



FI 000105919B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 105919 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

31.10.2000

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 487/04, A61K 31/40

(21) Patentihakemus - Patentansökning

940171

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

13.01.1994

(24) Alkuperä - Löpdag

13.01.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

14.07.1994

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

13.01.1993 DE 4300697 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Roemmers S.A.I.C.F., Hipolito Yrigoyen 476, 1086 Buenos Aires, ARGENTIINA, (AR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Monti, Carlos Ernesto Antonio, Serramo 1542, 1714 Ituzaingo, Buenos Aires, ARGENTIINA, (AR)
2 •Aldoma, Gustavo Enrique, Cabildo 510 - 5 A, 1426 Buenos Aires, ARGENTIINA, (AR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

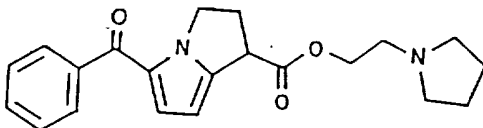
Menetelmä (±)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksylihapon 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter av 2-(1-pyrrolidinyli)etylestern av (±)-5-bensoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-karboxylsyra

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 63406 (C07D 487/04), FI C 64597 (C07D 487/04), EP A 289262 (C07C 93/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan (I)



(I)

Uppfinningen avser framställningen av 2-(1-pyrrolidinyli)-etylestern av (±)-5-bensoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-karboxyl- eller ketorolacksyra med formeln (I) och dess farmaceutiskt godtagbara additions-salter. Föreningen är användbar som analgetiskt och antiinflammatoriskt medel vid behandling av gastrointestinala sjukdoms-tillstånd.

mukaisen (±)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksylihapon 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen valmistamista. Yhdiste on käyttökelpoinen analgeettisena ja anti-inflammatorisena aineena hoidettaessa ruuansulatuskanavan sairaustiloja.

Menetelmä (±)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksylihapon 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi

5

Keksintö koskee menetelmää ketorolaakin tai (±)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksylihapon 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin, farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen, valmistamiseksi.

10

Ei-steroidisia analgeettisiä/antiflogistisia aineita käytetään tavallisesti kroonisten tulehdus/ärsytys-sairauksien hoitoon, sellaisten kuten artriitti. Näiden farmaseuttisten aineiden pitkittynyt antaminen osoittaa kuitenkin useita ei-toivottavia sivuvaikutuksia; tärkeimmät ovat gastrointestinaalinen ärsytys ja haavaumien muodostus, jotka edustavat yhä ratkaisematonta terapeutista ongelmaa.

15

Voimakkaimpien ei-steroidisten aryylietikka- tai aryylipropionihapoista johdettujen tyyppisten analgeettien/antiflogistien suhteen havaittiin, että ihonalaisesti annettaessa suhde terapeuttisen tehon ja ei-toivottavien sivuvaikutusten välillä on käytännöllisesti katsoen sama kuin annettaessa suun kautta (viimeksi mainitun ollessa paljon mukavampi potilaille). Oletetaan, että nämä ei-toivottavat sivuvaikutukset eivät riipu siitä, tapahtuuko aineen suora kontakti gastrointestinaalisten solujen kanssa liukoisessa ja konsentroidussa vai kiinteässä muodossa; ennemmin se riippuu aktiivisen aineosan plasmatasosta (vrt. Lombardino (toim.), Non-steroidal Antiinflammatory Drugs; Otterness ja Bliven, luku 4, ss. 229 - 230). Tästä syystä esitettiin, että näiden analgeettisten/anti-inflammatoristen karboksyylihappojen estereiden ei pitäisi olla vapaita vastaavien happojen ei-toivottavista sivuvaikutuksista. Tosiasiassa nämä hapot ovat yleisesti kaupallisesti saatavissa vapaassa muodossa (esim. Indometacin, Naproxen,

35

Ketoprofen, Ibuprofen) tai suolojensa muodossa (esim. Diclofenacin natriumsuola, Ketorolacin trometamolisuola) mutta eivät estereidensä muodossa; ja mitä tulee käytön ehdottamiseen estereiden muodossa, nämä esterit ovat kvaternaarisia ammoniumsuoloja (esim. EP 289 262).

