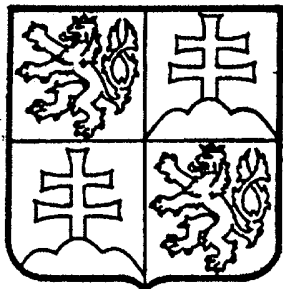


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(22) 17.04.92
(32) 23.04.91
(31) 91/690204
(33) US
(40) 16.12.92

(21) 1194-92
(13) A3
(51) C 07 C 275/04
C 07 C 273/18
C 07 C 335/06
A 61 K 31/17

- (71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, Indiana, US;
- (72) Hite Gary Alan, Indianapolis, Indiana, US;
Mihelich Edward David, Carmel, Indiana, US;
Snyder David Wells, Indianapolis, Indiana, US;
Suarez Tulio, Greenwood, Indiana, US;
- (54) N-hydroxy-N-/3-/2-/halogenfenylthio/fenyl/prop
-2-enyl/-močovina a farmaceutický prostředek,
který ji obsahuje
- (57) N-Hydroxy-N/3-/3-/4-halogenfenylthio/fenyl/prop -2-
enyl/močovina, její farmaceuticky vhodné solia farmace-
utické prostředky, které ji obsahují, jsou vhodné jakožto
činidla inhibující 5-lipoxygenasu.

70 1494-92

PRIL	PROVNÁLEZY A OBJEVY	URAD	12 IV 92	021046
------	------------------------	------	----------	--------

N-hydroxy-N- γ -3- γ -2-/halogenfenylthio/fenyl γ prop-2-enyl γ -
močovina a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká určitých N-hydroxy-N- γ -3- γ -2-/halogen-fenylthio/fenyl γ prop-2-enyl γ močovín, způsobu jejich přípra-
vy a farmaceutických prostředků, které je obsahují a které
jsou inhibitory 5-lipoxygenasy.

Dosevaďní stav techniky

Enzym 5-lipo^{xy}genasa /5-LO/ katalyzuje první stupeň bio-
chemického způsobu přípravy, při kterém se arachidonová kyse-
lina převádí na leukotrieny. Leukotrieny mají četná a mimořáď-
ně výrazná biologická působení. Významným způsobem se podíle-
jí na různých chorobných stavech, jako je astma, ischemie,
arthritis, alergie, syndrom dýchacích obtíží dospělých /ARDS/,
a zánětlivé střevní onemocnění /IBD/.

Značné úsilí se zaměřuje na kontrolu leukotrienů pro-
střednictvím leukotrienových antagonistů nebo ovlivňováním
biosyntézy leukotrienů. Obecně se výzkumné úsilí zaměřuje na
řízení biosyntézy leukotrienu, přičemž se zkoumají inhibitory
syntézy 5-lipoxygenasy /5-LO/ a zvláště specifické inhibito-
ry 5-LO.

Zveřejněná britská přihláška vynálezu číslo 2 196629 se
týká určitých, v kruhu substituovaných, N-hydroxy-N-substitu-
ovaných benzamidů a cinnamamidů jakožto protileukotrienových
činidel. Jakožto možné substituenty kruhu se uvádějí skupiny
obecného vzorce



kde znamená /Ra//Rb/C- nenasycenou alifatickou hydrokarbyle-
novou skupinu se 3 až 19 atomy uhlíku; skupinu obecného
vzorce $R_3-C\equiv C-$, kde znamená R_3 atom vodíku nebo nasyčenou
nebo nenasycenou uhlovodíkovou alifatickou skupinu s 1 až 18
atomy uhlíku; skupinu obecného vzorce R_4-S- , kde znamená R_4

alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku. Substituentem na atomu dusíku může být alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina.

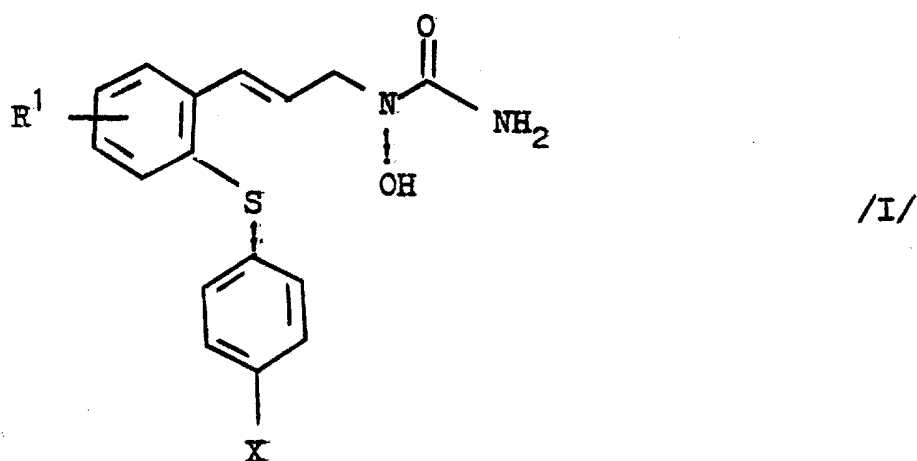
Ve zveřejněné evropské přihlášce vynálezu číslo O 196184 se popisují určité arylové sloučeniny, mezi které patří také kromě jiných určité analogy cinnamohydroxamové kyseliny. V příkladech 81 až 91 se popisují také určité N-aryl-N-hydroxymočoviny. Určité sloučeniny na bázi močoviny nebo obsahující močovinu, o nichž se uvádí, že inhibují lipoxxygenasu, jsou popsány v evropských patentových spisech EPO číslo 0292699, 0279281 a 0279263. Nikde se však nezmiňuje močovina substituovaná 3- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2$ -/halogenfenylthio/fenyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{prop-2-enylem}$.

Ve světovém patentovém spise WO 90/12008 se popisují určité nesubstituované nebo substituované fenyl-, naftyl- a thienyl-N-hydroxymočoviny jakožto inhibitory 5-lipoxxygenasy a 12-lipoxxygenasy. Uvádí se příprava a biologická účinnost četných takových derivátů.

Tento vynález je založen na objevu že určitá skupina N-hydroxy-N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2$ -/4-halogenfenylthio/fenyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{prop-2-enyl}$ $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 7$ -močovin je mimořádně účinným inhibitorem 5-lipoxxygenasy /5-LO/. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou s překvapivě výhodnými inhibitory 5-LO a mají užitečné farmaceutické profylaktické a terapeutické vlastnosti. Sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli mají překvapivě vysokou účinnosti.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je N-hydroxy-N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2$ -/halogenfenylthio/fenyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{prop-2-enyl}$ $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 7$ -močovina obecného vzorce I



kde znamená

R¹ atom vodíku nebo atom halogenu a

X atom fluoru nebo chloru

a její farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou překvapivě účinnými selektivními inhibitory 5-lipoxygenasy a jsou účinné při ošetřování astma, alergických onemocnění, zánětlivého onemocnění střev, lupenky, záchvatů ischemie, syndromu dechových obtíží dospělých PARDS/ a arthritis. Vynález se proto také týká terapeutických prostředků pro ošetřování uvedených nemocí a chorobných stavů. Tyto farmaceutické prostředky vedle sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu obsahují také farmaceuticky vhodný nosič, ředidlo nebo excipient.

