



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220334
(11) (B3)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/84

(22) Přihlášeno 10 04 79
(21) (PV 7194-80)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 11 85

(72)

Autor vynálezu

FERRINI PIER GIORGIO dr., BINNINGEN, GÖSCHKE RICHARD dr.,
BOTTMINGEN (Švýcarsko)

(73)

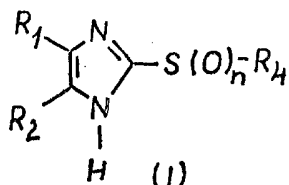
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů merkaptimidazolu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných 2-merkaptimidazolů obecného vzorce I



v němž

alespoň jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená nesubstituovanou thienylovou, pyridylovou nebo 1-oxidopyridylovou skupinu, a druhý znamená popřípadě nižší alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou fenylovou skupinu,

n znamená číslo 1 nebo 2, a

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami.

Organické zbytky a sloučeniny, které se shora a dále označují jako „nižší“ obsahují až 4 atomy uhlíku.

Thienylovou skupinou je například 2-thienylová skupina a pyridylovou skupinou je například 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina.

Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlí-

2

ku je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, nebo *n*-, iso-, sek. nebo terc.butylová.

Alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina nebo *n*-, sek., iso-, nebo terc.butoxy skupina.

Halogenem je výhodně halogen s atomovým číslem až do 35, jako fluor, chlor nebo brom.

Solemi sloučenin vzorce I jsou především farmaceuticky použitelné adiční soli se silnými kyselinami, jako s minerální kyselinou, například soli s halogenovodíkovými kyselinami, především s chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou kyselinou, tj. hydrohalogenidy, především hydrochloridy a hydrobromidy, nebo soli s kyselinou sírovou, tj. hydrogensulfáty a sulfáty.

Sloučeniny vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména mají výraznou antiinflatatorickou účinnost antinociceptivní nebo/a antitrombotickou účinnost a mají inhibiční účinek na syntézu prostaglandinu.

Tak se uvedené sloučeniny ukázaly jako výtečně účinné při jediném podání kryse při testu na kaolinový edém na tlapece podle Helv. Physiol. Acta 25, 156 (1967) v rozsahu dávky od asi 15 do 150 mg/kg perorál-

ně, jakož i při testu na karagenový edém na tlapce podle Di Pasqualeho a dalších, Agents and Actions 5, 256 (1975) v rozsahu dávek od asi 20 do 200 mg/kg perorálně, dále na kryse při čtyřnásobném podání při testu za použití adjuvans vyvolávajícího arthritidu v dávkách od asi 10 do 60 mg/kg perorálně a při testu na myši na bolestivou reakci, která byla vyvolána fenyl-p-benzochinonem podle J. Pharmacol. exp. Therap. 125, 237 (1959) v rozsahu dávek od asi 30 do 300 mg/kg perorálně, jakož i při testu na plicní embolii na králíku, která byla vyvolána arachidonátem v rozsahu dávek od asi 0,1 do 3 mg/kg perorálně.

Dále inhibují uvedené sloučeniny in vitro v rozsahu koncentrací od asi 2 do 200 mg/litr syntézu prostaglandinu z arachidonové kyseliny působením enzymů semenného vajíčka hovězího dobytka, což bylo prokázáno při uspořádání pokusu podle Prostaglandins 7, 123 (1974).

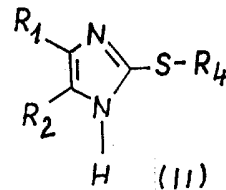
Sloučeniny vzorce I se tudíž výtečně hodí jako účinné látky farmaceutických přípravků k léčbě zánětlivých onemocnění, především chronických zánětů reumatických forem, jako je chronický zánět kloubů (arthritida).

Vynález se týká především způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená nesubstituovanou pyridylovou skupinu, jako 3-pyridylovou skupinu, nebo thienylovou skupinu, jako 2-thienylovou skupinu, a druhý znamená nesubstituovanou nebo nižší alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxy skupinou, nebo halogenem s atomovým číslem až do 35, jako chlorem nebo především fluorem, substituovanou fenylovou skupinu, n znamená číslo 1 nebo 2 a R_4 znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako ethylovou skupinu, a jejich soli.

