



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 128 160** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 C 59/84, 215/10, A 61 K 31/19**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

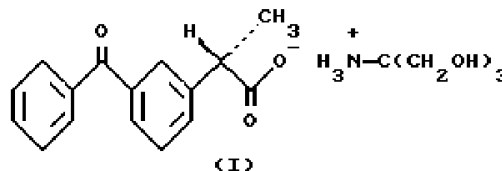
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95112575/04, 09.11.1993  
(30) Приоритет: 10.11.1992 ES P 9202260  
(46) Дата публикации: 27.03.1999  
(56) Ссылки: WO 89/04658, 1989. EP 136470, 1984. EP 423467, 1990. SU 1574167, 1990. SU 602111, 1978. SU 457210, 1975.  
(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 06.05.95  
(86) Заявка PCT: EP 93/03127 (09.11.93)  
(87) Публикация PCT: WO 94/11332 (26.05.94)  
(98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:  
Лабораториос Менарини С.А. (ES)  
(72) Изобретатель: Джермано Карганико (IT), Давид Маулеон Каселлас (ES), М.Луиза Гарсиа Перес (ES)  
(73) Патентообладатель:  
Лабораториос Менарини С.А. (ES)

(54) ТРОМЕТАМИННАЯ СОЛЬ (+)-(S)-2-(3-БЕНЗОИЛФЕНИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:  
Изобретение относится к новой трометаминной соли (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты формулы (I), способу ее получения и использованию в фармацевтической композиции, обладающей обезболивающим действием. Соль формулы (I)



получают обработкой соответствующей замещенной пропионовой кислоты трометамином  $H_2NC(CH_2OH)_3$  в полярном растворителе или в смеси полярных растворителей при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя в течение 1-24 ч. 3 с. и 3 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 128 160 C1

RU 2 128 160 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 128 160** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 C 59/84, 215/10, A 61 K**  
**31/19**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

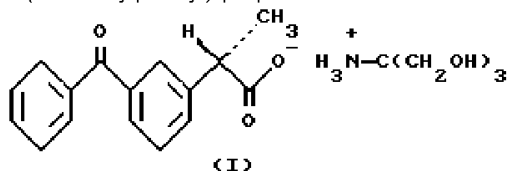
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95112575/04, 09.11.1993  
 (30) Priority: 10.11.1992 ES P 9202260  
 (46) Date of publication: 27.03.1999  
 (85) Commencement of national phase: 06.05.95  
 (86) PCT application:  
 EP 93/03127 (09.11.93)  
 (87) PCT publication:  
 WO 94/11332 (26.05.94)  
 (98) Mail address:  
 103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:  
 Laboratorios Menarini S.A. (ES)  
 (72) Inventor: Dzhermano Karganiko (IT),  
 David Mauleon Kasellas (ES), M.Luiza Garsia  
 Peres (ES)  
 (73) Proprietor:  
 Laboratorios Menarini S.A. (ES)

(54) TROMETAMINIC SALT OF (+)-(S)-2-(3-BENZOYLPHENYL)PROPIONIC ACID, METHOD OF PREPARING THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:  
 FIELD: pharmaceutical industry.  
 SUBSTANCE: present invention describes trometaminic salt of (+)-(S)-2-(3-benzoylphenyl) propionic acid of formula I:

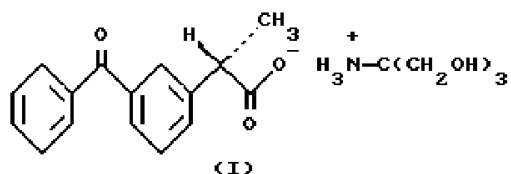


, method of preparing thereof and using in pharmaceutical composition having anesthetic effect. Salt of formula I is prepared by treatment corresponding substituted propionic acid with trometamine  $H_2NC(CH_2OH)_3$  in polar solvent or in mixture of polar solvents from 0C to boiling temperature for 1-24 hours. EFFECT: improved properties of the pharmaceutical composition. 7 cl, 2 ex, 2 tbl

RU 2 1 2 8 1 6 0 C 1

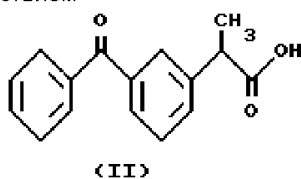
RU 2 1 2 8 1 6 0 C 1

Изобретение относится к новой соли арилпропионовой кислоты, в частности к трометаминной соли (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты формулы (I)



Данное изобретение относится также к терапевтическому применению нового соединения.

