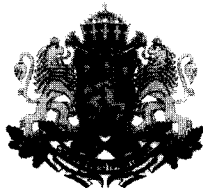


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 96815A

(51) C07D249/12

A61K 31/41

A61K 31/495

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 96815

(22) Заявено на 25.08.1992

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 91202351 (32) 13.09.1991 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 101 | 24.12.1993

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. , , B-
2340 BEERSE , TURNHOUTSEWEG 30 (BE) ;

(72) Изобретател(и):

HEERES , Jan . , B-2350 Vosselaar (BE) ;
MOSTMANS , JOSEPH H . , ANTWERPEN (BE) ;
BEETENS , JOHAN R . , ZANDHOVEN (BE)

;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова , 1124 София ,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) 4-/4-/4-(4-ХИДРОКСИФЕНИЛ)-I-ПИПЕРАЗИНИЛ/ФЕНИЛ/-5-МЕТИЛ-3Н- 1,2,4-
ТРИАЗОЛ-3-ОНОВИ ПРОИЗВОДНИ 10 претенции , 0

10 претенции , 0

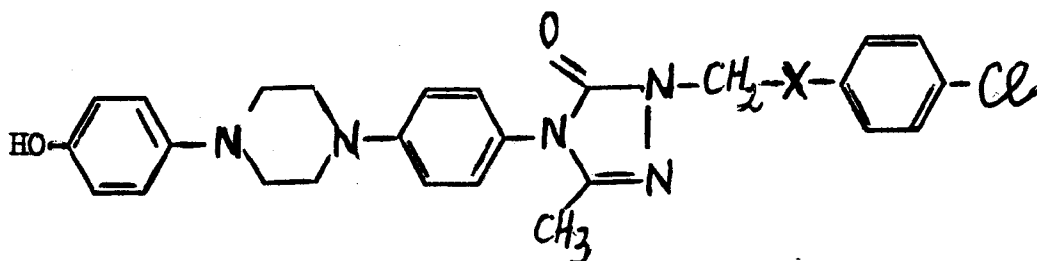
BG 96815A

4-[4-4-/- -ДИОКСИФЕНИЛ/-1-ПИПЕРАЗИНИЛ]ФЕНИЛ]-

5-МЕТИЛ-3Н-, 4-ТРИАЗОЛ-3-ОН ПРОИЗВОДНИ

В патент на САЩ № 4,791,111 са описани ред производни на 4-/4-фенил-1-пиперазинил/фенола като междинни съединения за получаването на съединения с противогъбични свойства. Последващо посочените междинни съединения и свързаните с тях производни, познати от американски патенти № 4,267,179 и № 4,619,931 са описани в патент на САЩ № 4,931,444 като инхибитори на 5-липоксигеназата. Неочаквано беше установено, че с помощта на съединенията съгласно изобретението се постигат по-високи нива на плазмата в сравнение с по-рано известни съединения с аналогична структура.

Изобретението се отнася до съединението 2-[2-/4-хлорфенил/-2-/хидрокси или ексо/етил 1-2,4-дихидро-4-[4-14-/4-хидроксифенил/-1-пиперазинил 1фенил 1-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он с формула



което инхибира 5-липоксигеназата, неговите фармацевтично приемливи киселинно присъединителни соли и енантиомерите /оптичните им антиподи, в които X : представлява C=O или CHON.

Съединенията с формула /I/ имат основни свойства и те могат последователно да бъдат превърнати в техните терапевтично активни нетоксични киселинно присъединителни соли чрез обработка с подходящи киселини каквито са например неорганичните киселини, например солната, бромната и др. подобни киселини, сяръната киселина, азотната киселина, фосфорната киселина и подобните; или органичните киселини, като например, ^{оцетната} пропановата киселина, хидроксиоцетната, 2-хидрокси-пропановата, 2-оксепропановата, пропандиеновата, бутандиеновата, / II/-2-бутендиеновата, /E/-2-бутендиеновата, 2-хидроксибутандиеновата,

2,3-дихидроксипутандионовата, 2-хидрокси-1,2,3-пропионтрикарбоновата, метансулфоновата, етансулфоновата, бензолсулфоновата, 4-метилбензолсулфоновата, циклохексансулфаминовата, 2-хидроксибензоената, 4-амино-2-хидроксибензоената и подобните киселини. Обратно, солната форма може да се превърне в свободна основна форма чрез обработка с алкалии.

Понятието киселинно присъединителни соли както е използвано тук по-горе включва също и солватите, които съединенията с формула /I/ могат да образуват и посочените солвати влизат в обхвата на защитата на изобретението. Примери за такива солвати са например хидратите, алкохолатите и подобни.

Съединенията с формула /I/, в която X представлява CHON имат в структурата си асиметричен въглероден атом. Абсолютната конфигурация на споменатия атом се посочва със стереохимичните характеристики R и S. Рацематът, обогатените на енантиомери смеси и чистите енантиомери на посоченото съединение се включват всички в обхвата на изобретението.

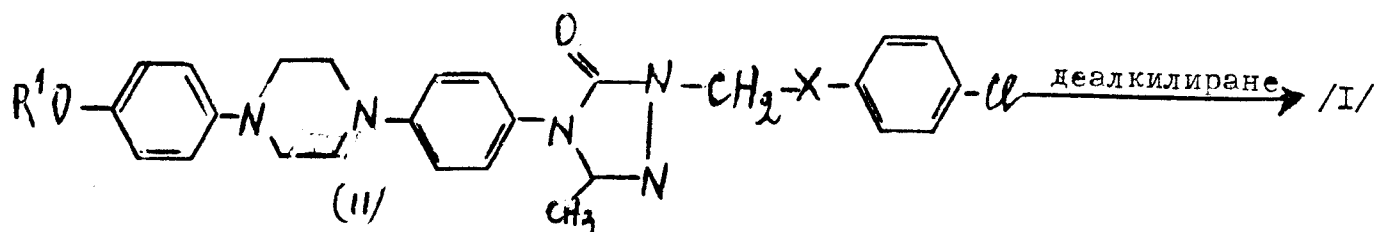
Понятието "чист енантиомер", както тук е използвано, се отнася до енантиомери с енантиомерен превес /e.e./ от най-малко 96% до енантиомерен превес от 100 %, по-специално енантиомери с енантиомерен превес от 98 % до 100 %.