Vynález se také týká ošetřování astma, alergických onemocnění, zánětlivého onemocnění střev, lupenky, záchvatů, ARDS a arthritis u savců, přičemž se jim v případě potřeby podává účinné množství 5-LO inhibující dávky sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález se také týká způsobu přípravy 2-(2-/4-halogen-fenylthio)/fenyl-4,4-dimethyloxazolinových meziproduktů, vhodných pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

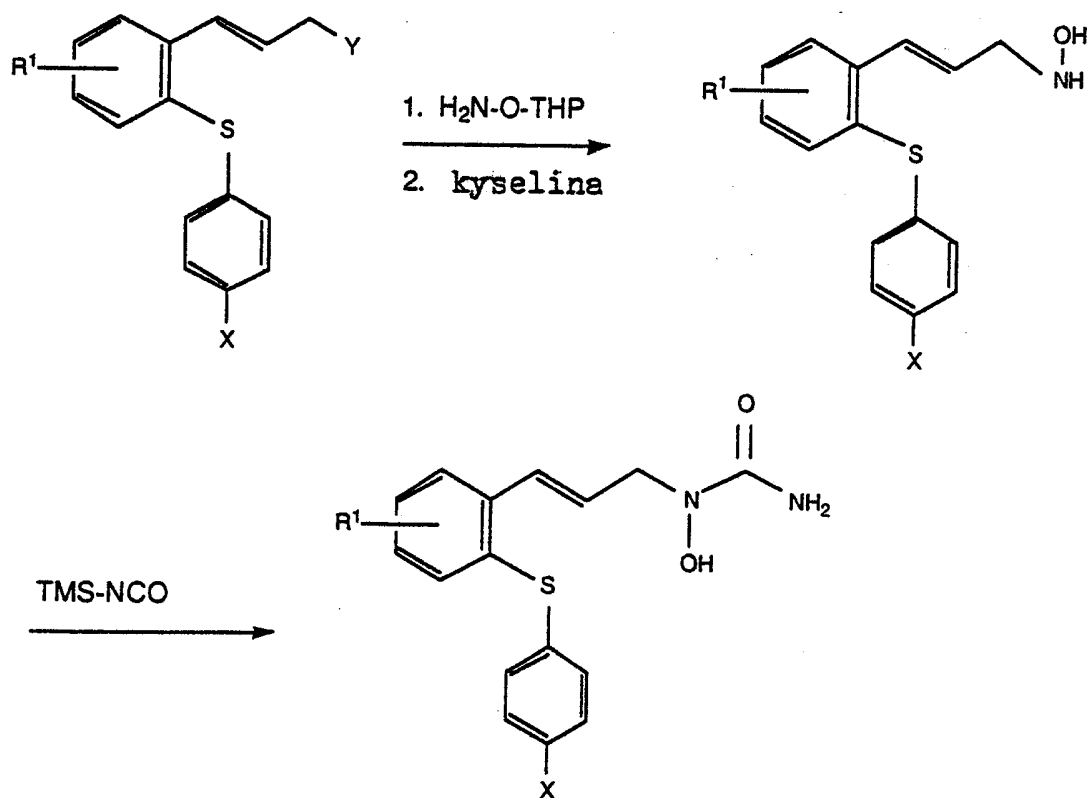
Pro objasnění sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se uvádějí následující sloučeniny:

N-hydroxy-N-(3-(2-/4-fluorfenylthio)-6-fluorfenyl)prop-2-enylmočovina,

N-hydroxy-N-[-3-[-2-/4-chlorfenylthio/fenyl_]prop-2-enyl_]močovina,
 N-hydroxy-N-[-3-[-2-/4-fluorfenylthio/-5-fluorfenyl/]prop-2-enyl_]močovina,
 N-hydroxy-N-[-3-[-2-/4-fluorfenylthio/-4-fluorfenyl_]prop-2-enyl_]močovina,
 N-hydroxy-N-[-3-[-2-/4-fluorfenylthio/-3-fluorfenyl_]prop-2-enyl_]močovina,
 N-hydroxy-N-[-3-[-2-/4-fluorfenylthio/fenyl_]prop-2-enyl_]močovina,
 N-hydroxy-N-[-3-[-2-/4-chlorfenylthio/-3-fluorfenyl_]prop-2-enyl_]močovina a
 N-hydroxy-N-[-3-[-2-/4-chlorfenylthio/-6-fluorfenyl_]prop-2-enyl_]močovina.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich prekursory se mohou připravovat následujícími způsoby.

Schéma 1.



kde znamená Y atom bromu nebo chloru, THP tetrahydropyranylovou skupinu, TMS trimethylsilylovou skupinu a R_1 a X mají u obecného vzorce I uvedený význam.

Při způsobu podle schéma 1 se nechává reagovat 2-halogenfenylthiocinnamylhalogenid s o-tetrahydropyranylhydroxylaminem, který se může izolovat nebo nechávat dále reagovat s kyselinou v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel, čímž se získá odpovídající N-cinnamyl-N-hydroxylamin. N-/2-Halogenfenylthiocinnamyl/-N-hydroxylamin se může izolovat nebo se může nechávat dále reagovat s trimethylsilylisokyanátem v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel, čímž se získají žádané sloučeniny obecného vzorce I.

Jakožto vhodná rozpouštědla pro první reakci ve shora uvedeném způsobu přípravy se uvádějí aprotická rozpouštědla, s výhodou dimethylformamid.

Reakce se může provádět při teplotě přibližně 0 až přibližně 50 °C. S výhodou se reakce provádí přibližně při teplotě místnosti.

Jakožto vhodná kyselina pro druhý stupeň přípravy se uvádějí anorganické kyseliny, s výhodou koncentrovaná kyselina chlorovodíková.

Jakožto vhodná rozpouštědla pro druhý stupeň přípravy se uvádějí protická rozpouštědla a s výhodou methanol.

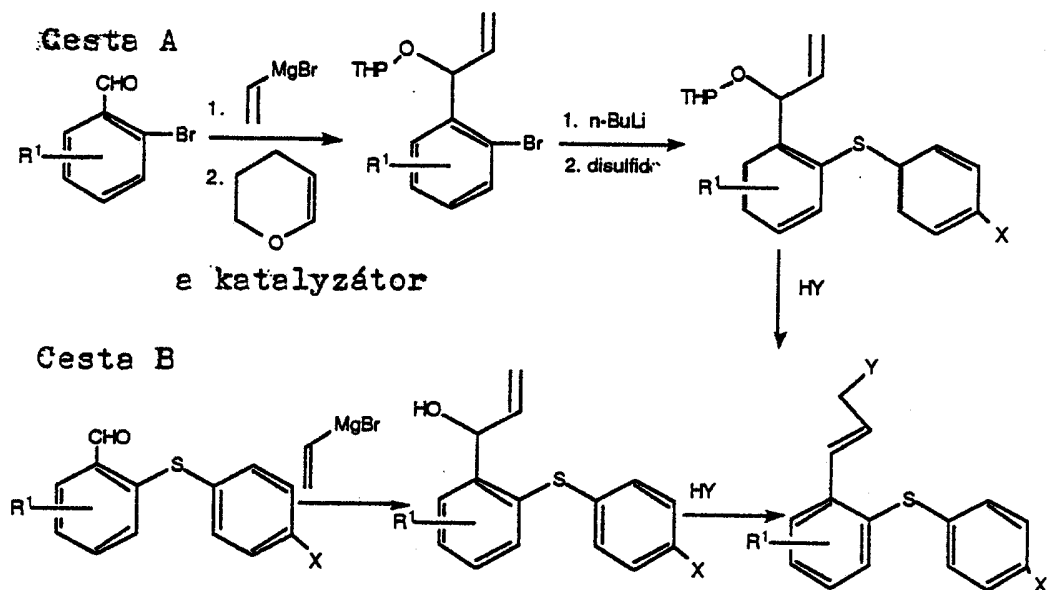
Druhý reakční stupeň se může provádět při teplotě 0 až přibližně 30 °C. S výhodou se reakce provádí přibližně při teplotě místnosti.

Jakožto vhodná rozpouštědla pro isokyanátovou kondenzační reakci se uvádějí ethery a s výhodou dioxan. Reakce se může provádět při teplotě přibližně 0 až přibližně 50 °C, s výhodou se provádí při teplotě místnosti. Reakční složka vzorce H_2NOTHP se připravuje způsobem, který je popsán v Angew. Chem. Int. Ed. 5, str. 511 /1966/.

2-Halogenfenylthiocinnamylhalogenidy, používané při způsobu

podle schéma 1, pokud nejsou obchodně dostupné, se připravují kterýmkoliv ze způsobů podle schéma 2 a 3, pracovníkům v oboru dobře známých.