Vynález se týká především způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená pyridylovou skupinu, jako 3-pyridylovou skupinu, a druhý znamená fenylovou skupinu, n znamená číslo 1 nebo 2 a R_4 znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako ethylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami.

Vynález se týká zejména způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I uvedených v příkladech a jejich adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou vyrábět o sobě známými metodami, například tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



v němž

R_1 , R_2 a R_4 mají shora uvedený význam, nebo v soli této sloučeniny, oxiduje thio skupinu na sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu a popřípadě se pyridylová skupina R_1 nebo/a R_2 oxiduje na atomu dusíku a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

Oxidace se provádí výhodně působením vhodného oxidačního činidla, výhodně v rozpouštědle inertním vůči tomuto činidlu, popřípadě za chlazení nebo za zahřívání, například v rozmezí teplot od asi -30 do $+100$ °C, výhodně při asi 0 ° až 60 °C, v uzavřené nádobě nebo/a pod atmosférou inertního plynu, jako dusíku.

Vhodnými oxidačními činidly jsou například peroxysloučeniny, jako peroxid vodíku, organické hydroperoxidy, například terc.-butylhydroperoxid, organické perkyseliny, jako aromatické nebo alifatické perkarboxylové kyseliny, například n-chlorperoxybenzoová kyselina, peroxyoctová kyselina nebo permonoftalová kyselina, oxidačně účinné sloučeniny těžkých kovů, jako sloučeniny šestimocného chromu nebo sedmimocného, popřípadě čtyřmocného manganu, například kysličník chromový, kyselina chromová, kysličník manganitý nebo manganistan draselný, oxidačně účinné anorganické kyslíkaté kyseliny, jako kyslíkaté kyseliny dusíku, halogeny nebo chalkogeny, nebo jejich anhydridy nebo soli, například kyselina dusičná, kysličník dusičitý, kysličník seleničitý nebo metajodistan sodný, dále ozón.

Vhodnými rozpouštědly jsou například halogenované uhlovodíky, jako halogenalkany, například chlorid uhličitý, chloroform nebo methylenchlorid, nebo karboxylové kyseliny, jako alkanové kyseliny, například kyselina octová nebo její anhydridy.

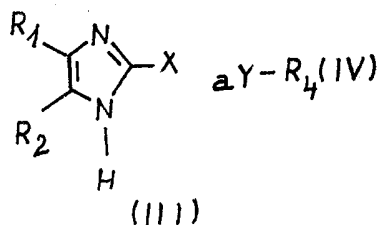
Při výhodném provedení tohoto oxidačního postupu lze oxidovat například thioethery vzorce II reakcí s organickou perselinou, například s m-chlorperbenzoovou kyselinou, v halogenalkanu, například v chloroformu, na odpovídající sulfinylové ne-

bo sulfonylové deriváty, v nichž n znamená 1 nebo 2, a popřípadě pyridylovou skupinu

R_1 nebo/a R_2 na atomu dusíku N .

Při dalším výhodném provedení lze oxidovat thioethery vzorce II působením metajodistanu sodného, výhodně v halogenalkanu, například v chloridu uhličitém nebo chloroformu, selektivně na příslušné sulfoxidy, v nichž n znamená 1, nebo lze oxidovat tyto sloučeniny peroxidem vodíku v kyselině octové na sulfony, v nichž n znamená 2.

Výchozí látky vzorce II a jejich soli se mohou vyrábět o sobě známými metodami, například tím, že se nechají vzájemně reagovat sloučeniny vzorců III a IV



v nichž

jeden ze zbytků X a Y znamená popřípadě ve formě soli s alkalickým kovem přítomnou merkaptoskupinu, a druhý znamená halogen, hydroxyskupinu esterifikovanou kyselinou sírovou nebo organickou sulfonovou kyselinou, nebo v případě X sulfonylovou skupinu odvozenou od organické sulfonylové kyseliny, a

R_1 , R_2 a R_4 mají shora uvedený význam, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

Merkaptoskupinou přítomnou ve formě soli s alkalickým kovem je například její sůl sodná, draselná nebo amonná.