Най-интересното съединение е 2-I2-/4-хлорфенил/-2-оксоетил-2,4-дихидро-4-I4-I4-/4-хидроксифенил/-1-ниперазинил-5-метил-3H-1,2,4-триазол-3-онът.

Процедурите за получаване на съединения, каквито са съединенията съгласно формула /I/ са описани в патенти на САЩ № 4,267,179, САЩ № 4,619,731, САЩ № 4,791,111 и САЩ № 4,931,444.

В частност, съединенията с формула /I/ могат да се получат от алкилокси производно съединение с формула /II/ чрез подходяща реакция на деалкилиране, например в кисела среда при използване на силна неокисляваща киселина, например трифлуорооцетната киселина, или в

частност на минерална киселина като например концентрирана хидро-
халогенна киселина, например, бромна киселина, йодна киселина, по
избор в смес с наситен разтвор на бромна киселина в ледена оцетна
киселина; киселина на Люис, например, боров трибромид.



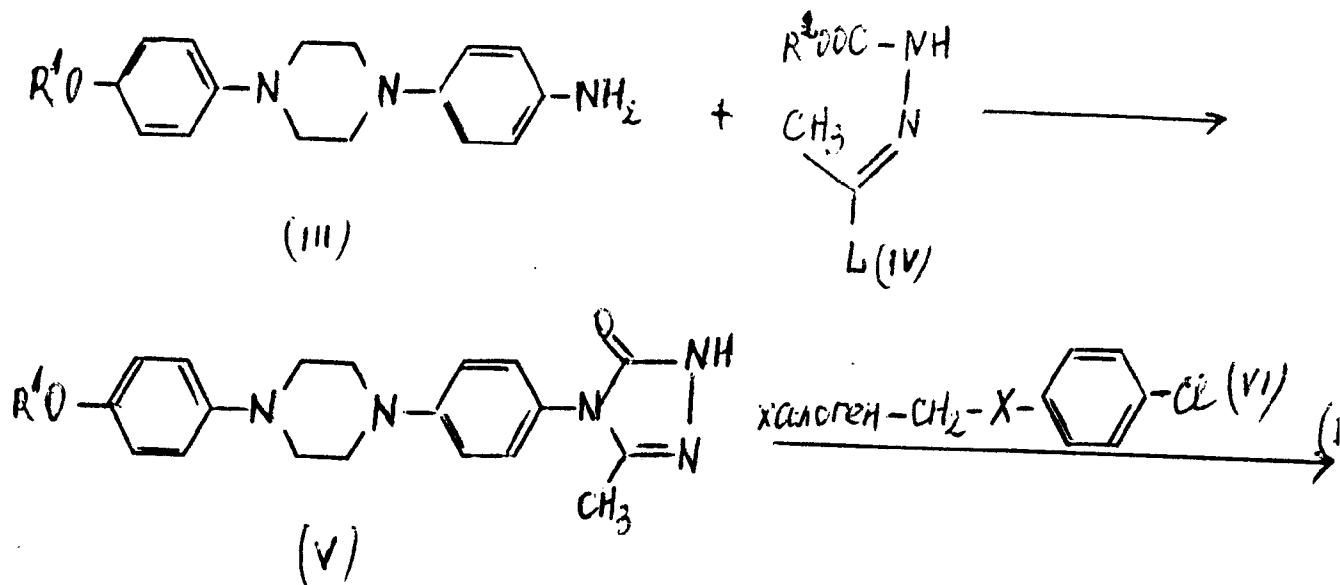
В /II/ R^1 представлява алкилна, в частност C_{1-6} алкилна група и
за предпочитане метилна група. В случая, при който се използва бро-
мна киселина се препоръчва посочената реакция на деалкилиране да
се проведе в присъствието на бромнен акцептор, какъвто например е
натриевият сулфит или сернистата киселина.

Съединенията с формула /I/, в която X представлява $C=O$ могат
да се превръщат в съединения с формула /I/, в която X представлява
 $CHON$ при използването на известните редукционни реакции. Например
посочената редукция подходящо може да се проведе при реакция с
метален хидрид или комплексен метален хидрид, например, натриев
борохидрид, натриев цианоборохидрид, и др. подобни във вода или в
алкохолна среда, например, метанол, етанол и др. подобни.

Съединението, в което X представлява $CHON$ лесно може да се раз-
дели в съответните му енантиомери чрез колонна хроматография като
се използва винтова конфигурация на стационарната фаза каквато е
подходящо дериватизираната целулоза, например, три/диметилкарбасил/
целулозата /Chiracel OD[®]/ и подобни винтови стационарни фази.

Междинните съединения с формула /II/ могат да се получат чрез
циклизиране на амин с формула /III/ с производно с формула /IV/ и
N-алкилиране на така полученото междинно съединение /V/ с алки-
лиращо средство /VI/. Във формула /IV/ R^2 представлява C_{1-6} алкилов,
например метилов или етилов, и Δ представлява напускащата група как-
вато е например C_{1-6} алкилокси или ди/ C_{1-6} алкил/амино, например,

метокси, етокси, или диметиламино. Във формула /III/ халогенът представлява хлорен, бромнен или йоден атом, за предпочитане бромнен.

