

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 780782 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application 780782

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D 311/24 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 13.03.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.03.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.09.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

17.03.1977 GB 7711390

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Fisons Ltd, Fisons House, 9 Grosvenor Street London, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Augstein, Joachim, Leicestershire, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Lee, Thomas Brian, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Yhdiste

Komposition

Fisons Limited
Fison House
9 Grosvenor Street
London
Englanti

Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 1,3-bis(2-karboksi-kromon-5-yylioksi)propan-2-olin suolaa - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktivt salt av 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)propan-2-ol

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa paikalliseen antamiseen sopivaa aktiivista 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin suolaa emäksisen yhdisteen kanssa, jolla on antagonistisia ominaisuuksia antihistamiinin H_1 -reseptorin suhteen.

Allergeenisten tilojen lievittävässä hoidossa on jo useita vuosia tiedetty käytetyn monia erilaisia antihistamiineja. Antihistamiinit ovat kuitenkin ylivoimaisesti useimmissa tapauksissa annettu systeemisesti, esimerkiksi eliksiireinä, tabletteina, kapseleina jne. Lisäksi useimmilla antihistamiineilla on epätoivottuja sivuvaikutuksia, esimerkiksi niillä on sedatiivinen vaikutus, mistä johtuen niiden käyttöä suurena annoksena ei suositella, kun potilaat aikovat ryhtyä tekemään jotain, esimerkiksi ajamaan autoa.

Myös dinatriumkromoglykaattia on suositeltu käytettäväksi allergeenisten tilojen hoidossa ja erityisesti astmassa ja allergeenisessa thinitiksessa. Päinvastoin kuin antihistamiineja on dinatriumkromoglykaattia käytetty profylaktisesti eikä sitä ole yleisesti suosi-

teltu käytettäväksi parantavassa merkityksessä, so. allergiakohtauksen aikana.

Nyttemmin olemme havainneet, että dinatriumkromoglykaatin ja eräiden antihistamiinien ja 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin suolojen ja näiden antihistamiinien seoksilla on etuna, että ne ovat sekä lievittäviä että profylaktisia, ne ovat tehokkaampia, aiheuttavat vähemmän sivuvaikutuksia, niitä voidaan käyttää alhaisemmissa annoksissa, ne voidaan antaa suoraan allergiakohtaan, ne ovat pitkävaikutteisempia, ne ovat pysyvämpiä tai niillä on muita toivottavia ominaisuuksia verrattuna antihistamiineihin, kun niitä käytetään yksinään, verrattuna dinatriumkromoglykaattiin, kun sitä käytetään yksinään, tai verrattuna muihin seoksiin, kun seoksia tutkitaan tietyissä farmakologisissa malleissa, jotka koskevat allergian nasaaleja tai okulaarisia ilmenemismuotoja.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin tai sen suolan annetaan reagoida vapaan antihistamiinin emäksen tai sen suolan kanssa, joka antihistamiini on trimepratsiini, kyproheptadiini, feniramiini, mepyramiini, kloorifeniramiini, bromifeniramiini, dimetindeeni, karbinoksamiini, tripelennamiini tai triprolidiini.

Suolan liukoisuus veteen on parhaiten vähintään 1 % ja mieluummin vähintään 4 % w/v.

Suola voi olla valmistettu metateettisella menetelmällä, esimerkiksi saattamalla 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin sopiva suola, kuten natriumsuola, reagoimaan antihistamiinin sopivan suolan, esimerkiksi hydrokloridin kanssa. Suola muodostetaan parhaiten kuitenkin saattamalla vapaa happo 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-oli, reagoimaan vapaan antihistamiinin emäksen kanssa, koska tällainen menetelmä ei tuota sivutuotteena epäorgaanista suolaa. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa. Liuotin on parhaiten sellainen liuotin, johon haluttu suola liukenee, esimerkiksi vesi tai alkanoli, kuten etanoli. Haluttu suola voidaan eristää ja puhdistaa, esimerkiksi kiteyttämällä tai pakkaskuivaamalla.

Suolaa voidaan käyttää haluttaessa yhden tai useamman 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin muun suolan, erityisesti sen dinatriumsuolan kanssa.

Antihistamiini voi olla mikä tahansa edellä kuvattu tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, esimerkiksi hydrokloridi, tartraatti tai maleaatti.

Voi olla tarpeellista käyttää pientä määrää "vapaata" antihistamiinia (so. itse emäksistä antihistamiinia tai jotakin muuta antihistamiinin suolaa kuin suolaa 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin kanssa) tai vain erittäin vähän sitä tai ei lainkaan.