Atomy halogenu jsou například chlor, brom nebo jód.

Sulfonylovými skupinami odvozenými od organických sulfonylových kyselin jsou například methan-, ethan-, benzen-, p-brombenzen- nebo p-toluensulfonylové skupiny. Rovněž nutno uvést hydroxyskupiny esterifikované organickou sulfonovou kyselinou, jako hydroxyskupiny esterifikované například methan-, ethan-, benzen-, p-brombenzen- nebo p-toluensulfonylovou kyselinou.

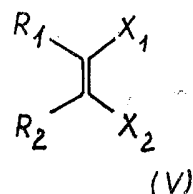
Reakce se může provádět obvyklým způsobem, zejména způsobem známým z literatury pro analogické reakce, popřípadě v přítomnosti katalytického činidla, při reakci merkaptanů, popřípadě merkaptidů vzorce III s halogenidy vzorce IV například v alkoholu, jako v methanolu, ethanolu, ethylen glykolu nebo ethylenglykolmonomethyletheru, výhodně pod atmosférou inertního ply-

nu, například pod atmosférou dusíku, a popřípadě při zvýšené teplotě například při teplotě varu.

Výhodné provedení shora popsaného postupu spočívá například v tom, že se případně ve formě soli s alkalickým kovem přítomný 2-merkaptoderivát vzorce III uvádí v reakci v nižším alkoholu, například v methanolu nebo ethanolu, s esterem kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové nebo jodovodíkové nebo sírové vzorce IV.

Výchozí látky vzorců II a III jsou částečně známy. Nové výchozí látky se mohou vyrábět o sobě známými metodami.

Jakožto výchozí látky uváděné sloučeniny vzorce III, v němž X znamená merkaptoskupinu, tj. 4- R_1 -5- R_2 -2-merkaptimidazoly popřípadě 4- R_1 -5- R_2 -imidazolinthiony, v nichž R_1 a R_2 mají význam uvedený shora pod vzorcem I, lze vyrobit například tím, že se intramolekulárně cyklizuje sloučenina obecného vzorce V



v němž

X_1 znamená skupinu vzorce $-\text{NH}-$
 $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ a

X_2 znamená hydroxyskupinu nebo

X_2 znamená skupinu vzorce $-\text{NH}-$
 $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ a

X_1 znamená hydroxyskupinu, a

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nebo její tautomer, který je popřípadě přítomen v ketalizované formě.

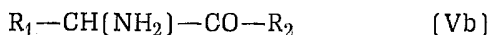
Tautomerními sloučeninami vzorce V jsou výhodně enoly tautomerních ketonů, které odpovídají vzorci V. Tyto tautomery se mohou ketalizovat působením nižších alkanolů nebo nižších alkandiolů, například působením methanolu, ethanolu nebo ethylen- nebo 1,3-propylenglykolu.

Intramolekulární cyklizace se může provádět způsobem popsaným v literatuře pro analogické reakce, například v rozpouštědle, jako ve vodě nebo v alkoholu, například ve vodě, ethanolu, butanolu, ethylen glykolu nebo ethylenglykolmonomethyletheru, popřípadě v přítomnosti kyselého kondenzačního činidla, jako minerální kyseliny, například chlorovodíkové kyseliny, nebo/a při zvýšené teplotě, například při teplotě varu reakční směsi.

Sloučeniny vzorce V se samy mohou získat o sobě známými metodami, přičemž se výhodně vyrábí in situ a bez izolace se cyklizují. Přitom se výhodně vychází od sloučeniny vzorce $R_1-\text{CO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-R_2$ (Va) nebo od její adiční soli s kyselinou a tato sloučenina se uvádí v reakci s rhodanovo-

díkovou kyselinou nebo s rhodanidem kovu. Přitom se intermediárně tvoří sloučenina vzorce V, která se podle vynálezu cyklizuje. Výhodnou je zejména reakce hydrohalogenidu, například hydrochloridu, sloučeniny vzorce Va s rhodanidem alkalického kovu nebo s rhodanidem amonným, například s rhodanidem sodným nebo s rhodanidem draselným, ve vodném roztoku, popřípadě za zahřívání na teplotu 60 až 100 stupňů Celsia.