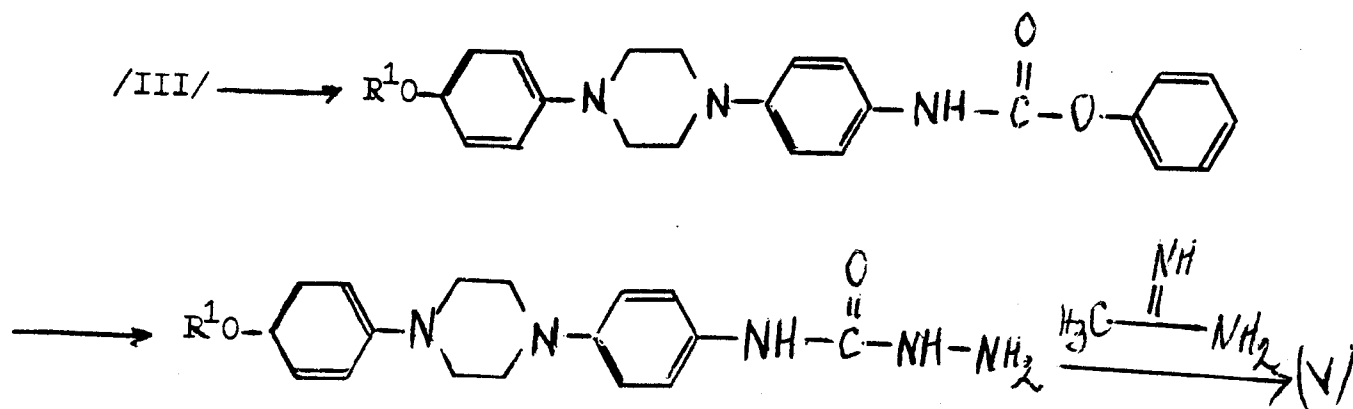


Посочената реакция на циклизиране може да се проведе подходящо чрез разбъркване и нагряване на смес от реагентите в подходящ разтворител, какъвто е например, биполярният апротен разтворител, например N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, 1,3-диметил-2-имидазолидинона, 1-метил-2-пиролидинона, тетрахидротиофен 1,1-двуокис и др. подобни разтворители. За предпочитане е реакционната смес да се подгрее при температура от около 100°C и след това да се повиши до около 150-160°C. За предпочитане е алкохолът или аминът, който се освобождава в хода на реакцията да се отдестилира. Реакцията на N-алкилирането на /V/ с /VI/ може да се проведе подходящо чрез разбъркване и нагряване на сместа от реагентите в подходящ разтворител и в присъствието на подходяща основа. Подходящи разтворители например са, кетоните, например, ацетона, 4-метил-2-пентанона, биполярните апротни разтворители, например, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, 1,3-диметил-2-имидазолидинона и др. подобни. Подходящи основи са, например, алкално металните или алкалоземнометалните карбонати или бикарбонати, например, натриевият или калиевият карбонат; или органични основи, например, триетиламинът и др. подобни основи. За предпочитане е реакцията да се проведе в излишек на алки-

лиращия реагент в рамките на от около 1,5 до 2,5 еквивалента и при температура в интервала от около 40°C до около 120°C, но-специално от около 45°C до около 65°C.

Алтернативно, производните на триазолонa /V/ могат да се получат като се следва описаната в патент на САЩ № 4,267,179 процедура.

В дадения случай, аминът с формула /III/ реагира с хлорформат и дава съответния карбамат, който се обработва последващо с хидразин. Полученият в резултат хидразин карбоксамид след това се циклизира например, етанимидамин до междинно съединение с формула /V/.



Междинното съединение с формула /III/ е известно от патент на САЩ № 4,267,179. Междинните съединения с формула /IV/, в която L представлява C₁₋₆ алкоксил радикал могат да се получат чрез прибавянето на C₁₋₆ алканол към ацетонитрил и обработването на получения в резултат иминоестер с C₁₋₆ алкил хидразинкарбоксилат. Междинните съединения с формула /IV/, в които L представлява ди/C₁₋₆ алкил/амино, могат да се получат от N,N-диметилацетамид ди/C₁₋₆ алкил/ацетал чрез реакция с C₁₋₆ алкилхидразинкарбоксилат.

Съединенията с формула /I/ са потенциални и селективни инхибитори на 5-липоксигеназния ензим както ин витро, така и ин vivo. Инхибирането на 5-липоксигеназния ензим в действителност блокира пътя на метаболизата водеща от арахидоновата киселина до левкотриените, които вещества са известни, че притежават цял ред потенциални физиологични въздействия и се предполага, че участвуват в разнообразни алергични, анафилактични и възпалителни реакции. /Саянс, 220, 568-575, 1983; Саянс, 237, 1171-1176, 1987; п. английск. Ж. Мед. 323:645-650, 1988.

журн., 16, 547-558, 1991; Фармакол. Терап., 46, 57-66, 1990/.