Aktiivisen ainesosan sopiva päiväannos useimpiin tarkoituksiin on välillä 1 - 10 mg ja parhaiten 1 - 20 mg (mitattuna dinatriumkromoglykaattina).

Antihistamiinin sopiva päiväannos vaihtelee riippuen antihistamiinista ja on seuraavalla alueilla:

Kuproheptadiini (hydrokloridina)	0,1 - 40	mg
Trimepratsiini (tartraattina)	0,1 - 40	mg
Feniramiini (maleaattina)	0,1 - 50	mg
Mepyramiini (maleaattina)	0,1 - 100	mg
Klorfeniramiini (maleaattina)	0,1 - 20	mg
Bromfeniramiini (maleaattina)	0,1 - 8	mg
Dimetindiini (maleaattina)	0,1 - 8	mg
Karbinoksamiini (maleaattina)	0,1 - 8	mg
Tripelennamiini (hydrokloridina)	0,1 - 100	mg
Triprolidiini (hydrokloridina)	0,1 - 7,5	mg

Antihistamiinin suositeltu päiväannos on 0,1 - 5 mg ja parhaiten 0,5 - 2 mg.

Suola voidaan antaa jaettuina annoksina 1 - 6 ja parhaiten 2 - 4 kertaa päivässä. Jokainen annos voi sisältää yhden tai useampia yksikköannoksia.

Kyseisten aktiivisten ainesosien ja kyseisten antihistamiinien täsmälliset suhteet missä tahansa keksinnön mukaan valmistetussa suolassa voidaan laskea edellä olevista päiväannoksista. Hyvänä pidetään seosta, joka sisältää 1000 - 0,2 paino-osaa ja parhaiten 40 - 0,5 paino-osaa aktiivista ainesosaa (mitattuna dinatriumkromoglykaattina) jokaista antihistamiinin paino-osaa kohti. Erityisen suositeltu on suola, joka sisältää dinatriumkromoglykaattia ja triprolidiinia painosuhteessa noin 20 : 1.

Keksinnön mukaan valmistettua suolaa voidaan käyttää silmän, nenän tai ihon tilan, jossa on allergeeninen komponentti, esimerkiksi allergeeninen rhinitis, hoitoon, jossa annetaan keksinnön mukaista suolaa tai sitä sisältävää valmistetta tällaisesta tilasta kärsivälle yksittäiselle nisäkkäälle, esimerkiksi ihmiselle. Antaminen suoritetaan parhaiten nenään.

Ulomman silmän tiloja, joissa keksinnön mukaan valmistettua suolaa tai sitä sisältävää valmistetta voidaan käyttää, ovat esimerkiksi vernaalinen katarri (vernal keratoconjunctivitis) ja marginaalinen sarveiskalvon haavautuminen tai tiivistyminen. Muita tiloja, joita voidaan hoitaa keksinnön mukaan valmistetulle suolalle ovat heinäkuumeen okulaariset vaikutukset, "allergeeniset silmät", joissa allergeeni on tunnettu tai tuntematon ja kevään/kesän conjunctivitis. Jälkimmäistä nimitystä käytetään tarkoittamaan silmän allergeenisia häiriöitä, joita esiintyy keväällä ja kesällä ja joissa ulkoisella allergeenilla on osuutta häiriöön. Muita maininnanarvoisia silmän tiloja ovat "ärsyyntyvä silmä" tai "epäspesifinen conjunctivitis", herpes simplex keratitis ja conjunctivitis, herpes zoster keratitis ja conjunctivitis, adenovirusinfektiot, pflyktenulaarinen conjunctivitis, korneaalisen homograftin hylkiminen, trachoma, anterior uvetis ja lääkeherkkyys.

Maininnanarvoisia nenätiloja ovat kausittain rhinitis, esimerkiksi heinäkuume; perennial rhinitis, nenäpolyyppit ja nasofarynksin allergeeniset ilmenemismuodot.

Dermatoosia, jota voidaan hoitaa, ovat dermatoosit, joihin liittyy ihon syöttösolut ja/tai vasta-aine/antigeeni-reaktiot, näihin

kuuluvat ekseemat ja erityisesti atooppinen ekseema, lääkevihoitumat, psoriasis, dermatitis herpetiformis, pemphigus ja krooniset ihohaavaumat, erityisesti ne, joita esiintyy ihmisillä trooppisissa ilmastoissa.

