CH₃), 2,00 - 2,18 (m, C(4')H₂), 2,47 - 2,70 (m, C(3')H₂), 2,95 - 3,05 (m, C(5')H₂), 3,18 - 3,30 (ps-dd, C(5')H₂), 3,13 (d, J = 5,6 Hz, O-H), 3,71 (dd, J = 10 Hz, J' = 5,6 Hz, C(3)H₂), 5,31 (d, J = 10 Hz, C(4)H₂), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, C(6)H₂), 7,45 - 7,60, 7,73, 7,9 (m, 7H, Ar-H);
 $[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ (c=1, etanoli),
 IR (KBr, cm⁻¹) 1663, 1478, 1320, 939, 602;
 analyysi laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₃NO₅ x 0,5 H₂O: C, 61,4; H, 5,9; N, 3,4; saatu: C, 61,4; H, 5,7; N, 3,4.

Muiden esiasteiden valmistus:

(3S,4R)-4-(4-klooributyryyliamino-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyylisulfonyylikromaani

15,8 g (0,033 moolia) (3S,4R)-4-amino-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyylisulfonyylikromaani(+)-mandelaattia lisätään sekoitettuun seokseen, jossa on 3,26 g NaOH:a 80 ml:ssa H₂O:ta ja 80 ml:ssa CH₂Cl₂:a. 5 °C:seen jäädyttämisen jälkeen lisätään 6,84 g (0,0485 moolia) 4-klooributyryylikloridia, ja seosta sekoitetaan edelleen 30 minuuttia 5 - 10 °C:ssa. Sen jälkeen kun on lisätty (jo erilleen saostuneen tuotteen liuottamiseksi) 100 ml CH₂Cl₂:a orgaaniset faasit erotetaan ja pestään 2 kertaa 2-norm. natriumhydroksidilla ja sen jälkeen H₂O:lla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännöstä käsitellään kuumalla di-isopropyylieetterillä.

Saanto: 13,6 g; sp.: 178 - 180;
 $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ (c = 1, metanoli),
 analyysi laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₄ClNO₅S: C, 57,6; H, 5,5; N, 3,2; saatu: C, 57,4; H, 5,5; N, 3,2.

(3S,4R)-4-amino-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyyli-sulfonyylikromaani (+)-mandelaatti ja vapaa emäs

198 g (0,59 moolia) raseemista 4-amino-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyyli-sulfonyylikromaania ja 90,28 g (0,59 moolia) (+)-mantelihappoa liuotetaan kuumaan (60 °C) absoluuttiseen etanoliin. Annetaan jäähtyä 2 tunnin aikana huoneenlämpötilaan. Ellei esiinny spontaanista kiteytymistä, siihen ympätään liuos, jossa on 0,3 g optisesti puhdasta lopputuotetta. Sen jälkeen liuos jätetään 48 tunniksi huoneenlämpötilaan, ja saadut kiteet suodatetaan erilleen. Siten saatua ainetta, jonka $[\alpha]_D^{20} = +83,6^\circ$ (c = 1, DMF), kiehutetaan uudelleen 1 litrassa etanolia 1 tunnin ajan, ja jäähdyttämisen jälkeen saadaan yhtenäistä (+)-mandelaattia. Saanto: 81 g; sp.: 203 - 204 °C; $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$ (c = 1, DMF); analyysi laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{27}NO_7S$: C, 61,8; H, 5,6; N, 2,9; saatu: C, 62,1; H, 5,7; N, 3,0.

Vastaavaa vapaata emästä saatiin suspendoimalla mandelaatti sekoitettuun seokseen, jossa oli 2-normaalista NaOH:a ja CH_2Cl_2 :a. Sp.; $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ (c = 1, DMF).

4-amino-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyyli-sulfonyylikromaani

50 g (0,158 moolia) 3,4-epoksi-2,2-dimetyyli-6-fenyyli-sulfonyylikromaania liuotettuna 280 ml:aan etanolia ravistellaan autoklaavissa 70 °C:ssa ja 7 baarin NH_3 -paineessa 18 tunnin ajan. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saanto: 39,9 g; sp.: 166 - 167 °C.

3,4-epoksi-2,2-dimetyyli-6-fenyyli-sulfonyylikromaani

100 ml:aan absoluuttista DMSO:a lisätään 1,8 g (0,06 moolia) NaH:ä 80-%:isena suspensiona öljyssä sekä tipoittain 20 g 3-bromi-4-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyyli-sulfonyylikromaania liuotettuna 80 ml:aan DMSO:a, jolloin reaktiolämpötila pidetään 25 - 28 °C:ssa. 2 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa seos sekoitetaan jää-

veteen, ja muodostunut sakka suodatetaan erilleen. Liuottamalla raaka tuote etikkahappoetyyliesteriin ja käsittelemällä aktiivivihiilen kanssa tuotetta voidaan puhdistaa edelleen. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännöstä
 5 käsitellään di-isopropyylietterin kanssa, kunnes kiteytyminen alkaa. Saanto: 14,5 g; sp.: 103 - 105 °C.