Левкотриените C_4 , D_4 и E_4 / LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 / възбуждат контрактилната на гладките мускули и показват по-специално могъщи бронхосващи качества. По-нататък посочените левкотриени повишават васкуларната пропускливост, което води до пропускане на интраваскуларната течност и протеини в тъканите и до образуването на оток. Левкотриен B_4 , който е потенциално хемокинетично и хемостатично средство по отношение на левкоцитите, се предполага да е важен посредник в бързите и субакутните реакции на свръхчувствителност и във възпалителните процеси. /Дъ ню Ингленд журнал оф медисин, 303, 822-825, 1980; "Дъ левкотриенс: кемистри енд биоложи", издание L.W. Харкин, Д.М. Вейли, академик прес, Орландо, 195-214, 1984/. Всички гореспоменати левкотриени произлизат от една обща междинна, 5-хидрохероксиейкозатетраеновата киселина /5-HETE/, която се образува от арахидоновата киселина посредством въздействието на 5-липоксигеназата. Други липоксигенази, например, 12- и 15- липоксигеназата, преобразуват арахидоновата киселина в няколко други моно- и дихидрокси производни с противоположни или синергични биологични въздействия. В допълнение, докладвано е увеличено освобождаване на продуктите от ензимната активност на 5-липоксигеназата и 12-липоксигеназата от наранената кожа на пациенти с псориазис както ис външни дерматити. /Простагландини 29, 611-619, 1985; Журнал Инвест. Дерматол. 83, 70-73, 1983; Лансет, I, 222-223, 1984/.

Следователно, инхибиторите на липогеназно ръководения път на метаболизъм на арахидоновата киселина и по-специално на 5-липогеназния ензим, се считат за ценни терапевтични средства за потискане гореспоменатите вредни въздействия на левкотриените. Свързани заболявания и/или смущения са, например бронхиалната астма; алергията /Н. Инг. Ж. Мед. 323, 1736-1739, 1990; Лансет, 337, 690-694, 1991; Н. Инг. Ж. Мед. 323, 1740-1744, 1990/; анафилаксията ; хиперкератозни дерматози, например ихтиозата и псориазиса /Ж. Ам. Акад. Дерматол. 22, 751-755, 1990; Ж. Инв. Дерматол. 95, 50-54, 1990/; възпалително уредно заболяване, например,

възвн колит и заболяването на Крон; и други възпалителни реакции, напр./ ревматични/ артрит и дерматит и специално външен дерматит. Значението на изобретението се състои във факта, че съединенията с формула /I/, които се използват съгласно настоящия метод са едновременно и потентни и селективни инхибитори по отношение на 5-липоксигеназния ензим. Докладвано е, че много други инхибитори не показват селективност и инхибират съпътстващо други липоксигенази и/или циклооксигеназата, ензимът, който посредничи при метаболизма на арахидоновата киселина в посока на простагландините. Съединенията с формула /I/ не инхибират съществено 15-липоксигеназата на соевото зърно 12-липоксигеназата на човешкия тромбоцит, циклооксигеназата на човешкия тромбоцит, нито тромбоксан A_2 синтетазата.

Инхибиращото въздействие върху 5- липоксигеназата се демонстрира в "Инхибиране на възбуденото от A23187 5-липогеназно действие в кръвта на късокраки кучета"-тест/пример 15/ /подобен тест е описан в Жур Фармакол. Експер. Тер., 256, 929--937, 1991/. Друга важна характеристика на изобретението е, че съединенията с формула /I/ са орално активни, както може да се покаже в теста за "Инхибиране на възбуденото от Декстран отсечно образуване в ушите на мишки".

Главното предимство на настоящите съединения пред досега известните съединения се отнася до изненадващото откритие, че със съединенията съгласно изобретението и по-специално със съединението, в което X представлява C=O, могат да се получат забележително ^{по-}високи нива на плазмата.

Еднакво интересно е и откритието, че посоченото съединение се метаболизира главно до активен метаболит, а именно съединение с формула (I), в която X представлява CH_2OH .

Изобретението се отнася също и до метод за лечение на топлокръвни животни, страдащи от заболявания и/или смущения от посредничеството на левкотриени, чрез приемане на въздействащо инхибиращо 5-липоксигеназата количество от съединение с формула /I/ или негова фармацевтична приемлива форма.

та техника могат лесно да определят ефективно въздействащото количество на инхибитора на 5-липоксигеназата от представените тук по-нататък резултати. Допуска се в общи линии, че подходящата давана дневна доза на обекти трябва да бъде от около 0.1 мг/кг до около 50 мг/кг телесно тегло, и по-специално от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг телесно тегло.

Съединенията, предмет на изобретението могат да се оформят в различни образни фармацевтични форми за целта на приемането им. Като подходящи състави могат да се цитират всички състави обикновено използвани за системно или външно приемане. За изготвянето на фармацевтичните състави съгласно изобретението, ефективно въздействащото количество от даденото съединение, по избор в киселинноприсъединителна солна форма се смесва хубаво с фармацевтично приемлив носител, който може да има много широко разнообразие от форми, в зависимост от желаната форма за приемане. Тези фармацевтични състави желателно са в единични форми дози, подходящи за приемане орално, ректално, подкожно или чрез парентерално инжектиране. Например при приготвянето на композиции в орални дозисни форми може да се използва всяка от обикновените фармацевтични среди като например, вода, гlikоли, масла, алкохоли и др. подобни, в случаите на течни орални препарати като суспензии, сиропи, еликсири и разтвори; или твърди носители като нишестета, захари, каолин, смазващи вещества, свързващи вещества, смилаци средства и подобни в случай на прахове, капсули и таблетки. Поради лекотата на възприемането, капсулите и таблетките представляват най-предимствената орална форма на единична доза, при който случай очевидно се използват твърди фармацевтични носители. За парентерални композиционни състави носителят обикновено включва стерилна вода, най-малкото в голямата си част, макар, че за подпомагане на разтворимостта могат да бъдат включени и други ingredienti. Инжекционни разтвори могат да се приготвят като при тях носителят включва разсолена вода, глюкозен разтвор или смес от солена и глюкозен разтвор. Могат да се изготвят

инжекционни суспензии, при който случай се използват подходящи течни носители, суспендиращи средства и др. подобни. Включени са също и препарати в твърда форма, които непосредствено преди употребата трябва да се превърнат в препарати в течна форма. В композиционните състави, подходящи за перакутно приемане, носителят по избор трябва да включва средство повишаващо проникването и/или подходящо увлажняващо средство, комбинирано с подходящи добавки от всякакво естество в малки пропорции, които добавки обаче не възбуждат значителен вреден ефект върху кожата.

