

(19) **KG** (11) **336** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ ПРИ  
ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>6</sup> **C07D 213/73; A61K 31/44**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

---

(21) 960509.1

(22) 23.08.1996

(31) Р 4405641.9

(32) 22.02.1994

(33) DE

(86) РСТ/ЕР 95/00525 (13.02.95)

(46) 01.10.1999, Бюл. №3, 1999

(71)(73) Хэндфорз Инвэстмэнтс Лтд. (GB)

(72) Густаво Энрике Алдома, Сусанна Элида Пиатти (AR)

(56) Заявка ЕР №90112231.7, кл. C07D 213/73, 213/75, 213/89, 213/68; A61K 31/44, 1991

(54) **3-Амино-2-(4-метоксифеноксипиридин или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическая композиция, способ лечения и способ его получения**

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине, а именно к новому продукту - 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридину, фармацевтической композиции, содержащей этот продукт, способу его получения и способу лечения воспалительных заболеваний, в частности локальным нанесением активного вещества на его основе, которое оказывается особенно терапевтически эффективным при лечении воспалительных кожных заболеваний. Тестами показано, что продукт по изобретению существенно более активен при локальном нанесении, чем широко известное противовоспалительное средство ибупрофен и близкое к нему по строению нимесулид. 4 с.п. и 5 з.п. ф-лы, 1 табл., 3 пр.

Изобретение относится к новому продукту-3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридину, фармацевтической композиции, содержащей этот продукт, способу его получения и способу лечения воспалительных заболеваний, в частности, локальным нанесением активного вещества на его основе.

Несмотря на большое количество известных фармацевтически активных веществ в области терапии воспалительных заболеваний непрерывно продолжаются исследование и разработка новых продуктов и новых форм для терапевтического применения. В основном причиной этого является то, что при оральном применении нестероидных противовоспалительных продуктов возникает проблема побочных воздействий на желудочно-кишечный тракт. Если воспаление неглубокое и локально ограниченное,

предпринимают попытки по возможности уменьшить эти побочные воздействия локальным применением продукта. Так, например, известно локальное применение ибупрофена ( $\alpha$ -метил-4-(2-метилпроирил)бензоуксусная кислота), представляющего собой один из наиболее широко используемых, применяемых орально нестероидных противовоспалительных продуктов. Как близкий по своей структуре к предмету настоящего изобретения коммерчески доступный продукт известен нимесулид или N-(4-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид (патент US №3840597, кл. C07C 143/74, 1974), который может локально применяться в форме крема или геля. Также известно его применение в форме мази (заявка EP №92113621.4, кл. A61K 31/63, 1991).

3-амино-2-(4-метоксифенокси)пиридин, к которому относится изобретение, в целом описан на с. 7 заявки РСТ (JP 92/00011, кл. C07D 213/76, 1992) в качестве теоретической возможности в общей формуле промежуточных стадий получения производных типа N-(2-арилокси-6-нитро)алкилсульфонамида. Однако ни получение этого продукта, ни его свойства не упомянуты специально ни в указанном источнике, ни в любом другом документе, что свидетельствует о том, что он является химически новым продуктом.

Также известны феноксипиридинамины и относящиеся к ним соединения (заявка EP №90112231.7 кл. C07D 213/73, 213/74, 213/75, 213/89, 213/68, A61K 31/44, 1991), способы их получения и их применение в качестве медикаментов, которые, однако, не охватывают изобретения.

Предметом изобретения являются 3-амино-2-(4-метоксифенокси)пиридин и его фармацевтически приемлемые соли, среди которых наиболее предпочтителен гидрохлорид.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества 3-амино-2-(4-метокси-фенокси)пиридина или его фармацевтически приемлемых солей и достаточные количества приемлемых вспомогательных веществ. Предпочтительными вспомогательными веществами являются таковые, которые пригодны для локального применения в форме гелей, притираний, мазей, глазных капель и т.п.