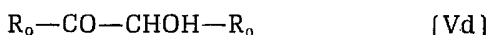
Jedna varianta tohoto postupu spočívá v tom, že se analogickým způsobem nechá reagovat sloučenina vzorce Vb



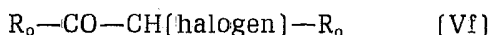
nebo její adiční sůl s kyselinou s isothio-
kyanátem vzorce Vc



Výchozí látky vzorce V se mohou dále vyrábět tím, že se na sloučeninu obecného vzorce Vd



nebo na sloučeninu vzorce Vf



která se získá halogenací v poloze α sloučeniny vzorce Ve



například bromem v kyselině octové, přičemž jedna ze skupin R_o znamená zbytek R_1 a druhá znamená zbytek R_2 , působí obvyklým způsobem derivátem thiomocoviny vzorce Vg



nebo sloučeninou vyrobenou in situ, například rhodanidem amonným.

Při zvýšených teplotách, například při teplotě 100 až 250 °C, se cyklizuje přitom primárně vzniklá sloučenina vzorce V způsobem podle vynálezu.

V získaných sloučeninách vzorce I lze v rámci významu obecných symbolů substituenty zavést, přeměnit nebo odštěpit.

Dále se mohou získané volné sloučeniny převádět o sobě známým způsobem na adiční soli s kyselinami tím, že se například nechá reagovat roztok volné sloučeniny ve vhodném rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel s některou ze shora uvedených kyselin nebo s jejich roztokem, nebo s vhodným iontoměničem.

Získané adiční soli s kyselinami se mohou o sobě známým způsobem přeměnit na volné sloučeniny, například působením báze, jako hydroxidu alkalického kovu, uhličitá-

nu kovu nebo amoniaku, nebo působením vhodného iontoměniče (anexu).

Získané adiční soli s kyselinami se mohou převádět o sobě známým způsobem na jiné adiční soli s kyselinami, například reakcí s anexem nebo působením soli anorganické kyseliny na vhodnou sůl kovu, jako na sůl sodnou, barnatou nebo stříbrnou, některé kyseliny ve vhodném rozpouštědle, ve kterém je tvořící se anorganická sůl nerozpustná a tím se vylučuje z reakční směsi.

Sloučeniny, včetně jejich solí, se mohou získat také ve formě svých hydrátů nebo s obsahem rozpouštědla použitého ke krystalizaci.

V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí rozumí se v části předcházející, jakož i v části následující volnými sloučeninami nebo jejich solemi podle smyslu a účelu popřípadě také odpovídající soli popřípadě volné sloučeniny.

Při postupu podle předloženého vynálezu se výhodně používá takových výchozích látek, které vedou ke sloučeninám, jež byly na začátku zdůrazněny jako zvláště cenné.

U farmaceutických přípravků podle vynálezu, které obsahují sloučeniny vzorce I nebo jejich farmaceuticky použitelné soli, se jedná o takové, které jsou vhodné k enterální, jako orální nebo rektální, jakož i parenterální a topické aplikaci teplokrevným, a které obsahují farmakologicky účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosičem. Dávkování účinné látky závisí na druhu teplokrevného živočicha, na stáří a na individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace.

V normálním případě se pro teplokrevného o hmotnosti asi 75 kg při orální aplikaci předpokládá přibližná denní dávka od asi 30 do 30 mg, která je výhodně rozdělena do několika stejných dílčích dávek.