Като подходящи композиции за външна употреба могат да се изброят всички обикновено използвани за външно приемане средства, напр, кремове, желета, помади, шампоани, тинктури, пасты, мазила, вазелини, пудри и др. подобни. Приложението на тези състави може да се извършва чрез аерозол, напр. с пропелент като азотен въглероден двуокис, с фреон, или без пропелент като помпен спрей, капки, лосиони, или полутвърдо в-во като напр. уплътнен композиционен състав, който може да се прилага със четка. В специални композиционни състави, подходящо могат да се използват полутвърди композиции като вазелини, кремове, желета, мазила и др. подобни.

От особено значение е греизброните фармацевтични състави да се формулират в дозисни форми единици за леснота на приемането и уеднаквяване на дозата. Дозата единица както тук е употребена се стнася до физически дискретни единици, подходящи като еднакви, всяка една единица съдържа предварително определено количество от активния ингредиент, изчислен така, че да произведе желания терапевтичен ефект във връзка с необходимия фармацевтичен носител. Примери за такива форми на дози единици са таблетките/включително набраздените или с покритие/, капсулите, пакетчета с прахове, таблетки-пластини, инжекционни разтвори или суспензии и подобни и подобрени техни комбинации.

Следващите примери имат за цел да илустрират изобретението без да ограничават обхвата на защитата му.

Е К С П Е Р И М Е Н Т А Л Н А Ч А С Т

ПРИМЕР 1

а/. В 400 мл. етанол се продухва на мехурчета в газообразно състояние солна киселина в продължение на 3 часа при температура под 10°C прибавя се на капки 162 мл. ацетонитрил $/t \leq 5^{\circ}\text{C}/$. След разбъркване в продължение на едно денонощие при 0°C утайката се отфильтрува измива се с малко етанол и се изсушава под вакуум при 40°C в азотна атмосфера и дава добив от 251 г./65%/ етил етанимидат монохлорид /междинно съединение 1/.

в/. Смес от 330.5 г. от междинното съединение /1/ и 2500 мл. етанол се разбъркват в продължение на половин час при стайна температура. В продължение на един час и половина се прибавя на капки разтвор на 230 г. метил хидразинкарбоксилат в 1500 мл. етанол, приготвен чрез подгряване при $+50^{\circ}\text{C}$. След разбъркване в продължение на едно денонощие при стайна температура, реакционната смес се отфильтрува и филтрат се изпарява. Остатъкът се разтваря в 500 мл. дихлорметан. Разтворът се отфильтрува върху инфузорна пръст и филтратът се изпарява, което води до добив от 375.5 г./92%/ метил-2-/1-етоксиетилиден/хидразинкарбоксилат /междинно съединение 2/.

г/. Разтвор на 400 г. 4-И4-/4-метоксифенил/-1-пиперазинил Ибензол-амин /приготвен както е описано в пример I от патент на САЩ №4,267,179/ в 1000 мл. тетрахидротиофен 1,1-двуокис се разбърква в продължение на 1 час при 100°C . След това в продължение на 4 часа при температура 100°C се прибавя на капки разтвор от 382.8 г. от междинното съединение /2/ в 200 мл. тетрахидротиофен 1,1-двуокис, приготвен чрез подгряване при 60°C . Сместа се разбърква в продължение на едно денонощие при 100°C и още 3 часа при 160°C . След охлаждане до 50°C утайката се отфильтрува, измива се с ацетон и се изсушава под вакуум при 60°C в азотна среда, добив 290 г./56%/ 2,4-дихидро-4-И4-И4-/4-метоксифенил/-1-пиперазинил Ифенил-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он /междинно съединение 3/.

ПРИМЕР 2

а/. Смес от 5.5 г от междинното съединение /3/ /алтернативно също приготвено както е описано в Пример XIII от патент на САЩ № 4,267,179, /4 г. 2-бром-1-/4-хлорфенил/етанон, 10 г. натриев карбонат монохидрат и 200 мл. 1,3-диметил-2-имидазолидинон се разбърква в продължение на един час и половина при 80°C. Реакционната смес се излива във вода. Утайката се отфилтрува, измива се с вода и се разтваря в дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши се, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография /силикагел; CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2 /. Елуатът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се разтвива на прах в етилацетат. Продуктът се отфилтрува и се изсушава, добив 5.1 г. /65.6%/ от 2-12-/4-хлорфенил/-2-оксоетил I-2,4-дихидро-4-I4-I4-/4-метоксифенил/-1-пиперазинил I фенил-5-метил-3H-1,2,4-триазол-3-он; т.т. 229.5°C /междинно съединение 4/

в/. Към охладено /0-5°/ количество от 50 мл. разтвор на боров трибромид в дихлорметан 1M се прибавя на капки разтвор на 4.8 г. от междинното съединение /4/ в 333 части от дихлорметан. След разбъркване в продължение на 2 часа при стайна температура, продуктът се екстрахира с дихлорметан. Екстрактът се измива с вода, суши се, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография /силикагел; CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 --98:2/. Елуатът на желаната фракция се изпарява и остатъкът се разтвива на прах в етилов ацетат. Продуктът се отфилтрува и изсушава, добив 4.4 г. /30.9%/ от 2-12-/4-хлорфенил/-2-оксоетил I-2,4-дихидро-4-I4-I4-/4-хидроксифенил/-1-пиперазинил I фенил I-5-метил-3H-1,2,4-триазол-3-он; т.т. 251.7°C. /съедин. 1/