2-(3-Бензоилфенил)пропионовая кислота, известная так же, как кетопрофен (II), является широко известным нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, обладающим сильным обезболивающим и жаропонижающим действием



И хотя кетопрофеном называют рацемическую смесь ее (+)-(S) и (-)-(R) энантиомеров, установлено, что терапевтическое действие обусловлено, главным образом, S-энантиомером [Yamaguchi T., et al., Folia Pharmacol. Japon., 90, 295, (1987)]. Более того, было установлено, при равных введенных дозах (+)-(S)-энантиомер кетопрофена обладает более быстрым и более сильным обезболивающим действием, чем рацемат (Sunshine A. et al., WO 89/04658).

С точки зрения структуры, кетопрофен, аналогично другим арилпропионовым кислотам, имеет липофильный ароматический фрагмент, который обуславливает его плохую растворимость в воде, и свободную карбоксильную группу, которая, как отмечалось ранее, вызывает его ulcerогенное действие. Эти недостатки могут ограничивать его применение, причем плохая растворимость усложняет его введение как перорально, так и другими способами.

Известно, что недостатки арилпропионовых кислот могут по существу быть преодолены при помощи получения солей с основными аминокислотами, таких как лизиновая соль ибупрофена (Kwan K. Ch., EP 424028) и кетопрофена (Metz G., EP 136470, BE 882889); или солей металлов, таких как соли натрия или цинка с кетопрофеном [Fujimara H., et al., Oyo Yakuri, 13, 709 (1977) and Buxade A., ES 2016505 соответственно].

Возможное ограничение терапевтического применения солей металлов, таких как натриевая соль, обусловлено тем, что задерживание избыточного количества указанного металла в организме может быть вредно, особенно при частом применении лекарства. В случае натриевой соли ее высокая гигроскопичность может ограничивать оральное введение в форме таблеток или в других твердых формах,

которые являются стабильными во времени.

Соединения данного изобретения представляет собой новую соль (+)-(S) энантиомера кетопрофена, которая не описана в литературе. Эта соль выбрана из множества водорастворимых солей (+)-(S)-кетопрофена, таких как натриевая соль, алюминиевая соль, L-лизиновая соль и т.п. Соединение (I) неожиданно проявило большую и более быструю растворимость в воде (>100% вес/объем), чем любая другая соль (+)-(S)-кетопрофена. Сочетание этих двух характеристик делает эту соль предпочтительной по сравнению с любой другой солью, например соль L-лизина также хорошо растворима в воде, однако скорость ее растворения значительно ниже. Указанные характеристики дают возможность вводить это соединение внутримышечно или внутривенно, или применять в виде хорошо растворимых таблеток, обладающих высокой скоростью растворения. Помимо легкого применения соединение проявляет также более быстрое и более сильное обезболивающее действие большей продолжительности по сравнению с рацемическим кетопрофеном.

Новое производное демонстрирует быструю и полную абсорбцию как у животных, так и у людей. Трометаминная соль (+)-(S)-кетопрофена обладает также более быстрым действием и повышенной обезболивающей активностью, чем рацемическая трометаминная соль кетопрофена.

Например, из испытания обезболивающего действия на животных в фенилбензохиноновом болевом опыте видно, что соединение (I) обладает такой же эффективностью обезболивающего действия, как и рацемический кетопрофен в удвоенной дозе (таблицы 1 и 2), причем последний вводился внутривенно в виде соли и перорально в виде свободной кислоты.

Очистка солей арилпропионовой кислоты с аминокислотой, особенно с природными аминокислотами (L-формы), при помощи перекристаллизации, как известно, затруднена (Bruzese T., et al., US 427996). В случае трометаминной соли (S)-кетопрофена ее большая растворимость в этаноле (10% вес/объем) по сравнению, например, с солью L-лизина (0,3%) дает возможность легко перекристаллизовать ее из смеси этанола с органическим растворителем, таким как этилацетат, с получением чистой соли, полностью свободной от кислоты или трометамина.