Nové farmaceutické přípravky obsahují například asi 10 až asi 80 %, výhodně asi 20 % až asi 60 % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu pro enterální, popřípadě parenterální, podání jsou představovány například přípravky ve formě jednotkového dávkování, jako jsou dražé, tablety, kapsle nebo čípky, jakož i ampule.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísicích, granulačních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů. Tak je možno farmaceutické přípravky pro orální aplikaci získat tím, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje a směs, popřípadě granulát, pokud je to žádoucí nebo nutné, se po přidání vhodných pomocných

látek zpracovává na teploty nebo jádra dražé.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózy, přípravy nebo/a fosforečnany vápenaté, například terciární fosforečnan vápenatý nebo sekundární fosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazovatelný škrob za použití například kukuřičného, pšeničného, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulóza nebo/a polyvinylpyrrolidin nebo/a popřípadě látky způsobující rozpad, jako jsou shora zmíněné škroby, dále karboxymethylovaný škrob, zesílený polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako je alginát sodný. Pomocnými prostředky jsou především reguláty tekutosti a kluzné prostředky, jako je například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, nebo/a polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky popřípadě rezistentními vůči účinku žaludečních šťáv, přičemž se kromě jiného používá koncentrovaných roztoků cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a kysličník titaničitý, dále pak roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel, nebo za účelem výroby povlaků rezistentních vůči účinku žaludečních šťáv, roztoků vhodných přípravků na bázi celulózy, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy.

Tablety nebo povlaky pro jádra dražé mohou navíc obsahovat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinné látky.

Dalšími orálně aplikovatelnými farmaceutickými přípravky jsou zasouvací kapsle ze želatiny, jakož i měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovadla, jako je glycerin nebo sorbit. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako je laktóza, pojidla, jako jsou škroby, nebo/a kluznými látkami, jako je mastek nebo hořečnatá sůl kyseliny stearové, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována výhodně ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, přičemž se mohou rovněž přidávat stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základovou hmotou pro přípravu čípků. Jako základové hmoty pro přípravu čípků se hodí například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále se mohou používat také želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základovou hmotou. Jako zá-

kladové hmoty přicházejí v úvahu například kapalné triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinické uhlovodíky.

Pro parenterální aplikaci se hodí především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve vodě rozpustné soli, dále suspenze účinné látky, jako jsou příslušné olejovité suspenze vhodné pro injekční aplikaci, přičemž se používá vhodného lipofilního rozpouštědla nebo prostředí jako jsou mastné oleje, například sezamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, například ethylester kyseliny olejové nebo triglyceridy, nebo vodné suspenze vhodné pro injekční aplikaci, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například natriumkarboxymethylcelulózu, sorbit nebo/a dextran a popřípadě také stabilizátory.

Jako místně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu především krémy, masti, pasty, pěny, tinktury a roztoky, které obsahují, asi 0,5 až asi 20 % účinné látky.

Krémy jsou představovány emulzemi oleje ve vodě, které obsahují více než 50 % vody. Jako olejové základy se používají především mastné alkoholy, například lauryl-, cetyl- nebo stearylalkohol, mastné kyseliny, například kyselina palmitová nebo kyselina stearová, kapalné až pevné vosky, například isopropylmyristát, tuk z ovčí vlny nebo včelí vosk nebo/a uhlovodíky, například vaselina nebo parafinový olej. Jako emulgátory přicházejí v úvahu povrchově aktivní látky s převážně hydrofilními vlastnostmi, jako jsou příslušné neionogenní emulgátory, například estery mastných kyselin s polyalkoholy nebo s jejich adukty s ethylenoxidem, jako jsou polyestery mastných kyselin a glycerinu nebo estery polyoxyethylensorbitanu s mastnými kyselinami (Tweens), dále polyoxyethylenethery nebo estery mastných alkoholů nebo mastných kyselin, dále odpovídající ionické emulgátory, jako soli sulfatovaných mastných alkoholů s alkalickými kovy, například natriumlaurylsulfát, natriumcetylsulfát nebo natriumstearylsulfát, které se používají obvykle v přítomnosti mastných alkoholů, například cetylalkoholu nebo stearylalkoholu. Přísadami k vodné fázi jsou kromě jiného prostředky, které zabraňují vysychání krémů, například polyalkoholy, jako glycerin, sorbit, propylenglykol nebo/a polyethylenglykoly, dále konzervační prostředky, vonné látky atd.