ПРИМЕР 3

Смес от 25 г. от междинното съединение /4/, 350 мл. 48% бромна киселина и 200 мл. оцетна киселина се нагряват при обратен хладник в продължение на 5 часа. Реакционната смес се разбърква в продължение на едно денонощие при стайна температура и след това се разрежда с 100 мл. вода. Утайката се отфилтрува, измива се с вода и се разтваря

в смес от 700 мл. метанол и 100 мл. вода. След това при температура на обратния хладник на капки се прибавя 20 мл. амоняк. Реакционната смес се разбърква в продължение на 5 часа при стайна температура. Утайката се отфилтрува, измива се с метанол и се изсушава под вакуум при 50°C в азотна среда, добив 20 г. /82%/ 2-12-/4-хлорфенил/-2-оксоетил-2,4-дихидро-4-14-14-/4-хидроксифенил/-1-пиперазинилфенил-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он; т.т. 251.7°C/съедин. 1

ПРИМЕР 4

Към смес от 55 г от съединение /1/ в 1000 мл. N,N-диметилформамид се прибавя на капки смес от 8.3 г. натриев борохидрид в 30 мл вода. След разбъркване в продължение на едно денонощие се прибавя последователно 50 мл. оцетна киселина и 1500 мл. вода. Реакционната смес се оставя да изкристализира. Продуктът се отфилтрува, измива се с вода и се изсушава под вакуум, добив 54.1 г. /94.7%/ от 2-12-/4-хлорфенил/-2-хидроксиетил-2,4-дихидро-4-14-14-/4-хидроксифенил/-1-пиперазинилфенил-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он монохидрат; т.т. 264.4°C /съединение 2/.

ПРИМЕР 5

4.5 г. от съединение /2/ се разделя на /+/ и /-/ формите чрез колонна хроматография /ChigaIсеI ОД[®]; C₂H₅ОН/2-C₃H₇ОН 80:20 /. Първата фракция се концентрира до около 100 мл. и образуваната утайка се отфилтрува и изсушава под вакуум при 80°C, добив 1.64 г. /36.4%/ от /+/-2-12-/4-хлорфенил/-2-хидроксиетил-2,4-дихидро-4-14-14-/4-хидроксифенил/-1-пиперазинилфенил-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он; т.т. 251.2°C /съединение 3/.

Втората фракция се обработва подобно на първата и дава добив от 2.13 г. /47.3%/ от /-/-2-12-/4-хлорфенил/-2-хидроксиетил-2,4-дихидро-4-14-14-/4-хидроксифенил/-1-пиперазинилфенил-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он; т.т. 249.2°C /съединение 4/.

ПРИМЕРИ ЗА КОМПЕНЗИЦИОННИ СЪСТАВИ

ПРИМЕР 6; КАПКИ ЗА ОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

500 грама А.І. се разтварят в 0.5 л. 2-хидроксипропионова киселина и 1.5 л. полиетиленгликол при 60-80°C. След охлаждане до 30-40°C се прибавят 25 л. полиетиленгликол и сместа се разбърква добре. След това се прибавя разтвор на 1750 грама натриев захарин в 2.5 л. пречистена вода и при разбъркване се добавят още 2.5 л. какаова подправка и полиетилен гликол/разтворимо количество/ до обем от 50 л., което дава разтвор ~~■~~ за капки за орална употреба, съдържащи 10 мг/мл. от А.І. Полученият разтвор се пълни в подходящи съдове.

ПРИМЕР 7; разтвор за орално приложение

9 грама метил4-хидроксibenзоат и 1 грам пропил 4-хидроксibenзоат се разтварят в 4 л. вряща пречистена вода. В 3л. от този разтвор най-напред се разтварят 10 грама 2,3-дихидроксibутандионова киселина и след това 20 грама от А.І. Последният разтвор се смесва с останалия грам от предишния разтвор и ~~■~~ 1,2,3-пропантриол и 3 л. 70% разтвор на сорбитол. В 0.5 л. вода се разтварят 40 грама натриев захарин и след това се добавят 2 мл. *малинсва* есенция и 2 мл есенция от *цариградско грозде*. Последният разтвор се смесва с предишния, прибавя се вода разтв. кол. до обем от 20 л., което дава разтвор за орална приложение, съдържащ 5 мг от активния ингредиент за чаена лъжичка-/5 мл/. Полученият разтвор се пълни в подходящи съдове.

ПРИМЕР 8; КАПСУЛИ

20 грама от А.І., 6 грама натриев лаурилов сулфат, 56 грама нишесте, 56 грама лактоза, 0.8 грама колоидален силициев двуокис и 1.2 грама магнезиев стеарат се разбъркват заедно много енергично. Получената смес след това се пълни в 1000 подходящо втвърдени желатинови капсули, всяка една от които съдържа по 20 мг. от активния ингредиент.

ПРИМЕР 9: ТАБЛЕТКИ С ПОКРИТИЕ

Изготвяне на пълнежа на таблетката

Смес от 100 грама от А.І., 570 грама лактоза и 200 грама нишесте се размесват добре и след това се увлажняват с разтвор на 5 грама натриев додецилсулфат и 10 грама поливинилпиролidon /Колидон-К 90 (R)/ в около 200 мл. вода. Блажната прахова смес се пресява, изсушава и отново пресява. След това се прибавя 100 грама микрокристалинна целулоза /Авицел (R)/ и 15 грама хидрирано растително масло /Стеротекс (R). Всичко се смесва много добре и се пресова в таблетки, което дава 10, 10,000 таблетки, всяка една съдържаща по 10 мг. от активния ingredient.

