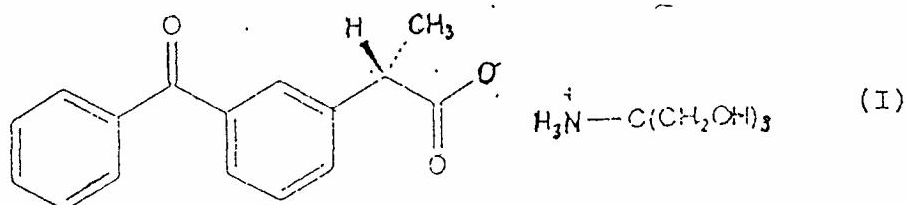


(+)-(5)-2-(3-Бензоилфенил) соль трометамин пропионовой кислоты, способ ее получения, фармацевтическая композиция и способ получения утоляющего боль и противовоспалительного медпрепарата

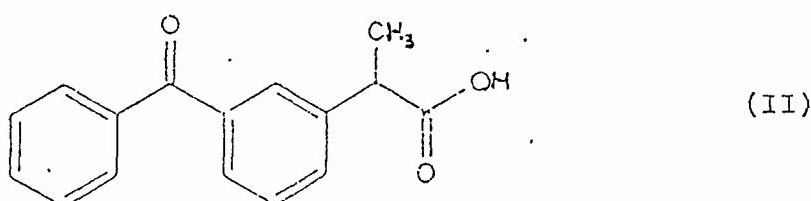
Это изобретение относится; к новым солям арилпропионовой кислоты, а именно к (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) соли трометамин пропионовой кислоты общей формулы (I)



Это изобретение также относится к использованию этого нового соединения в терапевтических целях.

Предпосылки изобретения

2-(3-Бензоилфенил) пропионовая кислота, иначе кетопрофен (II), -является известным, нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, 'обладающим сильным анальгетическим и антипиретическим действием.



Хотя кетопрофен появился на рынке как рацемическая смесь (+)-(S) и (-)-(R) энантиомеров, было замечено, что его терапевтическое действие в основном зависит от S энантиомера [JP.90 295 (1987)]. Кроме того, (+)-(S) энантиомер кетопрофена был заявлен как более быстродействующий и сильный анальгетик чем рацемат при равных принимаемых дозах [WO 89/04658].

Структурно кетопрофен подобно другим арилпропионовым кислотам имеет липофильную ароматическую часть, которая - определяет его плохую растворимость в воде, и свободную карбоксильную группу, которая - якобы относится к его ulcerогенной токсичности. Эти недостатки могут - ограничить его использование, причем плохая растворимость затрудняет его введение как перорально, так и другими способами.

Сообщалось, что недостатки арилпропионовых кислот могут быть существенно преодолены посредством их осоления основными аминокислотами, например солями лизина с форибупрофеном [EP424028] и кетопрофеном [EP 136470, BE 882889]; или солями металлов, как в случае с солями натрия кетопрофена или солями цинка [соответственно JP 13, 709(1977) и ES 2016503].

Использование в терапии солей металлов, например, соли натрия, может быть ограничено поскольку чрезмерное накопление этого металла в организме может быть вредным, особенно, когда лекарство принимают часто. В случае соли натрия ее высокая гигроскопичность может ограничить пероральный прием в виде таблеток или других твердых форм, которые можно хранить продолжительное время.

Состав в соответствии с настоящим изобретением является новой солью (+)-(S) энантиомера кетопрофена, которая не описана в литературе. Эту соль выбрали из ряда водорастворимых (+)-(S) - солей кетопрофена, например, соли натрия, соли алюминия, соли L-лизина и др. Как ни странно, состав (I) растворяется в воде быстрее и в большем количестве (>100% веса к объему), чем любая другая (+)-(S)- соль кетопрофена. Комбинация этих двух характеристик делает эту соль более предпочтительной, чем любую другую, например, соль L-лизина, которая также хорошо растворяется в воде, но значительно медленнее. Эти характеристики позволяют вводить этот состав внутримышечно или внутривенно, или в виде быстро растворимых таблеток. Кроме того, что его легко принимать, состав быстрее начинает действовать как анальгетик, вызывает более сильную анальгетическую ответную реакцию, и действует дольше, чем рацемический кетопрофен.

Новое производное проявляет быструю и полную усвояемость, как животными, так и людьми. (+)-(S) - соль кетопрофена трометамин также действует быстрее и вызывает более сильную анальгетическую ответную реакцию, чем соль рацемического кетопрофена трометамин.