Masti jsou představovány emulzemi vody v oleji, které obsahují až 70 %, výhodně však od asi 20 do asi 50 % vody nebo vodné fáze. Jako tuková fáze přichází v úvahu především uhlovodíky, například vaselina, parafinový olej nebo/a tvrdý parafin, které ke zlepšení schopnosti vazby vody obsahují výhodně vhodné hydroxysloučeniny, jako mastné alkoholy nebo jejich estery, například cetylalkohol nebo alko-

holy z vosků získávaných z ovčí vlny, popřípadě vosk z ovčí vlny.

Emulgátory jsou představovány příslušnými lipofilními látkami, jako je ester mastné kyseliny a sorbitanu (Spans), například sorbitanoleát nebo/a sorbitanisostearát. Přidávky k vodné fázi jsou kromě jiného prostředky udržující vlhkost, jako jsou polyalkoholy, například glycerin, propylenglykol, sorbit nebo/a polyethylenglykol, jakož i konzervační prostředky, vonné látky atd.

Mastné masti jsou bezvodé a obsahují jako základovou hmotu zejména uhlovodíky, například parafin, vaselinu nebo/a kapalně parafiny, dále přírodní nebo částečně syntetický tuk, například triglycerid kyselin kokosového oleje, nebo výhodně ztužené oleje, například hydrogenovaný podzemnicový nebo ricinový olej, dále parciální estery glycerinu s mastnými kyselinami, například glycerinmono- a -distearát, jakož i například mastné alkoholy zmíněné v souvislosti s mastmi, které zvyšují schopnost přijímat vodu, emulgátory nebo/a přísady.

Pasty jsou představovány krémy a mastmi se složkami pudrů se schopností absorpce sekretů, jako jsou kysličníky kovů, například s přidavkem kysličníku titaničitěho nebo kysličníku zinečnatěho, dále jako jsou mastek nebo/a křemičitany hlinité, které mají za úkol vázat přítomnou vlhkost nebo sekrety.

Pěny se připravují z tlakových nádob a jsou představovány emulzemi oleje ve vodě, které jsou přítomné ve formě aerosolu, přičemž se jako propelantu používá halogenovaných uhlovodíků jako chlorfluor(nižší)alkanů, například dichlordifluormethanu a dichlortetrafluorethanu. Jako olejové fáze se používá kromě jiného uhlovodíků, například parafinového oleje, mastných alkoholů, například cetylalkoholu, esterů mastných kyselin, například isopropylmyristátu, nebo/a jiných vosků.

Jako emulgátorů se používá kromě jiného směsí takových látek s převážně hydrofilními vlastnostmi, jako esterů mastných kyselin s polyoxyethylensorbitanem (Tweens), a takovýchto látek s převážně lipofilními vlastnostmi, jako jsou estery mastných kyselin a sorbitanu (Spans). Navíc se přidávají obvyklé přísady, jako konzervační prostředky atd.

Tinkтуры a roztoky mají většinou vodně-ethanolicke základ, ke kterému se přidávají kromě jiného polyalkoholy, například glycerin, glykoly, nebo/a polyethylenglykol, jako prostředky udržující vlhkost ke snížení odpařování, a látky znovu přivádějící tuk, jako jsou estery mastných kyselin s nižšími polyethylenglykoly, tj. ve vodné směsi rozpustné, lipofilní látky jakožto náhrada mastných látek, které byly odejmuty z pokožky ethanolem, a pokud je to nutné, další pomocné látky a přísady.

Výroba místně použitelných farmaceutických přípravků se provádí o sobě známým

způsobem, například rozpuštěním nebo suspendováním účinné látky v základové látce nebo v její části, pokud je to nutné. Při zpracování účinné látky ve formě roztoku se tato látka zpravidla před emulgováním rozpustí v jedné z obou fází; při zpracování ve formě suspenze se účinná látka po emulgování smísí s částí základové látky a potom se přidá zbytek formulace.

Předložený vynález se rovněž týká použití sloučenin vzorců I a II a solí takových sloučenin se solitvornými vlastnostmi, výhodně k léčení zánětlivých onemocnění, především zánětlivých chronických onemocnění reumatického původu, zvláště chronické arthritidy.