Покритие

Към разтвор от 10 грама метилцелулоза /Метоцел 60 НС (R) в 75 мл. денатуриран етанол се прибавя разтвор на 5 грама етилцелулоза /Етоцел 22 ср (R) / в 150 мл. дихлорметан. След това се прибавят 75 мл. дихлорметан и 2.5 мл. 1,2,3-пропантриол. Стопяват се 10 грама полиетиленгликол и се разтварят в 75 мл. дихлорметан. Последният разтвор се прибавя към предишния, след това се прибавят 2.5 грама магнезиев октадеканат, 5 грама поливинилпиролidon и 30 мл. концентрирана баг-рилна суспензия. /Опаспрей К-1-2109 (R) и всичко се хомогенизира.

Сърцевините на таблетките се покриват с така получената смес в апарат за нанасяне на покрития.

ПРИМЕР 10 ; ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР

1.8 грама метил 4-хидроксибензоат и 0.2 грама пропил 4-хидроксибензоат се разтварят в около 0.5 л. вряща вода за инжекции. След охлаждане до около 50°C се прибавят при непрекъснато разбъркване 4 грама млечна киселина, 0.05 грама пропилен гликол и 4 грама от А.І. Разтворът се охлажда до стайна температура и се допълва с вода за инжекцион. разтв. допълн. 11, което дава разтвор, съдържащ 4 мг/мл от А.І. Разтворът се стерилизира чрез филтруване /USPXVII р.811 / и се пълни в стерилни съдове.

ПРИМЕР 11: СУПОЗИТОРИИ

3 грама от А.І. се разтварят в разтвор от 3 грама 2,3-дихидроксибу-
тандионова киселина в 25 мл. полиетиленгликол 400. 12 грама повърх-
ностно активно вещество /SPAN^(R)/ и триглицериди /Witepsol 555^(R)/,
разтв. кол. прибав. 300 грама се стопяват заедно едновременно. Пос-
ледната смес се смесва добре с предишния разтвор. Така получената
смес се излива във форми при температура 37-38°C като дава 100 супо-
зитории, всяка една от които съдържа по 30 мг/мл от А.І.

ПРИМЕР 12: ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР

60 грама от А.І. и 12 грама бензилов алкохол се смесват добре и се
добавя сусамово масло разтв. кол. прибав. 11, което дава разтвор,
съдържащ 60 мг/мл от А.І. Разтворът се стерилизира и се пълни в сте-
рилни съдове.

ПРИМЕР 13 : 2% КРЕМ

75 грама стеарилов алкохол, 20 мг. цетилов алкохол, 20 мг. сорбитанов
моностеарат и 10 мг. изопропилов миристат се поставят в двустенен
съд с кокухообразна форма и се нагряват докато сместа се стопи напъл-
но. Тази смес се прибавя към отделно приготвена смес от пречистена во-
да, 200 мг. полисорбат 60 с температура от 70 до 75°C, като през това вре-
ме се използва хомогенизатор за течности. Получената в резултат емул-
сия се оставя да се охлади до под 25°C при непрекъснато размесване.
След това при непрекъснато разбъркване към емулсията се прибавя раз-
твор от 20 мг от А.І. с формула /I/, 1 мг полисорбат 80 и 637 мг пре-
чистена вода и разтвор от 2 мг безводен натриев сулфит в пречистена
вода. Кремът се хомогенизира и се пълни в подходящи туби.

ПРИМЕР 14 : АЕРОЗОЛИ

а/. Към разтвор от 2.5 мг А.І. в 0.7 мл. дестилирана вода се прибавят
730 µg 0.1 N разтвор на солна киселина. След разбъркване в продължение
на 10 минути при стайна температура, рН на така приготвения разтвор се
наглася на 5.5 чрез прибавяне на 0.1 N разтвор на натриева основа.

След това последователно се прибавят 4 мг натриев хлорид и 0.15 мг фенилживачен ацетат и всичко се разбърква до получаването на пълен разтвор. След това се прибавя дестилирана вода до обем от 1.0 мл. Разтворът се налива в стъклена бутилка, затворена с механична помпичка, която подава по 0.1 мл при едно издухване за приемане на препаратa.

в/. Към разтвор от 2 мг А.І. в 0.7 мл дестилирана вода се прибавят 600 μ г разтвор от 0.1 N солна киселина. След разбъркване в продължение на 10 минути при стайна температура, в сместа се разтварят 10 мг поливинилалкохол и рН на така приготвения разтвор се довежда до 5.5 чрез прибавяне на разтвор от 0.1 N натриева основа. След това последователно се прибавят 4 мг натриев хлорид и 2 мг фенилетилов алкохол и всичко се бърка до получаването на пълен разтвор. Прибавя се дестилирана вода до получаването на обем от 1.0 мл., който се налива в стъклена бутилка, затворена с механичен помпен разпръсквател, подаващ по 0.1 мл на едно издухване за приемане на препаратa.

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ПРИМЕРИ

ПРИМЕР 15

Тест за "Инхибиране на подбуденото от А23187 производство на левкотриени B_4 в кръвта на късоноги кучета"

Късоноги ловджийски кучета се привързват за една нощ.

Разтвор на изпитаното съединение в полиетиленгликол /2 мл/кг / се въвежда директно в стомаха чрез езофагиална интубация.

