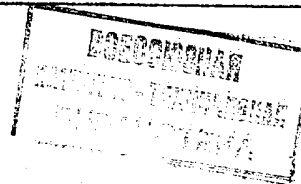




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

(51)5 C 07 D 405/14, 493/04//
A 61 K 31/35, 31/45 (C 07 D 405/14,
257:04, 311:74) (C 07 D 493/04,
311:74)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



1
(21) 4355952/04
(22) 23.06.88
(31) 87/14839
(32) 24.06.87
(33) GB
(46) 07.04.91. Бюл. № 13
(71) Физонз ППС (GB)
(72) Кеннет Джон Гоулд (GB)
(53) 547.814.07(088.8)
(56) ЕР № 0150966, кл. С 07 D 493/04,
опублик. 1985.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОЙ СО-
ЛИ 10-ПРОПИЛ-2,8-БИС-(1Н-ТЕТРАЗОЛ-5-
ИЛ)-4Н,6Н-БЕНЗО(1,2-б; 5,4-б')ДИПИРАН-
4,6-ДИОНА

2
(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению кальциевой соли 10-про-
пил-2,8-бис-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н,
6Н-бензо(1,2-б; 5,4-б')дипиран-4,6-
диола, которая обладает антиаллер-
гической активностью. Цель - выявле-
ние соединений, обладающих указанной
активностью с отсутствием неприятно-
го вкуса и побочного действия. Полу-
чают реакцией раствора соли 10-про-
пил-2,8-бис-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н,
6Н-бензо(1,2-б; 5,4-б')дипиран-4,6-
диона с соответствующим раствором
кальциевой соли.

Изобретение относится к способу
получения нового соединения - кальци-
евой соли 10-пропил-2,8-бис-(1Н-тетра-
зол-5-ил)-4Н,6Н-бензо(1,2-б;
5,4-б')дипиран-4,6-диона, который
обладает антиаллергической актив-
ностью.

Цель изобретения - получение но-
вого производного 2,8-бис-(1Н-тетра-
зол-5-ил)-4Н,6Н-бензо(1,2-б; 5,4-б')
дипиран-4,6-диона, обладающего цен-
ным биологически активным действием
с отсутствием какого-либо неприят-
ного вкуса и побочного действия.

Пример 1. Динатриевую соль
10-пропил-2,8-бис-(1Н-тетразол-5-ил)-
4Н,6Н-бензо(1,2-б; 5,4-б')дипиран-
4,6-диона (988 г) растворяют в де-
ионизированной воде (примерно 1 л)
и фильтруют в колбу, снабженную

эффективной мешалкой. Гексагидрат
хлористого кальция (836 г) растворя-
ют в деионизированной воде (пример-
но 2,6 л) и полученный раствор бы-
стро добавляют к раствору натриевой
соли. Примерно через одну минуту на-
чинается осаждение соединения. Смесь
перемешивают в течение ночи.

Продукт медленно отфильтровывают,
промывают свободной от волокон водой,
сушат отсасыванием (48 ч) и сушат
в вакуумной печи в течение 30 ч при
75°C. Получают кальциевую соль 10-
пропил-2,8-бис-(1Н-тетразол-5-ил)-
4Н,6Н-бензо(1,2-б; 5,4-б')дипиран-
4,6-дион (1). Выход 913 г (94%),
содержание влаги 8,5%. Т разложе-
ния 130°C.

Сумма связанных при-
месей, %

0,30

Содержание натрия, %	0,06
Содержание хлора, %	0,05
Остаточное содержание растворителя менее, %	0,1
Содержание железа, ч./млн	Менее 1

Анализы проводят на анионную часть (определенную как общий тетразол) и на общий кальций. Получены следующие результаты, %: общий анион 99,5; общий кальций 100,0. Эти результаты подтверждают структуру соединения 1.

Соединение 1 является ценным веществом, поскольку оно обладает фармакологической активностью на животных. Ценность соединения 1 заключается в ингибировании выделения и/или действия фармакологических медиаторов, которые являются результатом *in vivo* комбинации некоторых типов антитела и специфического антигена, например комбинации реакционноспособного антитела и специфического антитела. Установлено также, что соединение 1 препятствует рефлекторным путям обмена у экспериментальных животных и людей, в особенности тем рефлексам, которые связаны с деятельностью легких. У людей как субъективные, так и объективные изменения, являющиеся результатом вдыхания специфического антигена объектом с повышенной чувствительностью, ингибируются в результате предварительного применения соединения 1. Таким образом, соединение 1 показано для использования в лечении состояний, известных под общим названием обратимые заболевания, связанные с закупоркой дыхательных путей. Такие состояния включают аллергическую астму, так называемую внутреннюю астму (для которой не может быть продемонстрирована чувствительность к внешнему антигену), бронхиты и заболевания носоглотки, а также бронхиальные затруднения, связанные с обычной простудой.

