

(19) **KG** (11) **267** (13) **C2**(51)<sup>6</sup> **C07C 59/84, 215/10;  
A61K 31/19**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

---

(21) 960471.1

(22) 05.08.1996

(86) PCT/EP 93/03127

(31) P 9202260

(32) 10.11.1992

(33) ES

(46) 30.12.1999, Бюл. №4

(71)(73) Лабораторное Менарини С.А. (ES)

(72) Джермано Карганико (IT), Давид Маулеон Каселлас (ES), М. Луиза Гарсия Перес (ES)

(56) WO 89/04658, 1989

EP 136470, 1984

EP 423467, 1990

SU 1574167, 1998

SU 602111, 1978

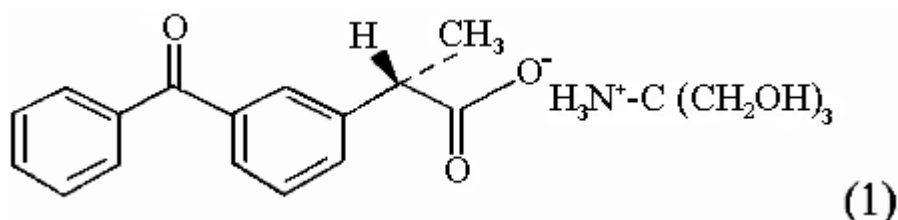
SU 457210, 1975

**(54) Трометаминная соль (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты, способ ее получения, фармацевтическая композиция**

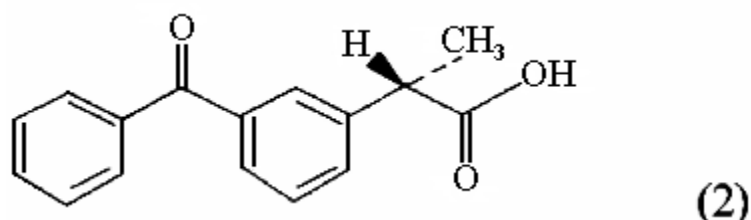
(57) Трометаминавая соль арилпропионовой кислоты, способ ее получения, а также фармацевтическая форма и анальгетическое средство на ее основе относится к органической химии, в частности, к соединениям, содержащим шестичленные ароматические ядра и может быть использована для утоления болей и воспалений у человека и животных. Трометаминавая соль (+)-(S) кетопрофена лучше и быстрее других солей растворяется в воде. Это свойство позволяет легко вводить лекарственный препарат в организм, к тому же он, обладает анальгетическим свойством. Трометаминавая соль получается в результате реакции (+)-(S)-2-(3 бензоилфенил) пропионовой кислоты с трометамином,  $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$  в эквимольном количестве. 3 с и 3 з.п. ф-лы, 2 пр., 2 табл.

Изобретение относится к новым солям арилпропионовой кислоты, а именно к трометаминовой соли (+)-(S)-2-(3 бензоилфенил) пропионовой кислоты формулы 1

Изобретение также относится к терапевтическому применению этих новых соединений.



2-(3-Бензоилфенил) пропионовая кислота, известная также как кетопрофен 2, является известным нестероидным противовоспалительным лекарством, обладающим сильным анальгетическим и жаропонижающим действием.



Хотя до сих пор кетопрофен выпускается в виде рацемической смеси его (+)-(S) и (-)-(R) энантиомеров, известно (Yamagushi T. et al., *Folia Pharmacol. Japon.* 90, 2955 (1997)), что терапевтический эффект в основном обуславливают S энантиомеры. Более того, известно (WO 89/04658), что (+)-S энантиомеры кетопрофена являются более быстродействующими и сильными анальгетиками, чем эквивалентная доза рацемической смеси.

Структурно кетопрофен, аналогично другим арилпропионовым кислотам, имеет липофильную ароматическую группировку, из-за которой он слабо растворим в воде, и свободную карбоксильную группу, которая обуславливает его токсичность, приводя к образованию язв. Эти недостатки ограничивают его применение, так как слабая растворимость затрудняет его введение как перорально, так и любым другим образом.