Schéma 2



Při způsobu podle schéma 2 se vychází z benzaldehydu. Podle cesty B se nechává reagovat 2-halogenfenylthiobenzaldehyd s vinyl Grignardovým činidlem v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel, čímž se získá odpovídající 1-hydroxy-1-/2-halogen-thiofenyl/prop-2-en, který se může izolovat nebo nechávat dále reagovat, jak je dále uvedeno. Reakce se provádí za standardních podmínek pro Grignardovu reakci, které jsou pracovníkům v oboru známy. Podobně se podle cesty A nechává reagovat 2-brombenzaldehyd s vinyl Grignardovým činidlem v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel, čímž se získá odpovídající 1-/2-bromfenyl/prop-2-en-ol, který se může izolovat nebo se může nechávat dále reagovat se vhodnou skupinou chránící alkohol, s výhodou s dihydropyranem v přítomnosti katalyzátoru, s výhodou v přítomnosti oxychloridu fosforečného, čímž se získá odpovídající 1-tetrahydropyranyloxy-1-/2-bromfenyl/prop-2-en. Tento získaný 1-tetrahydropyranyloxy-1-/2-brom-

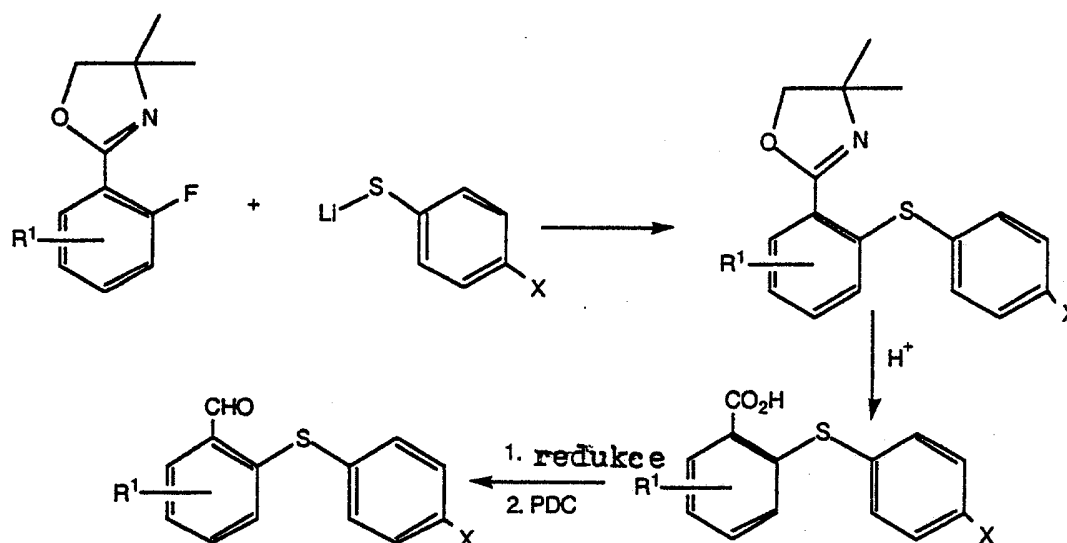
fenyl/prop-2-en se může izolovat nebo se ho může přímo používat pro substituční reakci v poloze 2 v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo v jejich směsi, čímž se získá odpovídající 1-tetrahydropyranyloxy-1-/2-halogenfenylthiofenyl/-prop-2-en, který se může izolovat nebo hydrolyzovat kyselinou v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo v jejich směsi, čímž se získá 2-halogenfenylthiocinnamylhalogenid.

Kondenzace s vinyl Grignardovým činidlem se provádí za standardních podmínek pro Grignardovu reakci, které jsou pracovníkům v oboru známy. Jakkoliv je tetrahydropyranyl uveden ve schéma 2, cesta A, může se používat nejrůznějších skupin chránících alkohol a stálých k zásadám, jako jsou skupiny tetrahydropyranyloxykupina, methoxyethoxymethylová, methoxymethylová a silylová skupina. Reakce se provádí v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel v přítomnosti vhodného kyselého nebo zásaditého katalyzátoru v závislosti na skupině chránící alkohol, které jsou pracovníkům v oboru dobře známy. Substituční reakce se provádí následným zpracováním 1-tetrahydropyranyloxy-1-/2-bromfenyl/prop-2-enu alkylolithiovým činidlem s 1 až 4 atomy uhlíku a vhodným fenylldisulfidem. Vhodnými rozpouštědly pro substituční reakci jsou aprotické ethery, například diethylether a s výhodou tetrahydrofuran. Reakce se provádí při teplotě přibližně -100 až přibližně -40 °C, s výhodou při teplotě přibližně -55 až přibližně -85 °C.

Jak podle cesty A tak podle cesty B schéma 2 se nechávají meziprodukty reagovat s koncentrovanou kyselinou, například s anorganickou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková, čímž se jakožto meziprodukt získá 2-halogenfenylthiocinnamylhalogenid.

Pokud nejsou obchodně dostupné, připravují se výchozí látky pro cestu A a B reakcemi o sobě známými pracovníkům v oboru. Nebo a výhodně se sloučeniny, používané jakožto výchozí látky pro cestu B připravují podle schéma 3.

Schéma 3



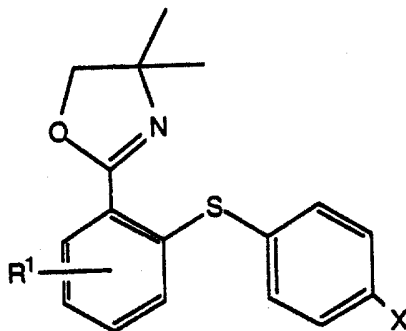
Podle schéma 3 se 4-halogenthiofenol zpracovává alkyllithiovým činidlem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, jako například methyllithiem, n-butyllithiem, sek.-butyllithiem a ~~terc.~~-butyllithiem v aprotickém rozpouštědle včetně etherů, jako je například tetrahydrofuran a diethylether, s výhodou v tetrahydrofuranu, při teplotě přibližně -40 až přibližně -100 °C, s výhodou při teplotě přibližně -55 až přibližně -85 °C, čímž se získá odpovídající lithiumthiolát. Lithiumthiolát se pak nechává reagovat s 2-/2-fluorfenyl/-4,4-dimethyloxazolinem v aprotickém rozpouštědle, jako jsou například ethery, například tetrahydrofuran a diethylether, s výhodou tetrahydrofuran, při teplotě přibližně 0 až přibližně 100 °C, s výhodou přibližně 20 až přibližně 70 °C, čímž se získá orto-halogenfenylthiosubstituent na fenylovém jádru.

Pak se 2-oxazolin hydrolyzuje za použití 4,5N kyseliny chlorovodíkové, přičemž je koncentrace 2-oxazolinu přibližně 0,05 M a udržováním na teplotě zpětného toku se získá odpovídající kyselina 2-/4-halogenfenylthio/benzoová, která se redukuje lithiualuminiumhydridem nebo jiným vhodným hydridovým redukčním činidlem v inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel na odpovídající alkohol, který se může izolovat nebo dále nechávat reagovat s pyridiniumdvojchromanem ve vhodném inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel za získání

2-/4-halogenfenylthio/benzaldehydu.

Nebo se může 2-oxazolin kvarternizovat reakcí s methyljodidem, který se pak redukuje borhydridem sodným nebo jiným vhodným hydridovým redukčním činidlem ve vhodném inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel a pak se hydrolyzuje 3N kyselinou chlorovodíkovou, čímž se získá 2-/halogenfenylthio/benzaldehyd.

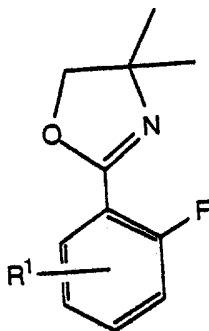
Vynález se také týká způsobu přípravy 2-/2-/4-halogenfenylthio/fenyl-4,4-dimethyloxazolinu obecného vzorce



kde znamená R¹ atom vodíku nebo halogenu a X atom fluoru nebo chloru, přičemž se nechává reagovat.

a/ 4-fluorthiofenol nebo 4-chlorthiofenol s alkyllithiovým činidlem s 1 až 4 atomy uhlíku v aprotickém rozpouštědle při teplotě přibližně -40 až přibližně -100 °C a

b/ odpovídající získaný lithiumthiolát se nechává reagovat s 2-/2-fluorfenyl/-4,4-dimethyloxazolinem obecného vzorce



kde znamená R¹ atom vodíku nebo halogenu, v aprotickém roz-

pouštědla při teplotě přibližně 0 až přibližně 100 °C, čímž se získá 2-[2-/4-halogenfenylthio/fenyl]-4,4-dimethyloxazolin.

Výrazem "inertní nebo v podstatě inertní rozpouštědlo" se zde vždy míní rozpouštědla, která vytvářejí prostředí, vhodné pro reakci, která se však na reakci nijak materiálově nepodílejí.

Popřípadě mohou být nutné modifikace shora uvedených postupů, pokud to vyžadují funkční skupiny určitých substituentů. Takové modifikace nečiní pracovníkům v oboru potíže.