Соединение 1 также может быть полезно для лечения других болезненных состояний, которые вызываются реакциями в системе антиген - антитело или избыточным секретированием слизи, или к которым они могут прилагаться, например таких заболеваний, как кашель; сезонные риниты, например сенная лихорадка, круглогодичные ри-

ниты; носовые полипы; аллергические проявления носоглотки; некоторые болезненные состояния глаз, например трахома; пищевая аллергия, например острая и смещенная экзема, а также болезненные состояния желудочно-кишечного тракта, например аллергия желудочно-кишечного тракта, особенно у детей, например молочная аллергия или язвенные колиты.

При применении соединения 1 в качестве медикамента применяемая дозировка меняется в зависимости от типа применения и желательного лечения. Однако удовлетворительные результаты получают в том случае, когда соединение 1 применяют в дозе 0,001-50 мг/кг веса тела животного. В случае использования на людях предписанная общая дневная дозировка составляет 0,01-1000 мг, предпочтительно 0,01-600 мг и более предпочтительно 1-200 мг и может применяться 1-8 раз в день или использоваться в пролонгированной форме.

Соединение 1 обычно применяется в виде композиции, содержащей одну или более дополнительных фармацевтических применимых присадок. Соединение 1 может применяться различными путями, например орально, ректально или локально. Местное применение включает применение на коже, оральную ингаляцию, применение в нос или в глаза. Предпочтительно, чтобы соединение 1 применялось местно в нос, в глаза или, что особенно предпочтительно, путем оральной ингаляции в легкие.

Для применения на легких соединение 1 может быть сформировано в виде водного раствора или более предпочтительно в виде порошка. Порошковые рецептуры могут выполняться в виде препаратов без давления или, что более предпочтительно, в виде препаратов под давлением.

Таким образом, предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 в тонкоизмельченном состоянии в смеси с находящимся под давлением фармацевтически применимым пропеллентом. В герметизированной порошковой композиции пропеллент и вся композиция таковы, что соединение 1 не растворяется в ней в сколь-нибудь значительной степени.

Герметизированная порошковая композиция предпочтительно содержит ме-

нее 5%, более предпочтительно менее 2,5% и еще более предпочтительно менее 1,5 вес.%/вес соединения.

Пропеллент представляет собой газ при комнатной температуре (20°C) и атмосферном давлении, т.е. он должен иметь при атмосферном давлении температуру кипения ниже 20°C. Такой пропеллент не должен быть токсичным. К подходящим пропеллентам, которые могут использоваться для такой цели, относятся диметиловый эфир и алканы, содержащие до пяти атомов углерода, например бутан или пентан, или низшие алкилхлориды, например метил-, этил- или пропилхлориды. Наиболее употребительными сжиженными пропеллентами являются фторированные и фторхлорированные алканы, например "фреон". Могут использоваться также и смеси указанных пропеллентов.

Герметизированная композиция может также содержать поверхностно-активный агент. В качестве поверхностно-активного агента может использоваться жидкий или твердый неионный поверхностно-активный агент или твердый анионный поверхностно-активный агент. Предпочтительными твердыми анионными поверхностно-активными агентами являются соли докузата, например докузат кальция или докузат натрия. Требуемое количество поверхностно-активного агента может быть связано с содержанием твердых веществ в суспензии и размером частиц твердого вещества.

В случае применения жидкого, неионного поверхностно-активного агента последний должен иметь коэффициент гидрофильнолиофильного баланса (НЛВ) менее 10. Можно использовать смеси поверхностно-активных агентов, причем такие смеси должны иметь коэффициент НЛВ в пределах предписанного интервала. Эффективными являются те поверхностно-активные агенты, которые растворимы или могут диспергироваться в пропелленте. Поверхностно-активные агенты, обладающие наибольшей растворимостью в пропелленте, являются наиболее эффективными.

Могут использоваться любые жидкие неионные поверхностно-активные агенты, например эфиры или неполные эфиры жирных кислот, содержащих 6-22 атомов углерода. Особенно предпочти-

тельными являются композиции, содержащие сорбит или эфир сорбита, например триолеат сорбита в смеси пропеллентов.