Následující příklady ilustrují shora popsaný vynález. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném případě neomezuji. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

K suspenzi 8 g 2-methylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu ve 400 ml chloroformu se za míchání přikape roztok 6,3 g 85% m-chlorperbenzoové kyseliny v 70 ml chloroformu. Vzniklý roztok se ponechá v klidu přes noc a potom se postupně promyje roztokem kyselého uhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Zbytek se dvakrát překrystaluje ze směsi isopropanolu a petroletheru. Získá se 2-methansulfinyl-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol o teplotě tání 166 až 169°.

Analogickým způsobem se získá za použití 2-ethylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu, 2-ethansulfinyl-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol o teplotě tání 162 až 164°.

Výchozí látky se mohou vyrobit například následujícím způsobem:

5 g 2-merkapt-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu se rozpustí v 50 ml methanolu a 10 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Potom se přikape 2,85 g methyljodidu, směs se nechá dále míchat 2 hodiny při teplotě místnosti, přidá se 50 ml vody, produkt se odfiltruje a promyje se vodou. Získá se surový 2-methylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, který se překrystaluje ze směsi isopropanolu a petroletheru (8 : 5 — objemové díly) a taje při 193 až 194°.

Analogickým způsobem se mohou za použití vždy 7,6 g 2-merkapt-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu jako výchozí látky vyrobit:

2-ethylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, t. t. 196 až 198° (ze směsi isopropanolu a petroletheru),

2-propylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, t. t. 143 až 144° (ze směsi isopropanolu a petroletheru) a

2-isopropylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)-

imidazol, t. t. 182 až 184° (ze směsi isopropanolu a petroletheru).

Příklad 2

K 1,0 g 2-ethansulfinyl-4(5)-fenyl-5(4)-[3-pyridyl]imidazolu se přidá 8 ml kyseliny octové a 0,38 ml 30% peroxidu vodíku a směs se míchá přes noc při teplotě 70°. Potom se směs nechá vychladnout, zneutralizuje se hydroxidem sodným a zfiltruje se. Získá se 2-ethansulfonyl-4(5)-fenyl-5(4)-[3-(1-oxidopyridino)]imidazol o t. t. 208 až 210 °C.

Příklad 3

Analogickým způsobem jako v příkladech 1 a 2 se mohou dále vyrobit:

2-isopropansulfinyl-4-(p-methoxyfenyl)-5-[4-pyridyl]imidazol, t. t. 180 až 181,5°,

2-isopropansulfonyl-4-(p-methoxyfenyl)-5-[4-pyridyl]imidazol, t. t. 262 až 266°,

2-ethansulfinyl-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazol, t. t. 143 až 145°,

2-ethansulfonyl-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazol, t. t. 180 až 182° a

2-ethansulfonyl-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol.

Příklad 4

Tablety, obsahující 25 mg účinné látky, například 2-ethansulfinyl-4(5)-fenyl-5(4)-[3-pyridyl]imidazolu, se mohou vyrobit následujícím způsobem:

Složky (pro 1000 tablet):

účinná látka	25,0 g
laktóza	100,7 g
pšeničný škrob	7,5 g
polyethylenglykol 6000	5,0 g
mastek	5,0 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1,8 g
demineralizovaná voda	podle potřeby

Výroba

Veškeré pevné složky se nejdříve prosejí sítem o velikosti otvorů 0,6 mm. Potom se promísí účinná látka, laktóza, mastek, hořečnatá sůl kyseliny stearové a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje ve 40 ml vody a tato suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 100 ml vody. Získaný zmazovatělý škrob se přidá k hlavnímu množství a směs, pokud je to nutné za přidavku vody, se granuluje. Granulát se vysuší přes noc při 35°, protluče se sítem o velikosti otvorů 1,2 mm

a ze získané směsi se lisují oboustranně konkávní tablety o průměru asi 6 mm.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také tablety obsahující vždy 25 mg některé jiné sloučeniny vzorce I, která je uvedena v příkladech 1 nebo 2.