Известно, что указанные недостатки арилпропионовых кислот могут быть практически устранены путем образования солей с основными аминокислотами, такими как соли лизина для ибупрофена (EP 424028) и кетопрофена (EP 136470; BE 882889); либо солей металлов, как в случае натриевых (Fujimura H. et al., *Oyo Yakuri*, 13, 709 (1977)) или цинковых (ES 20165503) солей кетопрофена.

Терапевтическое применение солей металла, таких как натриевая соль, может быть ограничено из-за того, что чрезмерная задержка указанного металла в организме может оказаться вредной, особенно, если лекарство принимают часто. В случае натриевой соли, ее гигроскопичность может ограничить пероральное введение в форме таблеток или других твердых форм, которые остаются стабильными с течением времени.

Соединение по изобретению представляет собой новую соль (+)-(S) энантиомера кетопрофена, на которую нет ссылок в литературе. Эта соль была выбрана среди ряда водорастворимых солей (+)-(S)-кетопрофена, таких как натриевая соль, соль алюминия, соль L-лизина и т.п. Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы 1 лучше и быстрее растворяется в воде (>100 % в/об), чем другие соли (+)-(S)-кетопрофена. Совокупность этих двух признаков дает этой соли преимущества перед другими солями, так как, например, соль L-лизина также в высокой степени растворима в воде, но скорость растворения ее значительно ниже. Указанные характеристики позволяют вводить данное соединение внутримышечно или внутривенно, либо в виде быстрорастворимых таблеток, имеющих очень высокую скорость растворения. Дополнительно к легкости введения указанные соединения обнаруживают более быстрое возникновение анальгетического эффекта, усиленное анальгетическое действие и его большую длительность по сравнению с рацемическим кетопрофеном.

Эти новые производные быстро и полностью всасываются у животных и человека. Трометаминная соль (+)-(S)-кетопрофена действуют быстрее, и дает усиленный

анальгетический ответ, по сравнению с трометаминной солью рацемического кетопрофена.

Например, в обычной модели анальгезии животного, тесте на фенилбензохиноновые судороги, было доказано, что соединение формулы 1 имеет такое же анальгетическое действие как двойная доза рацемического кетопрофена (таблицы 1 и 2), причем последнее вводили либо внутривенно в виде соли, либо перорально в виде свободной кислоты.

Известно (US 427996), что очистка солей арилпропионовой кислоты с аминокислотами, в частности, с нейтральными аминокислотами (L формы), является трудной. В случае трометаминовой соли (S)-кетопрофена ее высокая растворимость в этаноле (10 % в/об.) позволяет легко осуществлять кристаллизацию из смеси этанола и органического растворителя, такого как этилацетат с получением чистой соли, совершенно свободной от кислоты или трометамина.

Благодаря вышесказанному, трометаминовая соль (S)-кетопрофена неожиданно оказалась веществом, лишенным недостатков кетопрофена как в виде кислоты, так и известных до сих пор солевых форм. Фактически соединение по изобретению имеет благоприятные физико-химические характеристики, такие как очень высокая и чрезвычайно быстрая растворимость в воде при комнатной температуре, легкость получения и очистки, очень низкая гигроскопичность, физиологически приемлемое pH в водных растворах, высокая стабильность как в водных растворах, так и в твердом состоянии, отсутствие разложения при температуре (между 15 и 75°C) и на свету в течение длительного времени. Также преимуществами соединения по изобретению по сравнению с другими производными являются такие его фармакологические свойства, как слабое повреждение желудка, низкая токсичность и высокая биодоступность, благодаря высокой степени и скорости абсорбции. Было неожиданно обнаружено, что трометаминная соль (+)-(S)-кетопрофена намного меньше повреждает желудок у животных, чем (+)-(S)-кетопрофен, (-)-(R)-кетопрофен и рацемический кетопрофен. С другой стороны, введение человеку трометаминовой соли (+)-(S)-кетопрофена по изобретению приводит к повышению плазматических уровней активного (+)-(S) энантиомера в более короткий срок по сравнению с введением (+)-(S)-кетопрофена в форме свободной кислоты или введением двойной дозы рацемического кетопрофена в форме свободной кислоты. Более того, эти благоприятные свойства обеспечивают более сильное и быстрое анальгетическое действие соединения по изобретению и позволяют использовать его у пациентов с желудочно-кишечными нарушениями, гипертензиями или сердечными нарушениями, не переносящих введение натрия.