5 EP-patenttijulkaisessa 289 262 kuvataan tiettyjä kvaternaarisia ammoniumalkyyliestereitä ja -tioestereitä, joilla on anti-inflammatorinen vaikutus. Erityisesti kuvataan ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli-N-metyyliammonium)etyyliesterikloridia. Kvaternaarisia ammoniumjohdannaisia ei voida verrata keksinnön mukaisesti valmistettuun happoadditiosuolaan.

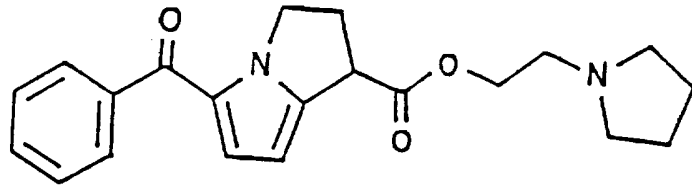
10 FI-patenttijulkaisut 63406 ja 64597, jotka vastaavat US-patenttijulkaisuja US 4,140,698 ja US 4,089,969, koskevat yhdisteiden karboksyylihapojohdannaisia, kuten 5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksyylihappoa, jota kutsutaan nimellä ketorolaakki, ja jota on kaupallisesti saatavissa ketorolaakin trometamolisuolana. Esillä olevan julkaisun viite-esimerkeissä kuvatut vertailukokeet osoittavat, että kaupallisesti saatavissa olevala 15 yhdisteellä on merkittäviä sivuvaikutuksia, joita voidaan välttää käyttämällä esillä olevan keksinnön mukaisesti saatua yhdistettä. Tässä kuvatulla yhdisteellä on siten merkittäviä etuja verrattuna viitejulkaisuissa kuvattuihin 20 karboksyylihapojohdannaisiin.

25 Useista yrityksistä huolimatta tarvetta aikaansaada uusia, ei-steroidisia analgeettisia/anti-inflammatorisia yhdisteitä, joille on luonteenomaista korkea terapeutinen aktiivisuus, mutta jotka ärsyttävät ruoansulatuskanavaa vähemmän ja aiheuttavat vähemmän haavaumia, ei ole tyydyttävästi tyydytetty.

30 Tämä keksintö koskee menetelmää kaavan (I) mukaisen ketorolaakin tai (\pm)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksyylihapon 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin

farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

5



(I)

10 Happoadditiosuola on edullisesti oksalaatti.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että (+)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksylihappo alkyloidaan 2-(1-pyrrolidiini)etyylikloridilla tai sen suolalla tai ekvivalenttisella alkyloivalla reagenssilla ja lisätään vastaavaa happoa halutun additiosuolan muodostamiseksi. Suola voidaan eristää kiteyttämällä.

20 Kuten tiedetään, aiheuttaa kaupallisesti saatava ketorolaakki (trometamolisuola) ei-toivottavia sivuvaikutuksia (gastointestinaalinen ärsytys ja haavaumien muodostus). Yllättävästi keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen käyttö vähentää huomattavasti mainittuja ei-toivottavia sivuvaikutuksia, minkä takia se on potentiaalisti erittäin edullinen analgeetti/antiflogisti.

25 Keksinnön mukaisesti valmistettu ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola soveltuu siten terapeuttisesti käytettäväksi, erityisesti kivun tai tulehduksen hoitoon ihmisissä ja eläimissä.

30 Käyttöä varten voidaan muodostaa farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät terapeuttisesti aktiivisen määrän ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden kanssa, erityisesti sopivat galeeniset formulaatiot oraalisesti tai

35

parenteraalisesti annettaviksi (puristeet, tabletit, päällystetyt tabletit, kapselit, siirapit, suspensiot, injektoiditavat liuokset jne.).

5 Taulukossa 1 esitetyt vertailukokeet osoittavat, että ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin oksaalihapposuolan (B taulukossa) farmaseuttinen teho on samanlainen kuin ketorolaakkisuolan, joka on trometamolisuola (A taulukossa) ja jota käytetään kaupallisesti saatavissa formulaatioissa. Ottaen huomioon tekniikan taso on yllättävää, että molempien tuotteiden analgeettiset/antiflogistiset ja antipyreettiset vaikutukset ovat samanlaiset.