Например, в условной анальгетической модели животного, при тесте на фенилбензохиноновую судорожную реакцию было доказано, что состав (I) имеет тот же анальгетический эффект, что и двойная доза рацемического кетопрофена (таблицы 1 и 2), будучи введенными внутривенно как соль и перорально как свободная кислота.

Очистка соли арилпропионовой кислоты аминокислотой, особенно натуральными аминокислотами (L форм), посредством кристаллизации, как известно, затруднена [US 427996]. В случае (S) - соли кетопрофена трометамин, ее более высокая растворимость в этаноле (10% в отношении веса к объему) по сравнению, например, с солью L-лизина (0.3% в отношении веса к объему), позволяет легко кристаллизоваться из смеси этанола и органического растворителя, такого как этилацетат чистой соли, совершенно свободной от кислоты или трометамин.

Благодаря описанным выше свойствам (S) - соли кетопрофена трометамин неожиданно устраняют недостатки кетопрофена как в виде свободной кислоты, так и в ныне известных осолённых формах, а также (+)-(S) - кетопрофена, как в виде свободной кислоты, так и в осолённых формах. Фактически состав

согласно настоящему изобретению имеет более предпочтительные физико-химические характеристики, такие как: очень высокую и чрезвычайно быструю растворимость в воде при комнатной температуре, легкость в приготовлении и очистке, очень низкую гигроскопичность, физиологически приемлемый показатель pH в водном растворе, высокую стабильность как в виде водного раствора, так и в твердом состоянии; отсутствие термодеструкции (в пределах 15 - 75°C) или разложения под действием света при длительном хранении,

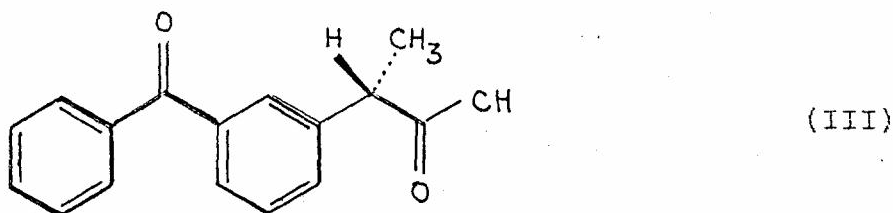
Другие преимущества состава согласно изобретению по сравнению с другими производными относятся к фармакологическим свойствам, а именно: более низкое неблагоприятное воздействие на желудок, более низкая токсичность и более высокая биологическая пригодность, благодаря более высокой и быстрой поглощаемости. Неожиданно, было обнаружено, что (+)-(S)-соль кетопрофен трометамин намного меньше гастроопасна у животных, чем (+)-(S) - кетопрофен, (-)-(R) - кетопрофен и рацемический кетопрофен. С другой стороны, введение (+)-(S) - соли кетопрофен трометамин согласно изобретению людям обеспечивает более высокие плазматические уровни активного (+)-(S) энантиомера за более короткое время, чем уровни, достигаемые введением (+)-(S) - кетопрофена в виде свободной кислоты или двойной дозы рацемического кетопрофена в виде свободной кислоты. Кроме того, благодаря вышеуказанным благоприятным характеристикам состава согласно изобретению, он проявляет более высокое и ускоренное анальгетическое действие и может быть использован для приема пациентами, страдающими желудочно-кишечными заболеваниями, при которых не допускается введение натрия.

Все характерные свойства состава (I) дают такой же терапевтический эффект как и анальгетик; но со значительно меньшей дозировкой, чем требуется при приеме как свободного, так и осоленного рацемического кетопрофена при этом он заметно менее гастроопасен, чем соответствующие свободная кислота или рацемический кетопрофен.

Подобным образом эти физико-химические и фармакокинетические свойства характерны для состава (I), который имеет определенное терапевтическое преимущество по сравнению с использованием (+)-(S)-энантиомера кетопрофена в виде свободной кислоты, заявляемой в упомянутом документе [WO 89/04658].

(+)-(S)-2-(3-Бензоилфенил) пропионовая кислота может быть получена известным способом или энантиоселективным синтезом. [Fadel A. Synlett. 1,48(1992)] или разложением рацемического кетопрофена посредством кристаллизации хиральных аминов или энзиматическими методами [EP 423467, EP 227078, ES No 9201189, 9201190 и 9201191].

Способ получения состава (I) отличается реакцией (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты (III).



с трометином,  $H_2NC(CH_2OH)_3$ , в эквимолекулярных количествах.