Jak shora uvedeno, týká se vynález také farmaceuticky vhodných solí sloučenin obecného vzorce I. Jakkoliv jsou tyto sloučeniny obecně neutrální, mohou určité sloučeniny podle vynálezu obsahovat dostatečné množství kyselých nebo zásaditých skupin, aby reagovaly s různými netoxickými anorganickými zásadami a netoxickými anorganickými nebo organickými kyselinami za vzniku farmaceuticky vhodných solí. Běžně používanými kyselinami pro přípravu adičních solí s kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, bromobodíková, jodovodíková, sírová a fosforečná, a organické kyseliny, jako je například kyselina p-toluensulfonová, methansulfonová, šťavelová, p-bromfenylsulfonová, karboxylová, jantarová, citronová, benzoová a octová kyselina. Jakožto příklady takových farmaceuticky vhodných solí se uvádějí sulfát, pyrosulfát, hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, methanfosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, kanoát, kaprylát, akrylát, formát, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, sulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β -hydroxybutyrát, glykolát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát a mandelát. Jakožto farmaceuticky výhodné se uvádějí adiční soli s kyselinou buď minerální, jako chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou nebo s organickou jako maleinovou a methan-

sulfonovou.

Adiční soli se zásadou se odvozují od hydroxidů, uhličitů a hydrogenuhličitů alkalických kovů a kovů alkalických zemin a od podobných sloučenin. Jakožto zásady, vhodné pro přípravu adičních solí sloučenin obecného vzorce I se příkladně uvádějí, hydroxid sodný nebo draselný, uhličit sodný nebo draselný, hydrogenuhličit sodný nebo draselný a hydroxid nebo uhličit vápenatý. Obzvláště výhodnými jsou soli sodné a draselné.

Je jasné, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být v různých isomerních formách. Vynález není omezen na nějakou určitou isomerní formu, nýbrž zahrnuje všechny možné isomery a jejich směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také ve formě různých solvátů, podobně jako soli těchto sloučenin, přičemž jsou takové solváty s vodou, methanolem, ethanolem, dimethylformamidem a s podobnými látkami. Také se mohou připravovat směsi takových solvátů. Solváty vznikají například při krystalizaci z rozpouštědel nebo při přípravě v přítomnosti rozpouštědel. Takové solváty rovněž patří do rozsahu vynálezu.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se mohou připravovat reakcí s ekvimolárním množstvím nebo s nadbytkem kyseliny nebo zásady sloučeniny obecného vzorce I ve vhodném inertním nebo v podstatě inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel. Volba příslušného rozpouštědla závisí na relativní rozpustnosti výchozích látek a výsledných solí a může se používat suspenzí raději než roztoků určitých reakčních látek pro získání solí. Reakce přípravy soli se provádí při teplotě přibližně -10 až přibližně 100°C , s výhodou při teplotě místnosti, přičemž se rozpouštědlo odstraňuje o sobě známými způsoby.

Následující příklady praktického provedení vynález objasňují, nijak jej však neomezuují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava N-hydroxy-N- $\left[3-\left[2-(4\text{-fluorfenylthio})-6\text{-fluorfenyl}\right]_7\text{-prop-2-enyl}\right]$ močoviny

A. 2- $\left[2-(4\text{-fluorfenylthio})-6\text{-fluorfenyl}\right]_7$ -4,4-dimethyloxazolin

Do roztoku 4-fluorthiofenolu /3,6 g, 28,4 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C vnese n-butyllithium /17,8 ml 1,6M roztoku v hexanu/. Po 30 minutách se po kapkách přidá 2- $\left[2,6\text{-difluorfenyl}\right]_7$ -4,4-dimethyloxazolin /5,0 g, 23,7 mmol/ v 10 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se ohříváním udržuje na teplotě 60°C po dobu 5,5 hodin. Po ochlazení se reakční směs vlije do vody a extrahuje se diethyletherem. Extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým, čímž se získá surový produkt. Chromatografií na silikagelu za eluování systémem 10 : 1 hexan/ethylacetát se získá žádaná sloučenina.

Elementární analýza

vypočteno	C	63,93	H	4,73	N	4,39	S	10,04	F	11,90
nalezeno	C	63,69	H	4,75	N	4,39	S	10,41	F	11,61

teplota tání 118 až 120°C

B. 2- $\left[4\text{-fluorfenylthio}\right]_7$ -6-fluorbenzoová kyselina

Vnese se 2- $\left[2-(4\text{-fluorfenylthio})-6\text{-fluorfenyl}\right]_7$ -4,4-dimethoxazolin /5,0 g, 15,66 mmol/ do 310 ml 4,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové ve vodě a udržuje se na teplotě zpětného toku přes noc. Ochlazená reakční směs se extrahuje dvakrát ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodou, pak solankou a vysuší se síranem hořečnatým, čímž se získá žádaná sloučenina.

C. 2- $\left[4\text{-fluorfenylthio}\right]_7$ -6-fluorbenzylalkohol

Suspenduje se lithiualuminiumhydrid ve 30 ml suchého diethyletheru za chlazení v ledové lázni. Pak se vnese 2- $\left[4\text{-fluorfenylthio}\right]_7$ -6-fluorbenzoová kyselina /4,53 g, 17,0 mmol/ v 6 ml diethyletheru a 6 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se

se míchá při teplotě místnosti přes noc. Do reakční směsi se pak postupně přidá 0,8 ml vody, 0,8 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 2,4 ml vody. Vzniklá bílá sraženina se odfiltruje a důkladně se promyje diethyletherem. Filtrát a promývací kapalina se spojí a zkoncentrují se, čímž se získá žádaná sloučenina.

D. 2-/4-Fluorfenylthio/-6-fluorbenzaldehyd

Pyridiniumdvojchroman /8,34 g, 22,2 mmol/ se suspenduje ve 30 ml methylenchloridu, Do suspenze se po kapkách přidá roztok 2-/4-fluorfenylthio/-6-fluorbenzylalkoholu /3,73 g, 14,8 mmol/ v 10 ml methylenchloridu. Reakční směs se pak míchá přes noc. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu /Celite/ a přes silikagel, čímž se získá žádaná sloučenina o teplotě tání 94 až 97 °C.

E. 1- γ -2-/4-fluorfenylthio/-6-fluorfenyl_7prop-2-en-1-ol

Rozpustí se 2-/4-fluorfenylthio/-6-fluorbenzaldehyd /2,06 g, 8,23 mmol/ ve 21 ml suchého tetrahydrofuranu a ochladí se na teplotu -78 °C. Pak se po kapkách přidá vinylmagnesiumbromidový roztok /12,4 ml 1,0M roztoku v tetrahydrofuranu/ a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se pak vlije do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se diethyletherem. Extrakty se promyjí vodou a solankou a vysuší se uhlíčitým draselným, čímž se získá žádaná sloučenina.

F. 1- γ -2-/4-fluorfenylthio/-6-fluorfenyl_7-3-bromprop-1-en

Rozpustí se 1- γ -2-/4-fluorfenylthio/-6-fluorfenyl_7prop-2-en-1-ol /2,29 g, 8,23 mmol/ v 10 ml hexanu a 10 ml diethyletheru a ochladí se v ledové lázni. Pak se po kapkách přidá koncentrovaná kyselina bromovodíková /4,6 ml, 41,2 mmol/ a reakční směs se intenzivně míchá po dobu pěti hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se pak vlije do vody a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Extrakty se promyjí vodou a pak solankou a vysuší se síranem hořečnatým, čímž se získá žádaná sloučenina.

G. N- $\text{[3-[2-(4-fluorfenylthio)-6-fluorfenyl]prop-2-enyl]}$ -O-tetrahydropyranylhdroxylamin

Rozpustí se O-tetrahydropyranylhdroxylamin /2,88 g, 24,6 mmol/ v 15 ml tetrahydrofuranu suchého. Přidá se roztok 1- $\text{[2-(4-fluorfenylthio)-6-fluorfenyl]prop-1-en}$ /2,80 g, 8,2 mmol/ v 6 ml dimethylformamidu a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do 200 ml vody a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Extrakty se promyjí třikrát vodou a pak solankou a vysuší se síranem hořečnatým, čímž se získá surový produkt. Chromatografie na silikagelu za eluování systémem 5 : 1 hexan/ethylacetát poskytuje žádanou sloučeninu.