10 On vielä yllättävämpää, kuten vertailukokeiden tulokset taulukossa 2 osoittavat, että ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin oksaalihapposuola (sarake B) osoittaa huomattavasti vähemmän ei-toivottavia sivuvaikutuksia kuin ketorolaakin trometamolisuola (sarake A). Havaitaan näin ollen, että ulseraatioindeksi (B):llä on ainoastaan yksi kolmasosa siitä, joka on havaittu (A):lla; että mahdollisia mahalaukun kudoksen vaurioita osoittavassa kokeessa (B):llä missään eläimistä ei esiinny muutoksia, kun taas (A):lla kaikilla esiintyy verenvuotoja tai kuoliota; ja että mahan limakalvon tuhoutumisindeksi (B):llä on myös huomattavasti pienempi kuin (A):lla. Ja kaikki tämä hyväksyttävällä akuutilla toksisuudella (A):lle sekä (B):lle. Ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin happoadditiosuola on sen vuoksi potentiaalisesti edullisempi terapiaan kuin ketorolaakki.

25 Tekniikan tasosta puuttuvat kaikki osoitukset siitä, että yllättävän matalan ei-toivottavien sivuvaikutusten tason voidaan katsoa johtuvan ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesteristä. Tämän tason voidaan enemmän tai vähemmän katsoa johtuvan 5-jäsenisen pyrrolidiinirenkaan läsnäolosta, mikä on tärkeä, kuten seuraavassa osoitetaan.

35 Kun pyrrolidiinirenkaan sijasta samat atomit ovat läsnä (kahden lisävetyatomien kanssa), mutta avoimessa muo-

dossa, farmakologinen teho on käytännöllisesti katsoen sama, mutta vähäisempien ei-toivottavien sivuvaikutusten etu katoaa. Tämä osoitetaan taulukoiden 1 ja 2 sarakkeessa (C), joka esittää vertailukokeiden tulokset ketorolaakin 2-(dietyyliamino)etyyliesterin maleaatille. Taulukon mukaisesti 2-(dietyyliamino)etyyliesterin ulseraatioindeksi on kaksi kertaa niin korkea kuin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin vastaava, ja mahan limakalvojen vaurioiden vaara on paljon suurempi edellisen kanssa kuin jälkimmäisen kanssa.

Se on käytännöllisesti katsoen sama kuin trometamolisuolalla. Samanlainen vaikutus voidaan havaita, jos käytetään metyyliiryhmiä etyyliiryhmien sijasta, mikä näytetään toteen kokeella (ei ole esitetty taulukossa) 2-(dimetyyliamino)etyyliesterin kanssa.

Kun (5-jäsenisen) pyrrolidiinirenkaan sijasta renkaassa on 6 jäsentä, mainittuja etuja ei myöskään saavuteta, mikä osoitetaan kokeella (ei ole osoitettu taulukossa) 2-(1-piperidinyyli)etyyliesterillä ja vastaavalla 2-(4-morfolinyyli)etyyliesterillä.

Voimakas farmakologinen teho ja yllättävän matala ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ei-toivottavien sivuvaikutusten taso verrattuna ketorolaakkiin ja sen muihin rakenteellisesti samanlaisiin estereihin (jotka valmistettiin ensimmäisen kerran) tekevät keksinnön mukaisesti valmistetun tuotteen erityisen käyttökelpoiseksi ja edulliseksi analgeettisenä/anti-inflammatorisena aineena.

Viite-esimerkki 1

Vertailukokeet farmakologisen tehon suhteen

Taulukossa 1 esitetään vertailutulokset koskien analgeettistä, antiflogistista ja antipyreettistä tehoa, jotka saatiin antamalla rotalle suun kautta ketorolaakin trometamolisuolaa (kaupallisesti saatavana) (A), ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin oksalaattia (B)

ja ketorolaakin 2-(dietyyliamino)etyyliesterin maleaattia (C = vertailuformulaatio).

5 Analgeettinen teho määritettiin peritoneaalisesti annetun 0,1 ml:n etikkahappoa (3 %) aikaansaamien vääntelyiden inhibitiokokeella.

Anti-inflammatorinen teho arvioitiin kypälän edema-menetelmällä, jossa käytettiin karrageeniä (1 %) ja määritettiin rotan kypälän tilavuuden kasvunvähentymisprosentti.

10 Antipyreettinen teho määritettiin nostamalla rotan lämpötilaa oluthiivan avulla 20 % ja mittaamalla rotan rektaalinen lämpötila 5, 6, 7 ja 8 tuntia antamisen jälkeen. Nousuprosentti verrattuna vertailunäytteeseen määritettiin.