Все эти характерные свойства соединения 1 обуславливают тот же самый анальгетический эффект, но позволяют снизить дозы, требуемые в случае свободных рацемических кетопрофенов или их солей, причем они оказывают значительно меньшее повреждающее действие на желудок по сравнению со свободными кислотами или рацемическими кетопрофенами.

Таким же образом указанные физико-химические и фармакокинетические свойства приводят к тому, что соединение 1 имеет очевидные терапевтические преимущества перед известным (WO 89/04658) использованием (+)-(S) энантиомера кетопрофена в форме свободной кислоты.

(+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовая кислота может быть приготовлена известным способом либо путем энантиомер-селективного синтеза (Fadel A., Synlett. 1, 48 (1992)), либо путем разделения рацемического кетопрофена путем кристаллизации с хиральными аминами, либо ферментативными методами (EP 423467; EP 227078; Патенты Испании № 9201189, 9201190, 9201191).

При осуществлении способа получения соединений 1 подвергают (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовую кислоту 2 взаимодействию с трометамином,  $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ , в эквимолярном количестве. Реакцию можно осуществлять в растворителе или в смеси

полярных растворителей, таких как вода, метанол, этанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран или ацетон. Предпочтительно используют смесь вода - метанол или этанол. Температура реакции может варьироваться между 0°C и температурой дефлегмации растворителя, предпочтительно между 15 и 40°C в течение 1 - 24 ч. Очистку соединения осуществляют путем кристаллизации в смеси органических растворителей, таких как этанол-этилацетат или этанол - этиловый эфир.

Для терапевтических целей соединение готовят в виде подходящих фармацевтических форм, используя традиционные технологии и эксципиенты (Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Publishing Co. N.Y. USA). Примерами таких форм являются таблетки, гранулы, растворы, сиропы, инъекции и т.п., содержащие от 1 до 1000 мг на единичную дозу. Следующие примеры иллюстрируют получение и результаты тестов на фармакологическую активность соединений по изобретению.

**Пример 1.** Получение трометаминной соли (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты.

К раствору (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (5.0 г, 19.7 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют раствор трометамин (2.4 г, 19.7 ммоль) в воде (8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5 ч, затем выпаривают до сухого состояния с получением полутвердого остатка, который перерастворяют в этаноле и затем выпаривают до сухого состояния с получением несвязанного твердого вещества, которое кристаллизуют из смеси этанол - этилацетат и получают 6.8 г (92 %) соединения, указанного в заголовке в виде белого кристаллического твердого вещества.

Т.пл. 104.8-105.1°C.

$[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ$  (c=1, метанол).

ИК (KBr): 3060, 1650, 1570, 1400, 1360, 1290, 1020, 720, 650  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 1.45 (d, 3H); 3.64 (s, 6H); 3.66 (q, 1H); 7.41-7.80 (т, 9H).

Элементный анализ для  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ :

Рассчитано, %: C 63.99; H 6.71 N 3.73.

Найдено, %: C 63.60; H 6.40; N 3.73.