Реакцию можно проводить в растворителе или в смеси полярных растворителей, таких как вода, метанол, этанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран или ацетон. Предпочтительно использовать водно-метаноловую смесь или этанол. Температура реакции может быть в пределах от 0°C до температуры конденсации растворителя, предпочтительно 15 - 40°C в течение 1 - 24ч. Очистку состава осуществляют посредством кристаллизации в смесях органических растворителей, таких как этанол-этилацетат или этанол-этиловый эфир.

Для терапевтического использования составу придают подходящие фармацевтические формы, используя обычную технологию и наполнители как описано в Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Publishing Co.N.Y.USA. Это могут быть таблетки, гранулы, растворы, сиропы, инъекционные растворы и подобные формы, содержащие от 1 до 1000мг на дозу.

Следующие примеры показывают, как получают состав по настоящему изобретению и результаты фармакологического действия.

#### Пример 1

Получение (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) соли трометамин пропионовой кислоты.

Раствор (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты (5.0г. 19.7ммол) в этаноле (15мл.) добавляют в раствор трометамин (2.4г., 19.7ммол) в воде (8мл.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5ч., затем выпаривают до сухого, чтобы получить полутвердый остаток, который растворяют в этаноле и затем выпаривают до сухого, чтобы получить сыпучее твердое вещество, которое выкристаллизовывается из смеси этанол-этиловый ацетат, давая 6,8г. (92%) указанного состава в виде белого кристаллического твердого вещества с температурой плавления 104,8 - 105,1°C.

$[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$  (c=1,47, метанол).

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

Я.М.Р. (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  млн<sup>-1</sup>: 1,45 (d,3H);

3,64(s,6H); 3,66(q,1H); 7,41-7,80(m,9H).

Поэлементный анализ C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>:

Вычислено: C, 63,99%; H, 6,71%; N, 3.73%.

Получено: C, 63.60%; H, 6,40%; N. 3.73%.

Пример 2. Анальгетическое, действие. Тест на. Фенилбензохиноновую судорожную реакцию.

Это стандартный тест, основанный на процедуре Siegmund etc al. [Proc.Soc.Exp.Biol. and Med., 95,

729(1957)] позволяет оценить анальгетический эффект состава (I). В этом тесте использованы самцы швейцарских мышей массой 20-25г., которых произвольно разделили на группы по 6 в каждой. Исследуемое вещество вводят внутривенно со стороны хвоста. Вещество вводят растворенным в физиологической сыворотке в концентрации, соответствующей вводимой дозе и объемом 10 мл/кг. Непосредственно после инъекции внутрибрюшинно вводят 1,03ммол раствора фенилбензохинона в пропорции 1:20 этанол:вода в объеме 10мл/кг. Параллельно каждой серии тестов, контрольной группе систематически вводят только сывороточный носитель. Через 5 минут после введения упомянутого средства в течение 5 минут подсчитывают количество животных, которые корчатся в судорогах. Отсутствие судорожной реакции свидетельствует о положительном результате. Степень анальгезисной защиты может быть измерена количеством корчащихся в судорогах животных в сравнении с контрольной группой. В нижеприведенной таблице приведены показатели анальгетического эффекта, наблюдаемого после применения состава (I) а также, в сравнении с действием соли рацемического кетопрофена трометамин и (-)-(R) энантиомера. В таблице 2 приведены результаты, полученные от состава (I) растворенного в физиологической сыворотке, в сравнении с кетопрофеном в гомогенной суспензии (например, двойная смесь карбоксиметилцеллюлозы в физиологической сыворотке), причем оба состава были введены перорально с помощью пищевого катетера за 30 мин. до фенилбензохиноновой инъекции.

Таблица 1

Анальгетический эффект. Фенилбензохиноновый тест (внутривенно).

Состав	а) Доза (мг/кг)	Степень ингибирования, %
I	0,15	71,0 ± 6,6
(R,S)- соль кетопрофена трометамин	0,30	62,9 ± 11,7
(-)-(R)-соль кетопрофена трометамин	0,15	33,7 ± 9,4

а) Количество введенного кетопрофена в каждой вводимой соли

Таблица 2

Анальгетический эффект. Фенилбензохиноновый тест перорально)

Состав	а) Доза (мг/кг)	Степень ингибирования, %
I	0,15	53,0 ± 12,7
(R, S) - кетопрофен	0,30	50,0 ± 7,8

а) Количество введенного кетопрофена в каждой вводимой соли.