15

Taulukko 1

20 Kolmen ketorolaakkijohdannaisen tehojen vertailu (A) tro-metamolisuola, (B) 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin oksa-laatti, (C) 2-(dietyyliamino)etyyliesterin maleaatti.

Ominaisuus (vrt. teksti)	(A)	(B)	(C)
25 Analgeettinen teho, suun kautta 50 (mg/kg)	0,32	0,36	0,35
30 Anti-inflammatorinen teho, suun kautta 50 (mg/kg)	> 5	> 5	> 5
35 Antipyreettinen teho, suun kautta 50 (mg/kg)	n. 3	>3	n. 3

Viite-esimerkki 2**Vertailukokeet ei-toivottavien sivuvaikutusten suhteen**

5 Taulukossa 2 esitetään vertailutulokset, jotka koskevat akuuttia toksisuutta, ulseraatiovaikutusta, mahalaukun kudoksen mahdollisia vaurioita ja mahan limakalvon tuhoutumista annettaessa suun kautta (kaupallisesti saatavaa) ketorolaakin trometamolisuolaa, keksinnön mukaisesti valmistettua ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin oksalaattia ja ketorolaakin 2-(dietyyliamino)etyyliesterin maleaattia (tässä: vertailuformulaatio) rotalle. 10 Akuutti toksisuus esitetään LD₅₀:nä ja se on vertailtavissa ja hyväksyttävä kolmessa tapauksessa.

15 Ulseraatiovaikutus määritettiin kolmessa ryhmässä, joissa jokaisessa oli 6 rottaa. Kolmea edellä mainittua tuotetta annettiin annoksina 62,5, 100 ja 100 mg/kg suun kautta, mainitussa järjestyksessä. Ulseraatiovaikutus arvioitiin mikroskooppisesti käyttämällä ulseraatioindeksiä, joka vastaa jokaisen eläimen arvioiden summaa kerrottuna 20 eläinten nollan yläpuolella olevalla prosenttiosuudella, jaettuna eläinten kokonaismäärällä (0 = normaali, 1 = vähäisiä verenvuotoja, 2 = huomattavia verenvuotoja, 3 = pieni haavauma, 4 = suuri haavauma, suurempi kuin 2 mm, 5 = puhjennut haavauma).

25 Samat eläimet tutkittiin mahalaukun kudoksen vauriotodennäköisyyden asteen suhteen mikroskooppisella eriateisten vaurioiden kvantifioimisella: ei muutosta, verenvuotoja, kuolio.

30 Mahan limakalvon tuhoutuminen määritettiin mahan liman sisällöstä solua suojaavana tekijänä, kun eläimiä oli käsitelty yhdisteillä A ja B, joko yhdellä yksittäisellä 100 mg/kg suun kautta annetulla annoksella tai päivittäisellä 25 mg/kg suun kautta annetulla annoksella, joka toistettiin 7 päivän ajan. Jokaiseen kokeeseen käytettiin kolmea ryhmää, joissa jokaisessa oli 6 rottaa. 35 Yksi ryhmä oli vertailuryhmä ja tulokset esitettiin vähenemisprosenttina tähän ryhmään verrattuna.

Taulukko 2

Kahden ketorolaakkijohdannaisen, (A) trometamolisuola, (B) 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin oksalaatti, (C) 2-(dietyyliamino)etyyliesterin maleaatti, sivuvaikutusten vertailu

Ominaisuus (vrt. teksti)	(A)	(B)	(C)
Akuutti toksisuus suun kautta			
LD ₅₀ (mg/kg) hiiressä		118	93198
LD ₅₀ (mg/kg) rotassa	105	235	-
Ulseraatio (100 mg/kg)			
Ulseraatioindeksi (maks. 500)	400	133	263
Mahalaukun kudoksen vaurioiden mahdollisuus (6 rotassa mikroskooppisesti)			
eläimet, joissa ei muutoksia	0	6	1
eläimet, joissa verenvuotoja	2	0	0
eläimet, joissa kuolio	4	0	5
Mahan limakalvon (akuutti) tuhoutuminen; 100 mg/kg)			
vähennemis-% verrattuna vertailunäytteeseen	52 (p<0,05)	27 n.s.	-
Mahan limakalvon (krooninen) tuhoutuminen; 25 mg/kg)			
vähennemis-% verrattuna vertailunäytteeseen	31	7 (<0,05)	- n.s.