3-bromi-4-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyylisulfonyylikromaani

200 grammaan 4-nitrodifenyylisulfonia (0,76 moolia)
 10 ja 140 ml:aan (1,45 moolia) 2-metyyli-3-butyn-3-olia 1,4 litrassa DMSO:a lisätään 100 g kiinteitä NaOH-palasia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 5 tuntia, jolloin kahden tunnin sekoitusajan jälkeen lisätään edelleen 50 ml 2-metyyli-3-butyn-3-olia. Sen jälkeen seos sekoitetaan 1,5
 15 litraan di-isopropyylietteriä ja 1 litraan H₂O:ta. Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään 3 kertaa H₂O:lla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäljelle jää punertavaa öljyä. Kromatografoimalla silikageelillä voidaan saada puhtaana pieni näyte 2-metyyli-3-(4-fenyylisulfonyyli)fenoksi-3-butyyniä, sp.: 58 - 60 °C; analyysi laskettu yhdisteelle C₁₇H₁₆O₃S: C, 68,0; H, 5,4; saatu: C, 67,5; H, 5,8. Pääosa tästä tuotteesta liuotetaan enempää puhdistamatta 800 ml:aan 1,2-diklooribentseeniä ja kiehutetaan 2 tuntia palautusjäähdyttäjän alla. Liuottimen haihduttami-
 20 sen jälkeen vakuumissa 100 °C:ssa saadaan tummaa öljyä, joka myöskin kromatografoimalla silikageelillä voidaan puhdistaa puhtaaksi 2,2-dimetyyli-6-fenyylisulfonyylikromeeniksi, sp.: 95 - 96 °C; analyysi laskettu yhdisteelle C₁₇H₁₆O₃S: C, 68,0; H, 5,4; saatu: C, 58,3; H, 5,3.

30 Tästä yhdisteestä saatu raaka tuote liuotetaan 600 ml:aan DMSO:a ja 10 ml:aan H₂O:ta, ja siihen lisätään 15 °C:ssa 100,2 g N-bromisukkinimidiä pieniin osiin jaetuna. Seosta sekoitettiin kaikkiaan 5 tuntia ja kaadettiin sen jälkeen jääveteen. Uuttamalla metyyli-tert.butyylietterin kanssa saadaan raakaa 3-bromi-4-hydroksi-2,2-dimetyyli-6-fenyylisulfonyylikromaania, jota saadaan puhtaana
 35

sekoittamalla di-isopropyylietterissä. Saanto 3 vaiheen kautta: 105,3 g; sp.: 122 - 124 °C.

Farmakologiset arvot

a) Mikronointi

5 890 g (3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyylisulfonyylikromaaninetanoliadduktia mikronoidaan ilmasuihkumyllyssä. Osaskoko oli 50 %:lla osasista <10 µm. (3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyylisulfonyylikromaanin tai
10 (3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyylisulfonyylikromaanin-hemihydraatille ei näissä olosuhteissa voitu suorittaa mitään jauhatusta, koska aineet liimautuivat myllyn johtokäytäviin.

b) Stabilisuus FCKW:ssä

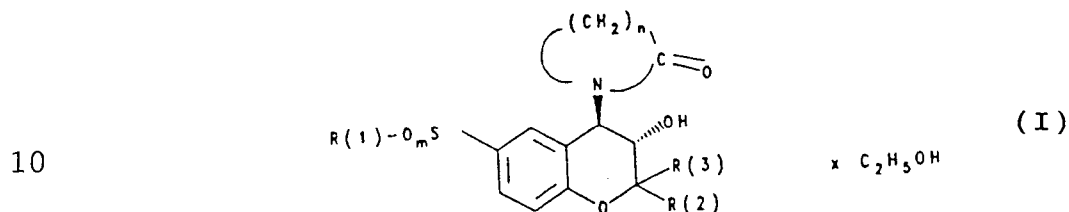
15 Kohdassa a) saadun (3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyylisulfonyylikromaanin etanoliadduktin mikronoidun aineen osaskoko ei muuttunut sen ollessa suspendoituneena 8 päivää FCKW:ssä.