H. N- $\text{[3-[2-(4-fluorfenylthio)-6-fluorfenyl]prop-2-enyl]}$ -hydroxylamin

Rozpustí se N- $\text{[3-[2-(4-fluorfenylthio)-6-fluorfenyl]prop-2-enyl]}$ -O-tetrahydropyranylhdroxylamin /1,26 g, 3,34 mmol/ v 17 ml methanolu a ochladí se v ledové lázni. Pak se po kapkách přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková /1,7 ml/ a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří k suchu a pak se suspenduje v nasyceném roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Extrakty se promyjí vodou a pak solankou a vysuší se uhličitane draselným, čímž se získá žádaná sloučenina.

I. N-Hydroxy-N- $\text{[3-[2-(4-fluorfenylthio)-6-fluorfenyl]prop-2-enyl]}$ močovina.

Rozpustí se N- $\text{[3-[2-(4-fluorfenylthio)-6-fluorfenyl]prop-2-enyl]}$ hydroxylamin /0,91 g, 3,1 mmol/ v 16 ml suchého dioxanu. Potom se přidá po kapkách trimethylsilylisokyanát /0,36 g, 3,1 mmol/ a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se vlije do 1H roztoku kyseliny chlorovodíkové a pak se extrahuje dvakrát diethyletherem. Extrakty se promyjí vodou a pak solankou a vysuší se uhličitane draselným, čímž se získá žádaný surový produkt. Překrystallizací z ethylacetátu se získá žádaná sloučenina o teplotě tání 138 až 139,5 °C.

Elementární analýza

vypočteno	C	57,13	H	4,19	N	8,33	S	9,53	F	11,29
nalezeno	C	57,42	H	4,32	N	8,13	S	9,27	F	11,11

Příklad 2

Příprava N-hydroxy-N- γ -[3-[2-(4-fluorfenylthio)fenyl]prop-2-enyl]močoviny

A. 1-/2-bromfenyl/prop-2-en-1-ol

Do 2-brombenzaldehydu /27 g, 0,146 mmol/ v suchém tetrahydrofuranu, ochlazeném na -78°C v lázni suchého ledu a isopropylalkoholu, se přidá 175 ml 1,0M roztoku vinyl Grignardova činidla v tetrahydrofuranu po kapkách a reakční směs se nechá pomalu přes noc ohřát na teplotu místnosti. Do reakční směsi se pak přidá chlorid amonný /nasycený roztok/ a tetrahydrofuran se odpaří. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se dvakrát diethyletherem, promyje se vodou a solankou a vysuší se uhličitane draselným, čímž se získá žádaná sloučenina.

B. 1-Tetrahydropyranyloxy-1-/2-bromfenyl/prop-2-en

Do 1-/2-bromfenyl/prop-2-en-1-olu /31,0 g, 0,145 mol/ ve 150 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 20 ml 3,4-dihydro-2H-pyranu a pak 1 ml oxychloridu fosforečného a směs se míchá přes konectýdne při teplotě místnosti. Reakční směs se pak neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a zkoncentruje se. Získaná hmota se rozdělí mezi vodu a diethylether a vodná vrstva se opět extrahuje diethyletherem. Organické extrakty se spojí a promyjí se vodou a solankou a vysuší se uhličitane draselným a zkoncentrují se. Surová žádaná sloučenina se zpracovává chromatografií v tenké vrstvě za použití gradientu čistý hexan až 5 % ethylacetátu v hexanu, čímž se získá žádaná sloučenina.

C. 1-Tetrahydropyranyloxy-1- γ -[2-(4-fluorfenylthio)fenyl]prop-2-en

Do 1-tetrahydropyranyloxy-1-/2-bromfenyl/prop-2-enu /5,39 g, 18,1 mmol/ v 60 ml suchého tetrahydrofuranu, ochlazeného na teplotu -78°C se přidá n-butyllithium /12,5 ml 1,6M

roztoku v hexanu/ a reakční směs se míchá po dobu pěti minut. Do reakční směsi se přidá 4-fluorfenyldisulfid /5,54 g, 18 mmol/ v 15 ml suchého tetrahydrofuranu. Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Do směsi se vnese nasycený roztok chloridu amonného a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Organické extrakty se promyjí dvakrát vodou a pak solankou a vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se. Chromatografií v tenké vrstvě surového produktu se získá žádaná sloučenina za použití hexanu a pak systému 20 : 1 hexan/diethylether.

D. 1- $\overline{\text{C}}^2$ -4-fluorfenylthio/fenyl $\overline{\text{C}}^7$ -3-bromprop-1-en

Do 1-tetrahydropyranyloxy-1- $\overline{\text{C}}^2$ -4-fluorfenylthio/fenyl $\overline{\text{C}}^7$ -prop-2-enu /2,71 g, 7,87 mmol/ ve 20 ml diethyletheru v prostředí dusíku a v ledové lázni se vnese koncentrovaný bromovodík a směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny. Ledová lázeň se odstraní a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se dvakrát hexanem. Organické extrakty se spojí a promyjí se vodou a pak solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentrují se, čímž se získá žádaná sloučenina.

E. N- $\overline{\text{C}}^3$ - $\overline{\text{C}}^2$ -4-fluorfenylthio/fenyl $\overline{\text{C}}^7$ prop-2-enyl $\overline{\text{C}}^7$ -O-tetrahydropyranylhydroxylamin

Do O-tetrahydropyranylhydroxylaminu /2,77 g, 23,6 mmol/ v 10 ml suchého dimethylformamidu se přidá po kapkách 1- $\overline{\text{C}}^2$ -4-fluorfenylthio/fenyl $\overline{\text{C}}^7$ -3-bromprop-1-en /2,54 g, 7,87 mmol/ v 10 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se vlije do 200 ml vody a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Organické extrakty se spojí, promyjí se dvakrát vodou a pak solankou, vysuší se uhličitánem draselným a zkoncentrují se. Surový produkt se čistí chromatografií v tenké vrstvě za použití systému 3 : 1 hexan/ethylacetát a pak 2 : 1 hexan/ethylacetát, čímž se získá žádaná sloučenina.

F. N- $\overline{\text{C}}^3$ - $\overline{\text{C}}^2$ -4-fluorfenylthio/fenyl $\overline{\text{C}}^7$ prop-2-enyl $\overline{\text{C}}^7$ hydroxylamin

Do N- $\overline{\text{C}}^3$ - $\overline{\text{C}}^2$ -4-fluorfenylthio/fenyl $\overline{\text{C}}^7$ prop-2-enyl $\overline{\text{C}}^7$ -O-tetrahydropyranylhydroxylaminu /1,76 g, 4,9 mmol/ ve 25 ml methanolu

a ochlazeného v ledové lázni se vnese 2,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové po kapkách. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a zahustí se pak k suchu. Směs se rozdělí mezi diethylether a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva se extrahuje ještě jednou diethyletherem. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou a vysuší se uhličitanem draselným, čímž se získá žádaná sloučenina.

G. N-hydroxy-N- β - β -2-/4-fluorfenylthio/fenyl γ prop-2-enyl γ -močovina

Do N- β - β -2-/4-fluorfenylthio/fenyl γ prop-2-enyl γ hydroxylaminu /1,30 g, 4,7 mmol/ ve 24 ml suchého dioxanu se přidá po kapkách trimethylsilylisokyanát a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se pak vlije do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se dvakrát diethyletherem. Organické extrakty se spojí, promyjí se 1N kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát vodou a potom solankou, vysuší se síranem hořečnatým. Pevlá látka se překrystaluje z ethylacetátu a promyje se studeným diethyletherem, čímž se získá žádaná sloučenina o teplotě tání 124 až 125 °C.

Elementární analýza

vypočteno	C 60,36	H 4,75	N 8,80	S 10,07
nalezeno	C 60,54	H 4,75	N 8,66	S 9,85

Příklad 3

Příprava N-hydroxy-N- β - β -2-/4-fluorfenylthio/-4- fluorfenyl γ prop-2-enyl γ močoviny

A. 2- β -2-/4-fluorfenylthio/-4-fluorfenyl γ -4,4-dimethyloxazolin

Do 4-fluorthiofenolu /9,26 g, 72,2 mmol/ v suchém tetrahydrofuranu se v prostředí dusíku a za ochlazení na teplotu -78 °C přidá po kapkách n-butyllithium /45,2 ml 1,6M roztoku/ za získání bílé suspenze. Do této směsi se přidá 2,2,4-difluorfenyl/-4,4-dimethyloxazolin /7,63 g, 36,1 mmol/ ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu po kapkách. Reakční směs se nechá

ohřát na teplotu místnosti přes noc. Přidá se dalších 50 ml tetrahydrofuranu, čímž se získá roztok a reakční směs se pak míchá pře konec týdne. Směs se vlije do vody, okyselí se na hodnotu pH 5 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Smě se extrahuje dvakrát diethyletherem a organické extrakty se spojí a promyje se vodou a pak 0,2 N roztokem hydroxidu sodného. Organická vrstva se opět promyje vodou a pak solankou, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se za získání 13,2 g surového produktu, který se překrystaluje z hexanu, čímž se získá žádaný produkt.