Благодаря указанным свойствам в трометаминной соли (S)-кетопрофена неожиданно отсутствуют недостатки кетопрофена, которые присущи ему как в виде свободной кислоты, так и в солевых формах, а также недостатки (+)-(S)-кетопрофена как в виде свободной кислоты, так и в солевых формах. Действительно, соединение данного изобретения имеет следующие преимущественные физико-химические характеристики: очень высокая и экстремально быстрая растворимость в воде при комнатной температуре, легкое получение и очистка, очень низкая гигроскопичность, физиологически совместимая pH в водном растворе, высокая

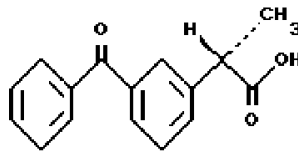
стабильность как в водном растворе, так и в твердом состоянии, отсутствие термического (в интервале температур от 15 до 75°C) или слабое разложение в течение длительного времени. Другими преимуществами соединения данного изобретения по сравнению с другими производными являются фармацевтические свойства, такие как меньшее раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, более низкая токсичность и более высокая биоусвояемость, благодаря очень быстрой абсорбции. Неожиданно оказалось, что трометаминная соль (S)-кетопрофена является менее гастролезивной в организме животных, чем (+)-(S)-кетопрофен, (-)-(R)-кетопрофен и рацемический кетопрофен. С другой стороны, введение трометаминной соли (S)-кетопрофена данного изобретения людям приводит к повышению плазматических уровней активного (+)-(S) энантиомера в течение значительно более короткого промежутка времени, чем наблюдается при введении (+)-(S)-кетопрофена в форме свободной кислоты или при введении двойной дозы рацемического кетопрофена в форме свободной кислоты. Более того, указанные благоприятные характеристики обеспечивают соединению данного изобретения более сильное и более быстрое обезболивающее действие и дают возможность использовать это лекарственное средство пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями, гипертонией или сердечными заболеваниями, которые не могут применять натриевые соли.

Все характеристические свойства соединения (I) приводят к такому же терапевтическому действию, причем при меньших дозах, чем при применении рацемического кетопрофена в форме кислоты или солевой форме, и замечено меньшее раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, чем у соответствующей свободной кислоты или рацемического кетопрофена.

Таким образом, указанные физико-химические и фармако-кинетические свойства приводят к тому, что соединение (I) имеет четкое преимущество терапевтического действия по сравнению с использованием (+)-(S)-энантиомера кетопрофена в форме свободной кислоты, как заявлено в указанном выше патенте (Sunshine A., et al., WO 89/04658).

(+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовая кислота может быть получена согласно методикам, описанным в литературе, энантио-селективным синтезом [Fadel A., Synlett. 1, 48 (1992)] или разделением рацемической смеси кетопрофена при помощи перекристаллизации с хиральными аминами или энзиматическими методами [Nohina H., et al., EP 423467, Sih C.L., et al., EP 227078 и Carganico G., et al., патенты Испании NN 9201189, 9201190 и 9201191].

Способ получения соединения (I) характеризуется взаимодействием (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (III)



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-4-

с трометамином  $H_2NC(CH_2OH)_3$  в эквимольных количествах. Реакция может протекать в растворителе или в смеси полярных растворителей, таких как вода, метанол, этанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран или ацетон. Предпочтительна смесь воды с метанолом или этанолом. Температура, при которой протекает реакция, может изменяться от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно от 15 до 40°C, время реакции составляет период от 1 до 24 ч. Очистку выполняют посредством перекристаллизации из смеси органических растворителей, таких как этанол-этилацетат или этанол-этиловый эфир.

Для терапевтического применения на основе соединения готовят подходящие фармацевтические формы, используя удобную технологию и наполнители, которые описаны в публикации Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Publishing Co., N.Y., USA. Примеры таких форм включают таблетки, гранулы, растворы, сиропы, растворы для инъекций и т.п. с содержанием от 1 до 1000 мг на единичную дозу. Приведенные далее примеры показывают способ получения и результаты испытаний фармакологической активности соединения данного изобретения.