c) Keuhkoputkea laajentava vaikutus narkotisoituilla marsuilla

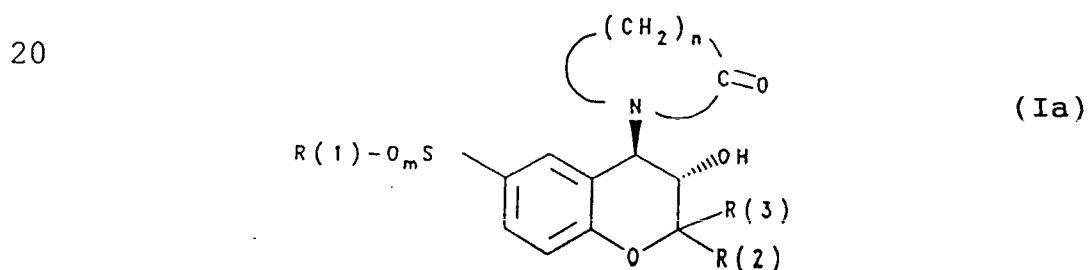
20 Kohdan a) (3S,4R)-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyylisulfonyylikromaaninetanoliadduktin mikronoitu aine suspendoidaan FCKW:hen ja suljetaan paineaerosoli-annostusastiaan. Konsentraatio valitaan siten, että suihkuiskua kohden suihkuua 0,1 mg:n tai
25 1,0 mg:n ainemäärä noin 0,5 ml:n kanssa FCKW:tä. Jos sellainen suihkuisku annetaan hengityspumpun sisäänhengitysletkuun Konzett-Rössler-menetelmän mukaisesti preparoidulle, pentobarbitaalilla narkotisoitulle marsulle, niin se
30 saa aikaan 30 minuuttia (n=2) tai 40 minuuttia (n=3) kestävä, histamiinilla i.v. aiheutetun keuhkoputken kuristuman heikentymisen, jolloin alussa havaittiin estymisen olleen täydellinen. Menetelmän yksityiskohdat hahmoteltiin EP 351 720:n selostuksen mukaisiksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen,
6-sulfonyyli-substituoidun 3-hydroksikromaanin kiteisen
5 etanoliadduktin valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa R(1) merkitsee fenyyliä, joka voi olla substituoitu
yhdellä tai kahdella metyyliiryhmällä ja/tai klooriatomil-
15 la, R(2) ja R(3) ovat samat tai erilaiset ja merkitsevät
metyyliä tai etyyliä, n on luku 3 tai 4 ja m on luku 1 tai
2, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

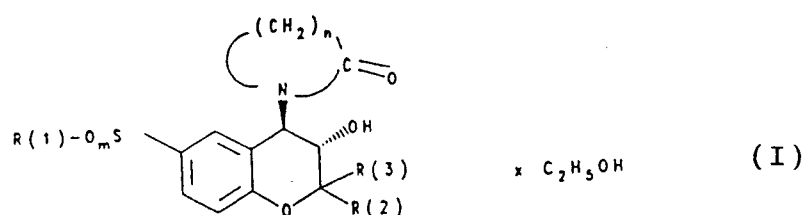


jossa R(1), R(2), R(3), m ja n ovat edellä määriteltäviä,
tai jokin sen solvaateista saatetaan kosketuksiin etanolin
kanssa.

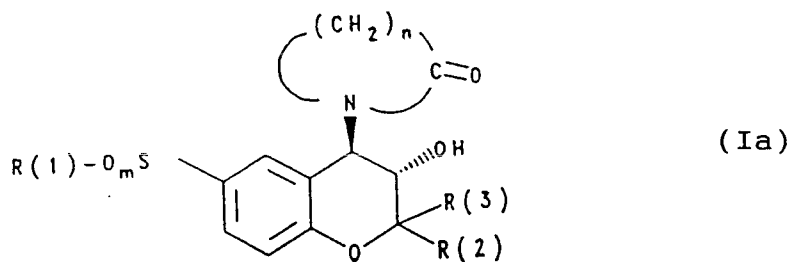
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
30 n e t t u siitä, että valmistetaan (3S,4R)-3-hydroksi-
2,2-dimetyyli-4-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-6-fenyyli-sul-
fonylikromaanin etanoliaddukti.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar kristallin etanoladdukt en 6-sulfonyl-substituerad 3-hydroxikroman med formeln



där R(1) betecknar fenyl som kan vara substituerad med en eller två metylgrupper och/eller med en kloratom, R(2) och R(3) är lika eller olika och betecknar metyl eller etyl, n är talet 3 eller 4 och m är talet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att en förening med formeln



där R(1), R(2), R(3), m och n är ovan definierade, eller någon av dess solvater bringas i kontakt med etanol.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att etanoladdukten av 3S,4R)-3-hydroxi-2,2-dimetyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-6-fenylsulfonylkroman framställs.