Esimerkki 1**Tuotteiden valmistaminen**

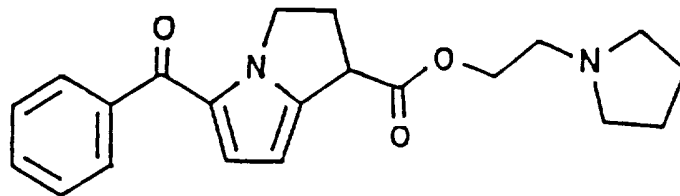
Ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin valmistamiseksi kuumennettiin palautusjäähdyttään seosta, jossa oli 2,55 g (10 mmol) (\pm)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksyylihappoa (Ketorolac) ja 4,2 g natriumkarbonaattia, noin 30 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin 2,00 g (15 mmol) 2-(1-pyrrolidinyyli)etyylikloridivetykloridia samalla kuumentaen palautusjäähdyttään ja sekoittaen voimakkaasti noin 15 tuntia. Sen jälkeen se konsentroitiin poistamalla liuotin alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin dikloorimetaaniin ja pestiin useita kertoja natriumkloridin kyllästetyssä vesiliuoksessa. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin vakuumitislauksella. Öljy liuotettiin absoluuttiseen etanoliin ja vähitellen lisättiin 1,26 g vedetöntä oksaalihappoa. Ketorolaakin 2-(1-pyrrolidinyyli)etyyliesterin oksalaattia saatiin 82-%:isella saannolla kiteyttämällä. Etanolista kiteyttämisen jälkeen sulamispiste oli 167 - 169 °C.

Vertailunäytteenä käytetyn ketorolaakin 2-(dietyyliamino)etyylimaleiinihapon esterin 84-%:inen saanto saatiin käyttämällä analogista menetelmää, jossa 2-(1-pyrrolidinyyli)etyylikloridin vetykloridi korvattiin 2-(dietyyliamino)etyylikloridin vetykloridilla ja oksaalihappo maleiinihapolla. Asetonista kiteyttämisen jälkeen sillä on sulamispiste 90 - 92 °C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen (\pm)-5-bentsoyyli-
5 2,3-dihydro-1H-pyrrolitsiini-1-karboksyylihapon 2-(1-pyr-
rolidiini)etyyliesterin farmaseuttisesti hyväksyttävien
happoadditiosuolojen valmistamiseksi

10



(I)

15

20

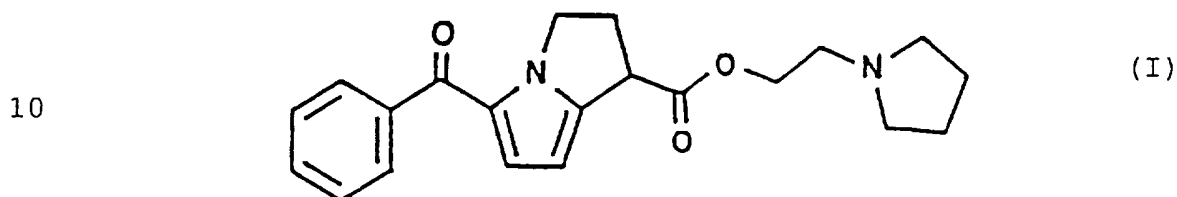
t u n n e t t u siitä, että (\pm)-5-bentsoyyli-2,3-dihydro-
1H-pyrrolitsiini-1-karboksyylihappo alkyloidaan 2-(1-pyr-
rolidiini)etyylikloridilla tai sen suolalla tai ekviva-
lenttisellä alkyloivalla reagenssilla ja lisätään vastaa-
vaa happoa halutun additiosuolan muodostamiseksi.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mu-
kaisen yhdisteen oksalaattisuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter av 2-(1-pyrrolidin)-etyl-
5 estern av (\pm)-5-bensoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-karboxylsyra med formeln (I)



k ä n n e t e c k n a t av att (\pm)-5-bensoyl-2,3-
15 dihydro-1H-pyrrolizin-1-karboxylsyra alkyleras med 2-(1-pyrrolidin)etylchlorid eller ett salt av denna eller med ett ekvivalent alkylerande reagens och motsvarande syra tillsätts för bildning av önskat additionssalt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
20 t e c k n a t av att man framställer oxalatsaltet av föreningen med formeln (I).