B. N-hydroxy-N- $\angle$ 3- $\angle$ 2-/4-fluorfenylthio/-4- fluorfenyl_7-prop-2-enyl_7močovina

V podstatě stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, stupeň B až stupeň I se získá žádaná sloučenina. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 0,94 g žádané sloučeniny o teplotě tání 151 až 153 °C.

Elementární analýza

vypočteno	C	57,13	H	4,20	N	8,33	S	9,53	F	11,30
nalezeno	C	57,11	H	4,39	N	8,52	S	9,36	F	11,60

Příklad 4

Příprava N- hydroxy-N- $\angle$ 3- $\angle$ 2-/4-fluorfenylthio/-5-fluorfenyl_7-prop-2-enyl_7močoviny

V podstatě stejně, jako je popsáno v příkladu 3, za použití vhodně substituovaného 2-/2,5-difluorfenyl/-4,4-dimethyloxazolinu se získá 0,31 žádané sloučeniny po překrystalování z ethylacetátu.

Elementární analýza

vypočteno	C	57,13	H	4,20	N	8,33	S	9,53	F	11,30
nalezeno	C	57,32	H	4,16	N	8,10	S	9,57	F	11,50

Příklad 5

Příprava N-hydroxy-N- $\angle$ 3- $\angle$ 2-/4-chlorfenylthio/fenyl_7prop-2-enyl_7močoviny

V podstatě stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, stupeň E až I se získá žádaná sloučenina z obchodně dostupného 2- $\text{[3-(4-chlorfenylthio)]-7-benzaldehyd}$. Má teplotu tání 126 až 128 °C. Elementární analýza:

vypočteno	C	57,40	H	4,52	N	8,37
nalezeno	C	57,54	H	4,41	N	8,37

Příklad 6

Příprava N-hydroxy-N- $\text{[3-(2-(4-fluorfenylthio)-3-fluorfenyl)]-prop-2-enyl}$ močoviny

V podstatě stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, se získá žádaná sloučenina o teplotě tání 127 až 128 °C.

Elementární analýza

vypočteno	C	57,13	H	4,19	N	8,33	S	9,53	F	11,39
nalezeno	C	57,12	H	4,15	N	8,27	S	9,69	F	11,85

Příklad 7

Příprava N-hydroxy-N- $\text{[3-(2-(4-chlorfenylthio)-3-fluorfenyl)]-prop-2-enyl}$ močoviny

V podstatě stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 3, se připraví žádaná sloučenina o teplotě tání 125 až 127 °C.

Elementární analýza

nalezeno	C	54,47	H	4,00	N	7,94	S	9,09	Cl	10,05	F	5,38
vypočteno	C	54,39	H	4,00	N	7,65	S	8,83	Cl	10,00	F	5,69

Příklad 8

Příprava N-hydroxy-N- $\text{[3-(2-(4-chlorfenylthio)-6-fluorfenyl)]-prop-2-enyl}$ močoviny

V podstatě stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 3, se získá žádaná sloučenina o teplotě tání 137 až 139 °C.

Elementární analýza

vypočteno C 54,57 H 4 N 7,94 S 9,09 Cl 10,05 F 5,38
nalezeno C 54,67 H 4 N 7,78 S 9,24 Cl 10,03 F 5,66

Způsobem, popsaným v uvedených příkladech, může pracovník v oboru připravit také další sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu.

Jak shora uvedeno, hodí se sloučenina podle vynálezu obecného vzorce I pro inhibici konverze arachidonové kyseliny 5-lipoxygenasou na 5-hydroxy-6,8,11,14-dikosatetraenovou kyselinu /5-HPETE/. Proto se vynález také týká způsobu inhibice konverze arachidonové kyseliny na leukotrieny, čímž se míní podávání savcům v případě potřeby 5-lipoxygenasové inhibice 5-lipoxygenasu inhibující dávky sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

Zde používaným výrazem "účinné množství" se vždy míní množství sloučeniny podle vynálezu, které je schopné inhibovat první stupeň biochemické syntézy, při kterém se kyselina arachidonová převádí na leukotrieny^{reakce}, která je katalyzovaná enzymem 5-lipoxygenasa a které zvláště inhibuje 5-lipoxygenasu. Inhibice 5-lipoxygenasy podle vynálezu zahrnuje jak případné léčebně terapeutické tak profylaktické ošetřování. Specifická dávka sloučeniny, podávané podle vynálezu, závisí na různých okolnostech, jako je například příslušná podávaná sloučenina, cesta podání a ošetřovaný stav. Zpravidla je denní dávka přibližně 0,01 mg/kg až přibližně 20 mg/kg účinné látky. Výhodnou denní dávkou je přibližně 0,05 až přibližně 10 mg/kg a nejvýhodnější přibližně 0,1 až přibližně 5,0 mg/kg.

Farmaceutické prostředky se mohou podávat nejrůznějším způsobem, například orálně, rektálně, transdermálně, subkutánně, intravenózně, intramuskulárně a intranasálně. Zvláštní charakteristikou sloučenin obecného vzorce I je jejich vysoká

účinnost, a proto i malé dávky jsou schopny účinně inhibovat 5-LO katalyzovanou reakci.

S leukotrieny jsou spojeny nejrozličnější fyziologické funkce. Proto je možno sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu používat v případě savců pro ošetřování nejrozličnějších poruch, souvisejících s leukotrieny, jako je astma, alergická onemocnění /včetně alergické rýmy/, zánětlivých onemocnění střev, lupenky, ischemie, záchvatů, arthritidy a ARDS. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou proto vhodné pro ošetřování uvedených onemocnění prostřednictvím inhibice 5-lipoxygenasy katalyzované konverze arachidonové kyseliny na leukotrieny podáváním účinné dávky při astma, při alergických onemocněních, při zánětlivém onemocnění střev, při lupence, při záchvatech, při ischemii při ARDS nebo při arthritidě.

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou před podáním zpracovávají na farmaceutické prostředky. Vynález se proto také týká farmaceutických prostředků, které obsahují účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli a farmaceuticky vhodný nosič, excipient nebo ředidlo.

Účinná látka v takových prostředcích je obsažena ve hmotnostním množství 0,1 až 99,9 %. Výrazem "farmaceuticky vhodný" se míní nosič, ředidlo nebo excipient kompatibilní s ostatními složkami prostředku a zdravotně nezávadný.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby za použití snadno dostupných složek. Při přípravě farmaceutického prostředku se účinná látka mísí s nosičem a pak se zpracovává na kapsle nebo se uzavírá do sáčku, nebo do papírového nebo jiného obalu. Pokud je nosič ředidlem, může být pevný, polopevný nebo kapalný, a působí jako excipient nebo pojídko nebo prostředí pro účinnou látku. Farmaceutické prostředky mohou mít formu tablet, pilulek, prášků, kosočtverečků, sáčků, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů /ve formě pevné látky nebo v kapalném prostředí/, mastí s až hmotnostně 10 % účinné látky, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, sterilních vstřikovatelných roztoků, sterilních prášků a podobných prostředků.

Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se příkladně uvádějí, laktoza, dextroza, sacharoza, sorbitol, mannitol, škroby, akacia, fosforečnan vápenatý, algináty, tragakanth, želatina, křemičitan vápenatý, mikrokryсталická celulóza, polyvinylpyrrolidon, celulóza, vodný sirup, methylcelulóza, methylhydroxybenzoáty, propylhydroxybenzoáty, mastek, stearát hořečnatý a minerální olej. Farmaceutické prostředky mohou kromě toho obsahovat mazadla, smáčedla, sladidla, ochucovací přísady a pomocné přísady. Prostředky podle vynálezu se mohou formulovat tak, že mají okamžité, prodloužené nebo odložené působení po podání účinné látky nemocnému.