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

Раствор (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (5,0 г, 19,7 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют к раствору трометаминна (2,4 г, 19,7 ммоль) в воде (8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1/2 ч, затем упаривают досуха с получением полутвердого остатка, который снова растворяют в этаноле и упаривают досуха с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывают из смеси этанол-этилацетат, в результате чего получают 6,8 г (92%) соединения, указанного в заглавии, в виде твердого кристаллического вещества белого цвета с температурой плавления 104,8-105,1°C.

$[\alpha]_D^{25} = -5,2$  (с=1,47, метанол);  
ИК (KBr): 3060, 1650, 1570, 1400, 1360, 1290, 1020, 720, 650  $cm^{-1}$ ;  
ЯМР (300 MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$  ppm: 1.45 (д, 3H), 3.64 (с, 6H), 3.66 (к, 1H), 7.41-7.80 (м, 9H);  
Элементный анализ для  $C_{20}H_{25}NO_6$ :  
Вычислено: С 63,99%, Н 6,71%, N 3,73%  
Найдено: С 63,60%, Н 6,40%, N 3,73%.

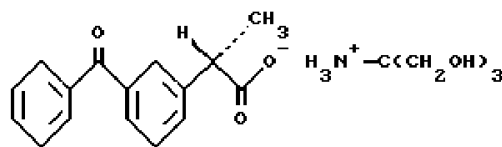
Пример 2. Обезболивающее действие. Опыт болевых судорог под действием фенилбензохинона

Этот стандартный опыт, основанный на методике, предложенной авторами Siegmund et al. [Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 729 (1959)], позволяет оценить обезболивающее действие соединения (I). В опыте используются самцы мышей вида Swiss, весом от 20 до 25 г, произвольно разделенные на группы по 6 в каждой.

Соединение, которое подлежит испытанию, вводят внутривенно в хвостовую вену в виде раствора в физиологической сыворотке в концентрации, удобной для введения необходимой дозы. Введенный объем составляет 10 мл/кг. Сразу после инъекции интраперитонеально вводят 1,3 мМ раствор фенилбензохинона в смеси этанол: вода = 1:20, введенный объем также составляет 10 мл/кг. Параллельно каждой серии испытаний используют контрольную группу животных, которым вводят только сыворотку. Спустя 5 мин после введения указанного агента в течение 5 мин подсчитывают количество болевых судорог у животных. Уменьшение болевых судорог показывает положительный результат применения. Степень обезболивающего действия оценивают как отношение количества судорог у животных основной и контрольной групп. В таблице 1 показано обезболивающее действие трометаминной соли рацемического кетопрофена в сравнении с (-)-(R)-энантиомером. В таблице 2 показаны результаты, полученные в опыте с соединением (I), растворенным в физиологической сыворотке, в сравнении с кетопрофеном в виде гомогенной суспензии (смесь карбометилцеллюлоза: tween в физиологической сыворотке), при оральном введении катетером в пищевод за 30 мин до инъекции фенилбензохинона.

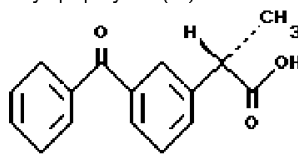
#### Формула изобретения:

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



5

2. Способ получения трометаминной соли формулы (I), отличающийся тем, что (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовую кислоту формулы (III)



10

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

20

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

25

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

30

5. Фармацевтическая композиция, обладающая обезболивающим действием, содержащая активное вещество и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного веществ содержит трометаминную соль (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты, по существу свободную от R-энантиомера, в эффективном количестве.

35

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

40

45

50

55

60

Таблица 1.

Обезболивающее действие. Опыт с фенилбензохиноном  
при внутривенном введении

Соединение	Доза (мг/кг)*	% ингибирования
I	0,15	71,0±6,6
Трометаминная соль (R, S)-кетопрофена	0,30	62,9±11,7
Трометаминная соль (-)-(R)-кетопрофена	0,15	23,7±9,4

\* из расчета кетопрофена на каждое введение соли

Таблица 2.

Обезболивающее действие. Опыт с фенилбензохиноном  
при оральном введении

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

\* из расчета кетопрофена на каждое введение соли

RU 2128160 C1

RU 2128160 C1