Farmakologiset kokeet

Charles River Frace/Fisons naaras- ja koirarottia (100 - 150 g) infektoitiin viikon välein N. brasiliensis-toukilla ja annoksilla 2000 - 12000 toukkaa eläintä kohti infektion aikaansaamiseksi. Kahdeksan viikon jälkeen eläimet lopetettiin sydänpistoksella ja 15 - 20 ml verta kerättiin kustakin eläimestä. Verinäytteet sentrifugoitiin 3500 kierr./min. 30 minuuttia verisolujen erottamiseksi veriplasmasta. Plasma otettiin talteen ja käytettiin N. brasiliensis-vasta-aineita sisältävän seerumin valmistamiseksi. Kokeilla selvitettiin pienin vaadittava seerumimäärä joka aikaansaa kontrolli-eläinten iholla ihottumaläikän. Todettiin, että 100 - 130 g painavien rottien optimi herkkyys saavutetaan kun käytetään seerumia, joka on laimennettu kahdeksalla osalla fysiologista suolaliuosta. Tätä laimennettua suolaliuosta kutsutaan vasta-aine-seerumiksi A.

Antigeeni, jonka tarkoituksena on reagoida seerumia A sisältävän vasta-aineen kanssa valmistettiin poistamalla N. brasiliensis-madot tartutettujen rottien suolistosta, sentrifugoitiin homogenaatti ja otettiin talteen supernatanttiliuos. Liuos laimennettiin suolaliuoksella liuoksen B muodostamiseksi, joka sisälsi proteiinia 1 g/ml.

Charles Rivers France/Fisons rottia (paino 100 - 130 g) herkistettiin seerumi A:n intradermaalisisella ruiskeella (0,1 ml). 24 tunnin jälkeen eläimille annettiin liuoksen B (0,25 ml) ja Evans Blue-väriliuoksen (0,25 ml) seoksella ruiskemääränä 1 ml/100 g ruumiinpaino. Koeyhdisteen liuosta (0,5 ml, vaihteleva pitoisuus aktiivianetta) injektoidiin välittömästi väriliuoksen ja liuos B:n seosruiskeen jälkeen. 30 minuutin jälkeen eläimet lopetettiin ja nahka poistettiin. Anafylaktisen reaktion voimakkuus arvioitiin vertaamalla iholle muodostettujen sinkkiväriläikkien suuruutta koe-eläimissä ja kontrollieläimissä. Läikkien koon arvosteluasteikko oli 0 - 4, jossa 0 = läikkää

ei voitu havaita, ts. 100 %:nen inhibointi ja 4 = vertailujen välillä ei eroja läikkien suuruudessa, ts. ei minkäänlaista inhibointia. Jokaisen annostuksen prosentuaalinen inhibointi on laskettu seuraavan kaavan mukaan:

$$\% \text{-inhibointi} = \frac{(\text{Kontrolliryhmä arvosana} - \text{Koeryhmä arvosana}) \times 100}{\text{Kontrolliryhmä arvosana}}$$

Tulokset on annettu seuraavassa:

Antihistamiini (triprolidiinihydrokloridi) annoksena 0,1 mg/kg liuoksen B kanssa antoi 16 %:sen inhiboinnin.

Antihistamiini (0,1 mg/kg) yhdessä 1,3-bis(2-kromoksikromoni-5-yylioksi)propan-2-olin kanssa antoi:

Annos:	0	2	4 mg/kg
Inhibointi:	16 %	47 %	66 %

Yllä olevat koetulokset selvästi osoittavat, että keksinnön mukaan valmistettu suola on huomattavasti tehokkaampi kuin vertailuyhdisteen vaikutus.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin kloorifeniramiinisuolet

1-(p-kloorifenyyli)-1-(2-pyridyyli)-3-N,N-dimetyylipropyyliamiinimaleaattia (3,7 osaa) liuotettiin veteen, tehtiin emäksiseksi 10 %:lla natriumhydroksidilla, uutettiin eetteri ja kuivattiin (Na_2SO_4). Kuivausaine ja eetteri poistettiin, lisättiin vettä ja sen jälkeen 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olia (2,3 osaa). Tätä seosta sekoitettiin 2 tuntia, pestiin eetterillä ja viimeiset jäännökset eetteristä poistettiin. Tämän jälkeen

tuote eristettiin vesiliuoksesta pakkaskuivaamalla.

Analyysi:

Tulos: C 60,0; H 5,9; N 4,9 %

Laskettu, $C_{23}H_{16}O_{11} \cdot (C_{16}H_{19}ClN_2) \cdot 8H_2O$: C 60,6; H 6,5; N 5,1 %

Esimerkki 2

1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin triprolidiinisuo-

1,2 g trans-2-[3-(1-pyrrolidinyyli)-1-p-tolypropenyylipyridiinihydrokloridia liuotettiin 50 ml:aan vettä ja tehtiin emäksiseksi 10 %:lla natriumhydroksidilla. Vapaa emäs uutettiin eetteriin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Suodatettiin ja haihdutettiin eetteri, jolloin jäljelle jäi vapaa emäs. Tähän lisättiin pieni ylimäärä 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olia (0,9 g) ja vettä (20 ml). Sekoitettiin 0,5 tuntia, minkä jälkeen liukene-mattomat ainekset poistettiin suodattamalla ja suola eristettiin suodokseen pakkaskuivaamalla. Suola kiteytettiin asetonista; Sp. epämääräinen - tummenee ja hajoaa yli 200°C:ssa.