Prostředky se výhodně formulují jakožto jednotkové dávky, přičemž každá dávka obsahuje přibližně 0,1 až přibližně 500 mg a s výhodou 1 až přibližně 250 mg účinné látky. Výrazem "jednotková dávkovací forma" zde užívaným se vždy míní fyzikálně oddělené jednotky, které jsou vhodné pro podávání lidem a savcům, přičemž každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné látky stanovené k dosažení žádoucího terapeutického působení spolu se vhodným nosičem.

Následující příklady objasňují, avšak nijak neomezují, farmaceutické prostředky podle vynálezu. "Účinnou látkou se vždy míní sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

Farmaceutický prostředek 1

Tvrdé želatinové kapsle se připravují za použití těchto složek:

	Množství /mg/kapsle/
účinná látka	250
sušený škrob	200
stearát hořečnatý	<u>10</u>
celkem	460 mg

Uvedené složky se promísí a plní se do tvrdých želatinových kapslí, aby každá kapsle obsahovala 460 mg.

Farmaceutický prostředek 2

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství /mg/tableta/
účinná látka	250
mikrokrystalická celulóza	400
sublimovaný oxid křemičitý	10
kyselina stearová	<u>5</u>
celkem	665 mg

Složky se smísí a tlačí se na formu tablet vždy o hmotnosti tablety 665 mg.

Farmaceutický prostředek 3

Aerosolový roztok se připravuje z těchto složek:

	Množství /hmotn. %/
účinná látka	0,25
ethanol	29,75
hnací prostředek 22 /chlorodifluor- methan/	<u>70,00</u>
celkem	100,00

Účinná látka se smísí s ethanolem a směs se přidá po částech do hnacího prostředku 22, ohřeje se na 30 °C a převede se do plnicího zařízení. Požadované množství se vnese do nádoby z nerezavějící oceli a zředí se zbylým hnacím prostředkem. Obal se opatří ventilem, uvolňujícím jednotkovou dávku.

Farmaceutický prostředek 4

Tableta, obsahující vždy 60 mg účinné látky

účinná látka	60 mg
škrob	45 mg
mikrokrystalická celulóza	35 mg
polyvinylpyrrolidon /10% vodný roztok/	4 mg
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5 mg
magnesiumstearátový škrob	0,5 mg
mastek	<u>1,0 mg</u>
celkem	150 mg

Účinná látka, škrob a celulóza se vede sítím o průměru ok 355 mikrometrů /US mesh 45/ a důkladně se promísí. Vodný roztok, obsahující polyvinylpyrrolidon, se smísí se získaným práškem a směs se vede sítím o průměru ok 1400 mikrometrů /US mesh 14/. Takto připravené granule se suší při teplotě 50 °C a vedou se sítím o průměru ok 1000 mikrometrů /US mesh 18/. Pak se přidá natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek, předem protlačené sítím o průměru ok 250 mikrometrů /US mesh 60/, směs se promísí a lisuje se na tabletovacím stroji na tablety o hmotnosti 150 mg.

Farmaceutický prostředek 5

Kapsle, obsahující vždy 80 mg účinné látky se připravuje z těchto složek:

účinná látka	80 mg
škrob	59 mg
mikrokrystalická celulóza	59 mg
stearát hořečnatý	<u>2 mg</u>
celkem	200 mg

Účinná látka, škrob, mikrokrystalická celulóza a stearát hořečnatý se smísí, vedou se sítím o průměru ok 355 mikrometrů /US mesh 45/ a plní se do tvrdých želatinových kapslí vždy v množství 200 mg na kapsli.

Farmaceutický prostředek 6

Čípek, obsahující vždy 225 mg účinné látky, se připravuje z těchto složek:

účinná látka	225 mg
glyceridy nasycené mastné kyseliny	<u>2000 mg</u>
celkem	2225 mg

Účinná látka se vede sítím o průměru ok 250 mikrometrů /US mesh 60/ a suspenduje se v glyceridech nasycené mastné kyseliny, předem roztavených za použití minimálního tepla. Směs se lije do čípkové formy o jmenovité kapacitě 2 g a nechá se ochladit.

Farmaceutický prostředek 7

Suspenze obsahující 50 mg účinné látky na 5 ml dávku, se připravuje z těchto složek:

účinná látka	50,00 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 ml
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,00 ml

Účinná látka se vede sítem o průměru ok 355 mikrometrů /US mesh 45/ a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou na hladkou pastu. Pak se přidá roztok kyseliny benzoové, chuťová přísada a barvivo, zředěné částí vody, za míchání. Nakonec se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Farmaceutický prostředek 8

Prostředek pro intravenozní podání se připravuje z následujících složek:

účinná látka	100 mg
alginát sodný	500 mg
isotonická solanka	1000 mg

Roztok shora uvedených složek se obecně podává intravenózně ošetřovanému jedinci rychlostí 1 ml/min.

Následující zkoušky dokládají schopnost sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu inhibovat 5-lipoxygenasu.

Senzitizační procesy

Sameček morčete kmene Hartley /o hmotnosti 200 až 250 g/ se aktivně senzitivizuje třemi injekcemi ovalbuminu /OA, 10 mg/kg/. Ovalbumin se podává intraperitoneálně první den a třetí den a subkutánně pátý den. Pokusy in vitro se pak provádějí za 21 až 15 dní.

Obecně in vitro:

V den zkoušky se morče usmrtí zadušením oxidem uhličitým a vyjmou se průdušnice, očistí se od obklopující tkáně a rozříznou se na spirálovité pásy. Každý pás se rozpůlí k provedení paralelních zkoušek. Tkáně se vnesou do 10 ml opláštěných tkáňových lázní, udržovaných na teplotě 37 °C a bavlněnou nití se upevní snímač tlaku Grass /FT03C/. Změny isometrického tlaku se objeví na obrazovce polygrafu Grass /Model 7D/. Průdušnicové pásy se smočí v modifikovaném Krebsově roztoku následujícího složení /v milimol/ 118,2 chloridu sodného, 4,6 chloridu draselného, 2,5 dihydrátu chloridu vápenatého, 1,2 heptahydrátu síranu hořečnatého, 2,8 hydrogenuhličitanu sodného, 1,0 dihydrogenfosforečnanu draselného, 10,0 dextrozy. Pufr obsahuje indomethacin /5 μ M/, který navozuje kontrakce cysteinylleukotrienů /LT/ odstraněním vlivu cyklooxygenasových produktů. Tkáňové lázně se provzdušní směsí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Průdušnicové pásy se za zbytkového napětí 2 g ponechají minimálně 60 minut stabilizovat a pak se zkouší. V průběhu stabilizace se lázně vyměňují každých 15 minut.

Křivky odezvy na koncentraci

Kumulativní křivky odezvy na koncentraci se získají z průdušnicových pásků při zvyšování koncentrace agonistu v orgánové lázni při polodávkových přívazcích, přičemž předchozí koncentrace zůstává ve styku s tkání /van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 až 330 /1963/. Agonistová koncentrace se zvyšuje po dosažení vrcholu kontrakce vyvolané předešlou koncentrací. Jedna křivka koncentrace - odezva se získá pro každou tkáň. K minimalizaci odchylek mezi tkáněmi se kontrakční odezvy vyjadřují jako procento maximální odezvy carbacholu /10 μ M/, přidaného do lázně na konci křivky koncentrace - odezva. Zpočátku se tkáň iniciuje carbacholem /10 μ M/ a pak se 60 minut stabilizují k zajištění životnosti tkáně. Po zaznamenání maximální odezvy na počáteční iniciaci carbacholem se tkáň promyje a znova se stabilizují po dobu 60 minut před započatím zkušebního protokolu.

Stanovení EC_{50} a procenta inhibice

Hodnocení vlivu nových inhibitorů 5-lipoxygenasy při Schultz-Dalově reakci se provádí tak, že se každá sloučenina inkubuje s tkání po dobu 30 minut před nastartováním křivek. Přidá se pojídko /DMSO/ do párových kontrolních tkání. Pyrileamin /10 μ M/ se přidá do všech lázní v této chvíli k blokování působení uvolněného histaminu. Získaná odezva koncentrace antigenu 30 ng/ml se zaznamenává v nepřítomnosti a v přítomnosti drogy podle vynálezu a pro každou dvojici tkání se vypočte procentová inhibice. Hodnoty IC_{50} se stanoví lineární regresí.