Предпочтительными являются упаковки, содержащие 8-30 мл находящейся под давлением (герметизированной) порошковой композиции, например аэрозольные балончики емкостью 10 мл. Такая упаковка имеет клапан, приспособленный таким образом, чтобы распределять единичные дозировки объемом 0,025-0,25 мл, предпочтительно 0,05-0,1 мл композиции. Предпочтительным является такой клапан, который распределяет 0,1-5,0 мг соединения 1 при одном нажатии, предпочтительно 0,1-4,0 мг и более предпочтительно 0,5-2,0 мг при одном нажатии, единичные дозировки таких количеств соединения являются другим отличительным признаком изобретения.

Герметизированные композиции могут быть получены путем смешивания различных компонентов при температуре и давлении, когда пропеллент находится в жидкой фазе, а соединение 1 - в твердой фазе.

При изготовлении упаковок с герметизированной порошковой композицией контейнер, снабженный клапаном, может быть заполнен пропеллентом, содержащим тонкоизмельченное соединение 1 в суспензии. Такой контейнер может быть вначале заряжен взвешенным количеством сухого соединения, которое измельчено до определенного размера частиц, или суспензией порошка в охлажденном жидком пропелленте. Контейнер может быть также заполнен путем введения порошка и пропеллента обычным методом холодного заполнения, либо суспензия порошка в компоненте пропеллента, который кипит выше комнатной температуры, может быть помещена в контейнер, клапан ставят на место, а оставшееся количество пропеллента вводят под давлением через клапанную форсунку. Согласно другому методу готовят всю массу композиции и ее части вводят в контейнер через клапан. При изготовлении упаковки желательно соблюдать меры предосторожности с тем, чтобы минимизировать поглощение влаги. При работе клапана порошок распределяется в поток пропеллента, который испаряется с образованием аэрозоля порошка.

Для ингаляции порошковой рецептуры без использования давления соединения 1 в мелкоизмельченной форме может использоваться в смеси с носителем с большим размером частиц.

Диапазон размера частиц носителя зависит от конкретного ингаляционного устройства, из которого распределяется рецептура. Однако желательно избегать использования частиц носителя с размером менее 10 микрон, в результате чего уменьшается число нелекарственных частиц, глубоко проникающих в легкие. Большое число очень крупных частиц может также вызвать у пользователя ощущение наличия песка во рту и поэтому менее предпочтительно. Использование носителя с большим размером частиц может также вызвать проблемы, связанные с заполнением при использовании заполняющих устройств, которые включают дозатор, который собирает порошок путем погружения в слой порошка сверху. Однако использование носителя с большим размером частиц может облегчить заполнение при использовании машин, мундштук которых заполняется сверху, но может вызвать разделение композиции в ходе транспортировки или хранения.

Негерметизированные рецептуры предпочтительно содержат 2-50 вес.%/вес соединения 1 и 50-98 вес.%/вес, более предпочтительно, 75-95 вес.%/вес и особенно предпочтительно 85-90 вес.%/вес носителя.

Носитель может быть получен сухой распылением или размалыванием с последующим отделением желаемой фракции, например классифицированием на воздухе или просеиванием. Негерметизированные порошковые рецептуры могут быть получены путем смешивания ингредиентов в одну или предпочтительно более (например, две) стадии в миксере, например планетарном или другом миксере, снабженном мешалкой.

Носитель может представлять собой любой нетоксичный материал, являющийся химически инертным по отношению к соединению и применимый для ингаляции или для приема в нос. Примерами носителей могут служить такие неорганические соли, как хлористый натрий или карбонат кальция; такие органические соли, как тартрат натрия или лактат кальция; такие органические

соединения, как мочевины или пропиониды; такие моносахариды, как лактоза, маннит, арабиноза или моногидрат декстрозы; такие дисахариды, как мальтоза или сахароза, полисахариды, такие как крахмалы, декстрины или декстраны. Особенно предпочтительным носителем является лактоза, например кристаллическая.

Негерметизированные порошковые рецептуры обычно помещаются в закрытые желатиновые, пластмассовые или другие капсулы. Контейнер свободно заполняют менее чем на 80% объема, предпочтительно менее чем на 50% объема порошковой композицией.

Для использования в герметизированных или негерметизированных рецептурах мелко измельченное соединение 1 может быть приготовлено в виде порошка с желаемым размером частиц путем использования шариковой мельницы, жидкостной мельницы, путем осаждения или сушки распылением. Содержание воды в соединении 1 при использовании в таких рецептурах составляет предпочтительно 15%, более предпочтительно 6-12%, например около 10 вес.%/вес.