Příklad 5

Tablety, obsahující 30 mg účinné látky, například 2-ethansulfinyl-4(5)-fenyl-5(4)-[3-pyridyl]imidazolinu, se mohou vyrobit například následujícím způsobem:

Složení (pro 1000 tablet):

účinná látka	30,0 g
mannit	267,0 g
laktóza	179,5 g
mastek	20,0 g
glycin	12,5 g
kyselina stearová	10,0 g
sacharin	1,0 g
5% roztok želatiny	podle potřeby

Výroba:

Všechny pevné složky se nejdříve prosejí sítem o velikosti otvorů 0,25 mm. Mannit a laktóza se smísí, granulují se za přidavku roztoku želatiny, granulát se protluče sítem o velikosti otvorů 2 mm, vysuší se při 50° a znovu se protluče sítem o velikosti otvorů 1,7 mm. Účinná látka, glycin a sacharin se pečlivě smísí, přidá se mannit, granulovaná laktóza, kyselina stearová a mastek, vše se důkladně promísí a ze směsi se lisují oboustranně konkávní tablety o průměru asi 10 mm opatřené rýhou na horní straně.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také tablety obsahující vždy 30 mg některé z jiných sloučenin vzorce I uvedených v příkladu 1 a 2.

Příklad 6

Tablety obsahující 100 mg účinné látky, například 2-ethansulfinyl-4(5)-fenyl-5(4)-[3-pyridyl]imidazolu, se mohou vyrobit následujícím způsobem:

Složení (pro 1000 tablet):

účinná látka	100,0 g
laktóza	248,5 g
kukuřičný škrob	17,5 g
polyethylenglykol 6000	5,0 g
mastek	15,0 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	4,0 g
demineralizovaná voda	podle potřeby

Výroba:

Pevné složky se nejdříve prosejí sítem o velikosti otvorů 0,6 mm. Potom se důklad-

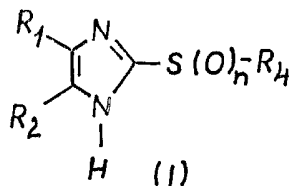
ně smísí účinná látka, laktóza, mastek, hořečnatá sůl kyseliny stearové a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje v 65 ml vody a tato suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 260 ml vody. Získaný zmazovatělý škrob se přidá k práškovitým látkám, vše se důkladně promísí a granuluje, popřípadě za přídavku vody. Granulát se vysuší přes noc při

35°, potom se protluče sítem o velikosti otvorů 1,2 mm a ze směsi se lisují oboustranně konkávní tablety o průměru asi 10 mm s rýhou na vrchní straně.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také tablety, které obsahují 100 mg některé jiné ze sloučenin vzorce I, které byly vyrobeny podle příkladu 1 nebo 2.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů merkaptimidazolu obecného vzorce I

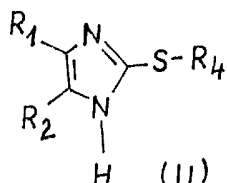


v němž

alespoň jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená nesubstituovanou thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu nebo 1-oxidopyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem,

n znamená číslo 1 nebo 2, a

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



v němž

R_1 , R_2 a R_4 mají shora uvedený význam, nebo v její soli oxiduje thioskupina na sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu a popřípadě pyridylový zbytek R_1 nebo/a R_2 na atomu dusíku, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provádí m-chlorperbenzovou kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená nesubstituovanou pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu a druhý znamená popřípadě alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem s atomovým číslem až do 35

substituovanou fenylovou skupinu, a R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

4. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená pyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu, R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 2 k výrobě 2-ethansulfinyl-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu a R_4 znamená ethylovou skupinu, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

6. Způsob podle bodu 1 nebo 2 k výrobě 2-ethansulfonyl-4(5)-fenyl-5(4)-(1-oxid-3-pyridyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu, a R_4 znamená ethylovou skupinu, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

7. Způsob podle bodu 1 nebo 2 k výrobě 2-ethansulfinyl-4(5)-[p-fluorfenyl]-5(4)-(2-thienyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 2-thienylovou skupinu a druhý znamená p-fluorfenylovou skupinu, a R_4 znamená ethylovou skupinu, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adič-

ní sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

8. Způsob podle bodu 1 nebo 2 k výrobě 2-ethansulfonyl-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2

znamená 2-thienylovou skupinu a druhý znamená p-fluorfenylovou skupinu a R_4 znamená ethylovou skupinu a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.