Analyysi:

Tulos: C 69,1; H 6,2; N 5,3 %

Laskettu, $C_{23}H_{16}O_{11} \cdot (C_{19}H_{22}N_2)_2 \cdot 1 \frac{1}{2}H_2O$: C 69,1; H 6,1; N 5,3 %

Esimerkki 3

Triprolidiinihydrokloridi BP	1,0 g
Dinatriumkromoglykaatti BP	20,0 g
Bentsalkoniumkloridin liuos USP (50 % w/v)	0,31 ml
Dinatriumedetaatti	0,2 g
Tislattu vesi	ad 100,0 ml

1 g triprolidiinihydrokloridia liuotettiin 500 ml:aan vesiliuosta, joka sisälsi 20 g dinatriumkromoglykaattia ja 0,2 g dinatriumedetaattia. Bentsalkoniumkloridi liuotettiin vielä 300 ml vettä ja tämä liuos lisättiin dinatriumkromoglykaattiliuokseen. Yhdistetty liuos täydennettiin 1000 ml:ksi vedellä ja steriilisuodatettiin.

Seos täytettiin 15 ml:an värittömiin pulloihin, joihin oli sovitettu laite, joka antaa nestettä mitatut annokset suihkeena.

Esimerkki 4

Triprolidiinihydrokloridi BP	1,0	g
Dinatriumkromoglykaatti BP	20,0	g
Dinatriumedetaatti B.P.	0,2	g
Bentsalkoniumkloridin liuos USP (50 % w/v)	0,4	ml
Fenyylietyylialkoholi BPC (1963)	4,2	g
Tislattu vesi	ad 1000,0	ml

Bentsalkoniumkloridin liuos liuotettiin sekoittaen 300 ml:aan tislattua vettä ja sen jälkeen lisättiin fenyylietyylialkoholia ja liuotettiin sekoittaen. Dinatriumedetaatti ja triprolidiinihydrokloridi liuotettiin 500 ml:aan tislattua vettä ja sen jälkeen lisättiin ja liuotettiin dinatriumkromoglykaatti. Molemmat liuokset sekoitettiin keskenään ja täytettiin täyteen tilavuuteen tislatusella vedellä. Tämä lopullinen liuos tyhjösuodatettiin ja täytettiin aseptisesti 10 ml:an steriileihin polyetyleenisiin tippapulloihin.

Esimerkki 5

Kloorifeniramiinimaleaatti BP	2,0	g
Dinatriumkromoglykaatti BP	20,0	g
Bentsalkoniumkloridiliuos USP (50% w/v)	0,31	ml
Dinatriumedetaatti	0,2	g
Tislattu vesi	ad. 100	ml

Steriililiuos valmistettiin esimerkin 3 mukaisella tavalla.

Esimerkki 6

Mepyramiinimaleaatti	1,0	g
Dinatriumkromoglykaatti BP	20,0	g
Bentsalkoniumkloridiliuos USP (50 % w/v)	0,31	ml
Dinatriumedetaatti	0,2	g
Tislattu vesi	ad. 100	ml

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa paikalliseen antamiseen sopivaa aktiivista 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin suolaa emäksisen yhdisteen kanssa, jolla on antagonistisia ominaisuuksia antihistamiinin H₁-reseptorin suhteen, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)propan-2-olin tai sen suolan annetaan reagoida vapaan antihistamiinin emäksen tai sen suolan kanssa, joka antihistamiini on trimepratsiini, kyproheptadiini, feniramiini, mepyramiini, kloorifeniramiini, bromifeniramiini, dimetindiini, karbinoksamiini, tripelennamiini tai triprolidiini.

Patentkrav

Förfarande för framställning av för lokal administrering lämpligt salt av 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)propan-2-ol med en basisk förening, som besitter antagonistiska egenskaper gentemot antihistaminets H₁-receptor, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)propan-2-ol eller dess salt får reagera med en fri antihistaminbas eller dess salt, vilket antihistamin är trimeprazin, kyproheptadin, feniramin, mepyramin, klorfeniramin, bromfeniramin, dimetindin, karbinoxamin, tripelenneamin eller triprolidin.