Преди и на подходящи интервали от време след приемането на изпитаното съединение от вена юголарис се вземат кръвни проби. Кръвните проби се събират върху хепарин. Всичката кръв /1мл/ бързо се разпределя в епруветки, съдържащи известна концентрация от калциев йонофор А 23187 /25 μ М/, който, известно, стимулира образуването на левкотриени B_4 /LT B_4 /. Съдържанията на епруветките се размесват за кратко време чрез завихряне и се инкубират при 37°C в продъл-

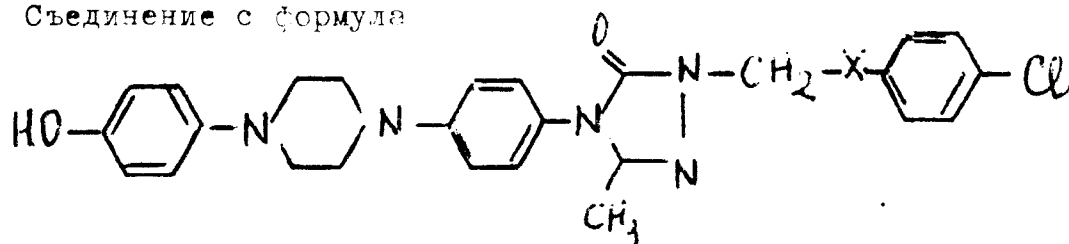
жение на 60 минути. Инкубацията се прекратява чрез охлаждане на епруветките върху лед и центрофугиране на съдържанието при 10 000 оборота в продължение на 5 минути.

Определянето на LBT_4 се извършва чрез радиоимунологично изследване /RIA/ като се използва LTB_4 изследователска система от Амершам Интер./Англия/. Радиоимунологичното изследване се извършва в TRIS HCl /50 mM, pH 8.6/ допълнена с 0.1% желатин върху неекстрахирани подходящо разредени проби. Антитела се разрежда с RIA буфер и аликвотни части /0.1 мл/ се смесват с нормален/стандартен/ р-р или с проба/0.1 мл./. Добавя се антиген с надпис 3H, обемът се довежда до 0.5 мл с буфер и сместа се инкубира в продължение на 18-24 часа. Разделянето на свързания от свободния радиоактивен материал се постига чрез използването на активен въглен, покрит с декстран. Активният въглен се излива на дъното и аликвотна част от изплувалия отгоре се отчита в сцинтилационен брояч за течности.

Средното инхибиране на LBT_4 /в проценти/ се измерва както следва: Вземат се кръвни проби 1 час и 4 часа след въвеждането на изследваното съединение. Количеството на LTB_4 се измерва в съответните проби. Инхибирането се определя чрез сравняване на последните количества на LTB_4 с количествата LTB_4 , налични в кръвта преди приемането на изследваното вещество. Съединенията, съгласно изобретението, инхибират възбуденото от йонофор А-23187 производство на LTB_4 около 80% най-малко в течение на 4 часа, при дози на приемане от 1.25 мг/кг.

ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула



негова фармацевтично приемлива киселинно присъединителна сол, или неговата енантиомерна форма, характеризираща се с това, че X представлява C=O или CHOH.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че съединението е 2-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоетил]-2,4-дихидро-4-[4-(4-хидроксифенил)-1-пиперазинил]фенил-5-метил-3H-1,2,4-триазол-3-он или негова фармацевтично приемлива киселинно присъединителна сол.

3. Инхибитор на 5-липоксигеназата композиционен състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и като активен ингредиент терапевтично въздействащо количество от съединение съгласно претенция 1.

4. Композиционен състав съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че посочения композиционен състав е във форма на орална доза.

5. Композиционен състав съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че посоченият състав е във форма, подходяща за външно приложение.

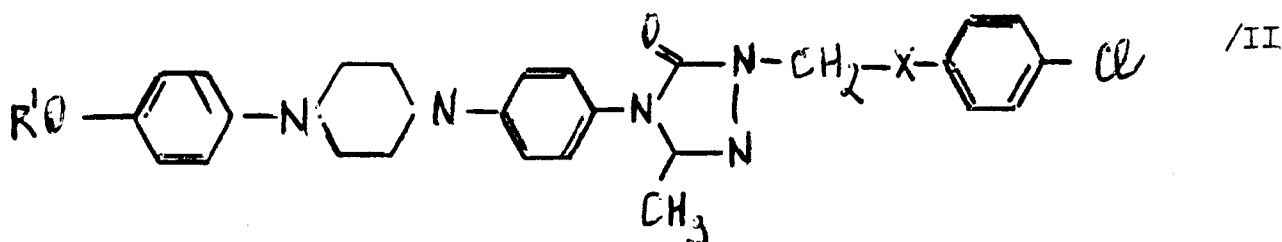
6. Композиционен състав съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че съставът е крем.

7. Метод за лечение на топлокръвни животни, страдащи от заболявания и смущения, опосредствувани от левкотриени чрез приемане на въздействащо инхибиращо 5-липоксигеназата количество от вещество с формула /I/ съгласно претенция 1.

8. Метод за лечение на топлокръвни животни страдащи от възпалителни ~~чревни~~ заболявания чрез приемане на терапевтично въздействащо количество от съединение с формула /I/ съгласно претенция 1.

9. Метод за лечение на терапевтично-активни, страдащи от хиперкератитни дерматози чрез приемане на терапевтично-въздействащо количество от съединение с формула /I/ съгласно претенция 1.

10. Технологичен процес за получаване на съединение съгласно претенция 1., характеризиращ се с това че се състои в деалкилиране на алкоксипроизводно с формула



характеризиращо се с това, че R_1 е C_{1-6} алкил, в кисела среда или със силен нуклеофил и избирателно редуциращо съединението с формула /I/, където X представлява $C=O$ до съединение с формула /I/, където X представлява $CHON$, и по-нататък, по желание, в разделяне на съединението където X представлява $CHON$ в неговите енантиомерни форми, и при желание, превръщане на съединението с формула /I/ в терапевтично активна нетоксична киселинно присъединителна солна форма чрез обработване с киселина; или обратно, превръщайки киселинно присъединителната сол във форма на свободна основа с алкалии.