Пример 2. Применение соединения 1 в виде аэрозоля.

Дозировки соединения 1 (0,5-8 мг) применяют на 20 здоровых добровольцах путем орального применения на легких с использованием находящегося под давлением аэрозоля. В целях сравнения применяют водные растворы соответствующей динатриевой соли 10-пропил-2,8-бис-(1H-тетразол-5-ил)-4H, 6H-бензо(1,2-b; 5,4-b')-дипиран-4,6-дион (0,5-20 мг/мл) - аналог по структуре и действию.

Возникновение ощущения разогревания в качестве побочного эффекта значительно понижено в случае соединения 1 по сравнению с натриевой солью. Положительный эффект кальциевой соли по сравнению с известной натриевой солью состоит в том, что все три пациента, которым давали динатриевую соль, жаловались на неприятный вкус. С другой стороны, при всех изученных дозировках не более чем 1 из 20 пациентов, которым вводили кальциевую соль, почувствовали какой-либо неприятный вкус.

Пример 3. Изменение антиаллергической активности.

Активность соединения 1 оценивают с использованием антиген-ингаляционного теста на людях-добровольцах. Степень астматического действия спровоцированного ингаляцией антигена, к которому чувствительны добровольцы, может быть определена повторными измерениями увеличения со-

противления дыханию, которые проводят следующим образом.

5 Специально сконструированный спирометр используют для измерения форсированного экспираторного объема за секунду (FEV₁) перед и после заражения антигеном. Антиаллергическую активность соединения выражают следующим образом:

$$\% \text{ защиты} = 100 \times \frac{\Delta \text{FEV}_1 (\text{контроль}) - \Delta \text{FEV}_1 (\text{испытание})}{\Delta \text{FEV}_1 (\text{контроль})},$$

где ΔFEV_1 (контроль) - уменьшение FEV₁ после заражения антигеном без предварительного применения соединения 1;

ΔFEV_1 (испытание) - уменьшение FEV₁ после заражения антигеном с предварительным применением соединения 1.

Пример 4. Герметизированные аэрозольные рецептуры для оральной ингаляции.

а. Упаковки, распределяющие 0,5 мг на одно нажатие.

Вещество	A	B	C
Соединение 1,			
вес. %	0,72	0,72	0,72
Триолеат сорбита, вес. %	0,25	0,50	1,00
Пропеллент 114, вес. %	39,61	39,51	39,31
Пропеллент 12, вес. %	59,42	59,27	58,97

Способ получения.

Триолеат сорбита диспергируют в пропелленте 12, охлажденном до -60°C. Добавляют тщательно измельченное соединение и полученную смесь тщательно диспергируют. Добавляют пропеллент 114, охлажденный до -60°C, смесь перемешивают и заполняют ею аэрозольные банки. Навинчивают измерительный клапан на 50 мкл.

б. Упаковки, распределяющие 1,0 мг на одно нажатие.

Вещество	A	B	C
Соединение 1,			
вес. %	1,44	1,44	1,44

15	Триолеат сорбита, вес. %	0,25	0,50	1,00
	Пропеллент 114, вес. %	39,32	39,32	39,02
20	Пропеллент 12, вес. %	58,99	58,84	58,54

Получают в соответствии с методом примера 4а.

в. Упаковки, распределяющие 2,0 мг на одно нажатие.

25	Вещество	A	B	C
	Соединение 1,			
	вес. %	1,44	1,44	1,44
	Триолеат сорбита, вес. %	0,25	0,50	1,00
30	Пропеллент 114, вес. %	39,32	39,22	39,02
	Пропеллент 12, вес. %	58,99	58,84	58,54

Получают согласно методу примера 4а с использованием измерительного клапана на 100 мкл.

Соединение 1 хорошо воспринимается путем ингаляции на уровне 30 мг/кг в сутки.

40 Формула изобретения

Способ получения кальциевой соли 10-пропил-2,8-бис-(1H-тетразол-5-ил)-4Н,6Н-бензо(1,2-б; 5,4-б')дипиран-4,6-диона, отличающийся тем, что раствор соли 10-пропил-2,8-бис(1H-тетразол-5-ил)-4Н,6Н-бензо(1,2-б; 5,4-б')дипиран-4,6-диона подвергают взаимодействию с соответствующим раствором кальциевой соли.