Изобретение включает способ лечения воспалительных заболеваний лекарствами на основе фармацевтических композиций, содержащих 3-амино-2-(4-метоксифенокси)пиридин или его фармацевтически приемлемые соли.

Хотя 3-амино-2-(4-метоксифенокси) пиридин, к которому относится изобретение, может вводиться орально, этот продукт особенно предпочтителен для локального применения, и поэтому он оказался особенно пригодным для лечения воспалительных кожных и глазных заболеваний, таких как аллергический или фотоаллергический дерматит, контактный дерматит, солнечный ожог, крапивница, экзема, диффузный нейродермит, эксфолиативный нейродермит, псориаз и т.д.

Предметом изобретения является способ получения 3-амино-2-(4-метоксифенокси)пиридина, который отличается тем, что 2-(4-метоксифенокси)-3-нитропиридин подвергают каталитическому гидрированию в соответствующем растворителе. В конкретном примере осуществления изобретения в качестве катализатора используют палладий на угле, а в качестве растворителя используют этилацетат. Вышеуказанный исходный материал, 2-(4-метоксифенокси)-3-нитропиридин, предпочтительно получают взаимодействием между 2-хлор-3-нитропиридином и солью щелочного металла 4-метоксифенола, применяя толуол в качестве растворителя. Фармацевтически приемлемые соли 3-амино-2-(4-метоксифенокси) пиридина получают взаимодействием с соответствующими кислотами либо *in situ*, либо путем процесса, состоящего из последовательных стадий. Для получения гидрохлорида предпочтителен способ гидрирования в присутствии соляной кислоты в смеси этилацетата и этанола.

Противовоспалительное действие при локальном применении 3-амино-2-(4-метоксифенокси)пиридина сравнивали с такими известными противовоспалительными

продуктами, применение которых локальным способом было описано ранее. А именно в-первых, применяли ибупрофен, классический широко используемый продукт, хотя он и не очень близок по структуре; и, во-вторых, применяли нимесулид, более новый и близкий по структуре продукт. Кроме того, для оценки дерматологического действия проводили два стандартных теста, а именно тест с использованием индуцированного эфира 12-О-тетрадеканойл форболуксусной кислоты (ТФА) отека уха мыши и тест с использованием индуцированного каррагенаном отека лапы крысы. В первом тесте измеряли ингибирующее действие локально нанесенного продукта на отек, образовавшийся в ухе мыши в результате введения ТФА. Во втором тесте измеряли ингибирующее действие локально нанесенного продукта на отек, вызванный инъекцией каррагенана под подошву лапы крысы. Результаты этих тестов, приведенные в таблице 1, показывают, что 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридин обладает неожиданно сильным противовоспалительным действием при локальном применении, существенно более сильным, чем таковое двух эталонных продуктов, что является его большим преимуществом.

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации изобретения.

Пример 1. Получение 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина и его гидрохлорида.

Растворяли 5,87 г 4-метоксифенола в 8 мл метанола; добавляли 2,61 г КОН, полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и выпаривали растворитель. Полученную твердую фракцию растворяли в 150 мл безводного толуола. Добавляли при перемешивании 5 г 2-хлор-3-нитропиридина в течение 4 часов в атмосфере азота при 70-80°C. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь промывали 10 %-ным водным NaOH и затем избытком воды. Органическую фазу обрабатывали активированным углем при комнатной температуре в течение 60 минут. Образовавшийся продукт фильтровали и фильтрат сушили с помощью безводного сульфата магния. После выпаривания растворителя при пониженном давлении получали 7,4 г 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина (выход 95 %) в виде светло-желтого твердого вещества, плавящегося с разложением при температуре 105-107°C.

6,40 г полученного продукта растворяли в 160 мл этилацетата; добавляли 100 мг суспензии палладия на активированном угле, содержащей 50 % воды; эту смесь гидрировали до завершения конверсии при давлении 0.241 МПа (35 фунтов/кв. дюйм) в течение 90 мин. Образовавшийся продукт фильтровали и после выпаривания растворителя и последующей перекристаллизации в изопропанолу получали 4.42 г (79 %) 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина с 7 температурой плавления 144-147°C.