**Пример 2.** Анальгетическая активность. Тест на фенилбензохиноновые судороги.

Этот стандартный тест, основанный на известной методике (Proc. Soc. Biol. and Med., 95, 729 (1957)) позволяет оценить анальгетическое действие соединения 1. В этом тесте используют произвольно набранные группы из 6 мышей, представляющих собой самцов швейцарских мышей весом от 20 до 25 г. Тестируемое вещество вводят внутривенно в хвостовую боковую вену. Используют вещество, растворенное в физиологической сыворотке в концентрации, определяемой вводимой дозой и тем, что объем инъекции равен 10 мл/кг. Немедленно после этой инъекции внутрибрюшинно вводят 1.03 мМ фенилбензохинонового раствора в 1:20 смеси этанол : вода, объем данной инъекции 10 мл/кг. В каждой серии тестов используют контрольную группу, которой систематически вводят только несущую сыворотку. Через 5 мин после введения указанного агента в течение 5 мин подсчитывают судороги животных. Отсутствие судорог означает успешный результат. Степень анальгетической защиты может быть выражена в виде числа судорог по сравнению с контрольной группой. Таблица 1 ниже показывает, какое анальгетическое действие наблюдают у соединений 1, трометаминной соли рацемического кетопрофена и (-)-(R) энантиомера. Таблица 2 показывает результаты, полученные для соединения 1, растворенного в физиологической сыворотке, по сравнению с кетопрофеном в гомогенной суспензии (как смесь карбоксиметилцеллюлоза : твин в физиологической сыворотке), оба препарата вводят перорально при помощи пищеводного катетера за 30 мин до фенилбензохиноновой инъекции.

Таблица 1

Анальгетическое действие Фенилбензохиноновый тест (внутривенно)

Соединение	Доза (мг/кг)*	% ингибирования
Соединение 1	0.15	71.0±6.6
триметаминная соль (R,S)-кетопрофена	0.30	62.9±11.7
триметаминная соль (-)-(R)-кетопрофена	0.15	23.7±9.4

\*количество кетопрофена, поступающего при каждом введении соли

Таблица 2

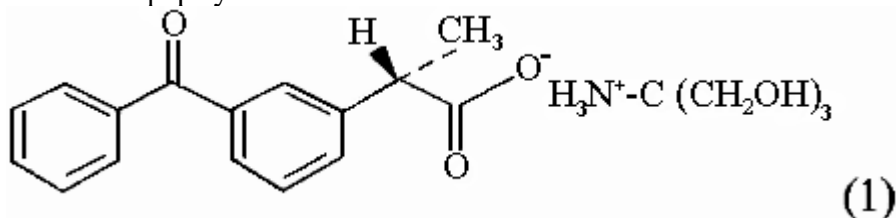
Анальгетическое действие  
Фенилбензохиноновый тест (перорально)

Соединение	Доза (мг/кг)*	% ингибирования
Соединение 1	0.15	53.0±12.7
(R,S)-кетопрофен	0.30	50.0±7.8

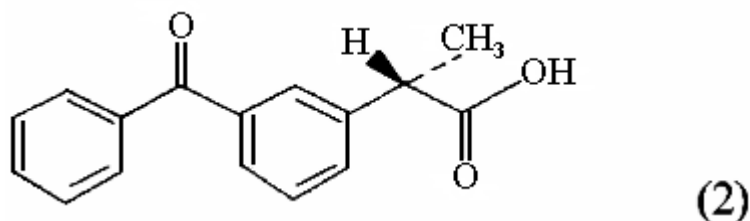
\*количество кетопрофена, поступающего при каждом введении соли.

**Формула изобретения**

1. Триметаминная соль (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты, по существу свободная от триметаминных солей (-)-(R)-энантиомеров 2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты формулы 1



2. Способ получения триметаминной соли формулы 1, отличающийся тем, что (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовую кислоту формулы 2



подвергают взаимодействию с триметином  $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$  в эквимольном количестве в полярном растворителе или в смеси полярных растворителей, при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения растворителя, в течение периода времени от 1 до 24 часов.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве смеси полярных растворителей берут смесь воды с метанолом или этанолом.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что процесс ведут при температуре от 15 до 40°C.

5. Фармацевтическая композиция, обладающая обезболивающим действием, содержащая активное вещество и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит триметаминную

соль (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты, по существу свободную от R-энантиомера, в эффективном количестве.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что оно проявляет анальгетические свойства.

Составитель описания	Кожомкулова Г.А.
Ответственный за выпуск	Арипов С.К.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03