Používá se křivky odezvy na LT nebo carbachol ke stanovení specifity činidla jakožto inhibitoru 5-lipoxygenasy. Při těchto zkouškách se zkoušená sloučenina obecného vzorce I inkubuje, jak shora uvedeno. Hodnoty EC_{50} , které znamenají molární koncentraci agonistu, potřebné k navození 50 % maximální odezvy, se stanoví lineární regresí. Rozdíly EC_{50} v přítomnosti nebo v nepřítomnosti zkoušené sloučeniny obecného vzorce I se analyzují Studentovým t-testem; ^{výsledky} s hodnotou P menší než 0,05 se považují jako významné.

Studie in vivo

Sameček morčete Hartley /o hmotnosti 350 až 500 g/ pasivně senzitized proti ovalbuminu i.p. podáním 0,3 ml antisera 2 dny před zkouškou se používá při pokusech. Připraví se hyperimunní serum z aktivně senzitizedovaného samečka morčete, kondicionovaného 2 mg ovalbuminu v 50% kompletním Freundově adjuvantu i.p. den 1 a den 5. Ve dnu 21 se morčata zabijí a serum se shromáždí a uloží při teplotě $-20^{\circ}C$. V den zkoušky se pasivně senzitizedovaná morčata anestetizují 35 až 40 mg/kg i.p. podáním natriumpentobarbitalu. Pravá krční žíla se kanuluje trubičkou Tygon /o.d. 03/ spojenou s injekční stříkačkou pro podání zvolené drogy podle vynálezu. Měří se krevní tlak měřičem tlaku Statham spojeným se sondou Tygon, umístěnou v levé hrdelní tepně. Průdušnice se kanuluje a každému zvířeti se dodává vzduch Harvardovým respirátorem pro hlodavce, přivádějícím objemově 1 ml/100 g tělesné hmotnosti při míře 60 nádechů ze minutu. Podá se sukcinylcholin /5 mg/kg/ i.v. k potlačení spontánního dýchání. Měří se vnitroprůduš-

nicový tlak, index celkové plicní odolnosti Stathamovým měřičem tlaku, spojeným s T trubičkou průdušnicové kanyly. Výstupní signál měřiče tlaku se přenáší na obrazovku polygrafu Grass. Tělesná teplota se udržuje na normální výši isothermální poduškou Deltaphase. Před operativním zákrokem se morčeti podá zkoušená sloučenina nebo nosič /PEG 400/ orální sondou nebo OA a stanovuje se čas po orálním podání. Morčata se předem ošetří i.v. pyrilaminem /5 mg/kg, propranololem /1 mg/kg/ a indomethacinem 10 mg/kg/ 5 minut před podáním ovalbuminu /OA/. Ovalbuminem navozený vzrůst tlaku v průdušnici se vyjadřuje jako procento maximálního tlaku získaného při zasvorkování průdušnice hemistatem. Ke stanovení vlivu každé drogy podle vynálezu se vypočítává procento inhibice se zřetelem na nosič a na každou drogu, použitou pro ošetření morčat se zřetelem na každou zkoušenou koncentraci.

Tabulka II

Inhibice 5-LO

	In vitro IC ₅₀ μM	In vivo procento inhibice při 30 mg/kg, P.o. 2 h
1	2,10	78
2	1,00	50
3	0,60	30 ^a
4	0,39	81
5	1,20	76
6	0,62	75
7	2,40	93
8	1,80	51
9	1,00	93

Poznámka: ^a znamená dávku 10 mg/kg

Popis a příklady vynález toliko objasňují a jsou přirozeně možné různé modifikace, spadající do rozsahu patentových nároků.

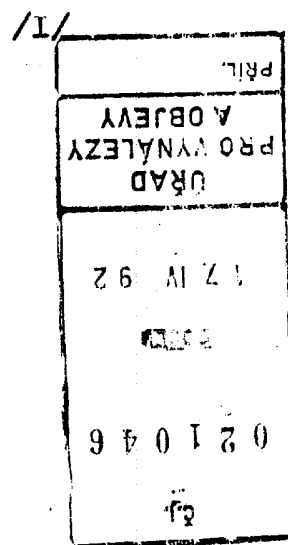
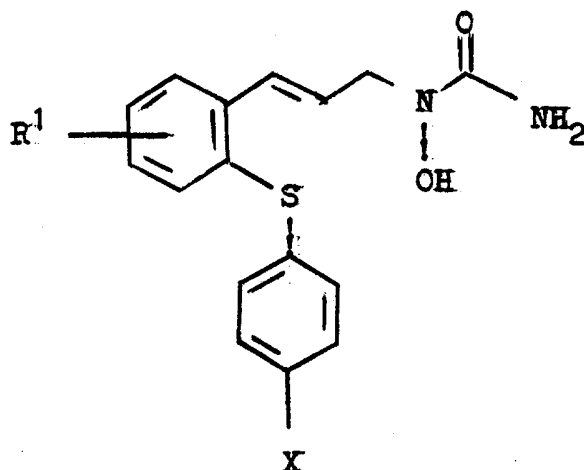
Průmyslová využitelnost

Účinné látky inhibující 5-lipoxygenasu.

JUDr. Otakar ŠVORČÍK
advokát

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. N-Hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -halogenfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{fenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$ obecného vzorce I



kde znamená

R^1 atom vodíku nebo atom halogenu a

X atom fluoru nebo chloru a

jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. N-Hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -halogenfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{fenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$ podle nároku 1 obecného vzorce I, kterou je
 N-hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -4-fluorfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ -6\text{-fluorfenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$,
 N-hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -4-fluorfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ -5\text{-fluorfenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$,
 N-hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -4-fluorfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ -4\text{-fluorfenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$,
 N-hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -4-chlorfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ -6\text{-fluorfenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$,
 N-hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -4-chlorfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{fenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$,
 N-hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -4-fluorfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ -3\text{-fluorfenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$,
 N-hydroxy-N- $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -4-chlorfenylthio $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ -3\text{-fluorfenyl} \end{smallmatrix} \right]$ prop-2-enyl $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ \text{močovina} \end{smallmatrix} \right]$,

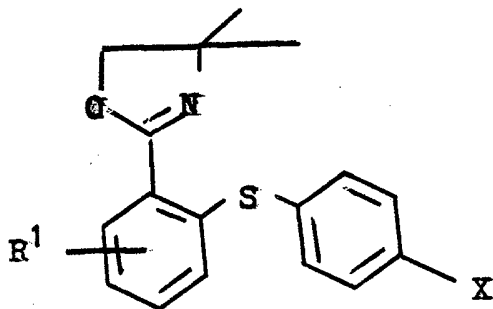
N-hydroxy-N-[3-[2-/4-fluorfenylthio/fenyl]prop-2-enyl]-7-močovina
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Farmaceutický prostředek inhibující 5-lipoxygenasu, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 a 2 spolu s jedním nebo s několika farmaceuticky vhodnými nosiči, excipienty nebo ředidly.

4. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a 2 jakožto činidla inhibujícího 5-lipoxygenasu.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 a 2 používaná při ošetřování astma, arthritis, alergie, zánětlivého onemocnění střev, lupenky, záchvatů, syndromu dechových obtíží dospělých nebo ischemie.

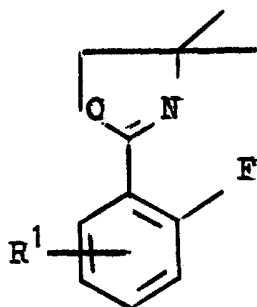
6. Způsob přípravy 2-[2-/4-halogenfenylthio/fenyl]-4,4-dimethyloxazolinu obecného vzorce



kde znamená R¹ atom vodíku nebo atom halogenu a X atom fluoru nebo atom chloru, vyznačující se tím, že

a/ nechává se reagovat 4-fluorthiofenyl nebo 4-chlorthiofenyl s alkylthiovým činidlem s 1 až 4 atomy uhlíku v aprotickém rozpouštědle při teplotě -40 až -100 °C a

b// získaný lithiumthiolát se nechává reagovat s 2-/2-fluorfenyl/-4,4-dimethyloxazolinem obecného vzorce



kde znamená R^1 atom vodíku nebo atom halogenu, v aprotickém rozpouštědle při teplotě 0 až 100 °C.

JUDr. Otakar ČVORČÍK
advokát.