Путем гидрирования вышеуказанного продукта в смеси этилацетата и этанола в качестве растворителя и в присутствии концентрированной соляной кислоты получали гидрохлорид 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина в виде белого твердого вещества, плавящегося с разложением при температуре 140-142 °C.

Пример 2. Сравнительное исследование противовоспалительного локального действия с использованием теста ТФА-индуцированного отека уха.

В левое ухо мышей обоих полов весом 25±5 г вводили 1 мкг ТФА (12-О-тетрадеканойлфорболацетат) в 20 мкл ацетона. В правое ухо вводили раствор, содержащий 250 мкг каждого из исследуемых лекарств (нимесулид, ибупрофен и 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридин). Через 6 часов оба уха отсекали, взвешивали и измеряли процент потери веса, что в среднем дало следующие значения: 27 % для нимесулида, 16 % для ибупрофена и 32 % для 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина. Данная методика практически полностью соответствовала способу, описанному J.M. Young и др. (J. Invest. Dermatol. 1983, т. 80, с. 48-52), с тем отличием, что измеряли вес, а не размер уха.

Пример 3. Сравнительное исследование противовоспалительного локального действия с использованием теста каррагенан-индуцированного отека лапы На правые

задние лапы крыс обоих полов линии Wistar весом  $150 \pm 50$  г локально наносили 600 мг геля, содержащего плацебо в случае необработанных контрольных животных и содержащего в других случаях 30 г каждого из исследуемых лекарств (нимесулид, ибупрофен и 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридин). Через 45 мин всем животным вводили под подошву той же правой лапы по 0.05 мл раствора каррагенана крепостью 1 % в физиологическом растворе. Через два часа обработку повторяли тем же самым лекарством, что и ранее. Через час определяли процент увеличения обработанной лапы по сравнению с другой лапой как у необработанных животных, так и у обработанных лекарствами, вычисляли проценты потери веса, средние значения которых оказались следующими: 15 % для нимесулида, 2 % для ибупрофена и 42 % для 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина). В целом использовали метод, описанный С.А. Winter и др. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, т. 111, с. 544-547), с модификациями, необходимыми для подкожного введения лекарства. Применяли плетизмограф, изготовленный фирмой Ugo Basile, модель 7150.

Таблица 1

Противовоспалительное действие при локальном применении, выраженное в виде процентного уменьшения воспаления

Продукт	ТФА-тест (1)	Тест отека лапы (2)
Ибупрофен	16 %	2.0 %
Нимесулид	27 %	15 %
Продукт по изобретению	32 %	42 %
(1) 250 мкг/на ухо мыши		
(2) 60 мг/на лапу крысы		

### Формула изобретения

1. 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридин или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающаяся тем, что она представляет гидрохлорид 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина).
3. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что содержит терапевтически эффективное количество 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина или его фармацевтически приемлемые соли вместе с достаточным количеством вспомогательного вещества или вспомогательных веществ.
4. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что вспомогательные вещества выбирают из таковых, обычно используемых для локального применения.
5. Способ лечения воспалительных заболеваний, отличающийся тем, что применяют лекарства на основе фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина или его фармацевтически приемлемых солей.
6. Способ лечения по п. 5, отличающийся тем, что воспалительные заболевания представляют собой заболевания дерматологического типа, и что лекарство наносят локально.
7. Способ получения 3-амино-2-(4-метоксифеноксипиридина, отличающийся тем, что 2-(4-метоксифеноксипиридин-3-нитропиридин подвергают каталитическому

гидрированию в соответствующем растворителе.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что в реакции в качестве катализатора используют палладий на угле и в качестве растворителя используют этилацетат.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что 2-(4-метоксифенокси)-3-нитропиридин получают взаимодействием 2-хлор-3-нитропиридина с 4-метоксифеноксидом калия с использованием толуола в качестве растворителя.

Составитель описания

Саргазаков К.Д.

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