

(19) **RU** (11) **2 065 864** (13) **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 J 63/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

⁽¹²⁾ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5011293/04, 12.03.1992

(30) Приоритет: 13.03.1991 JP 128799-91

(46) Дата публікації: 27.08.1996

(56) Ссылки: 1. Химический фармацевтический журнал, 1988, 22, N 6, с.694-697. 2. Патент СССР N 1190989, кл. C 07 J 63/00, 1985.

(71) Заявитель:

Сендзю Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)

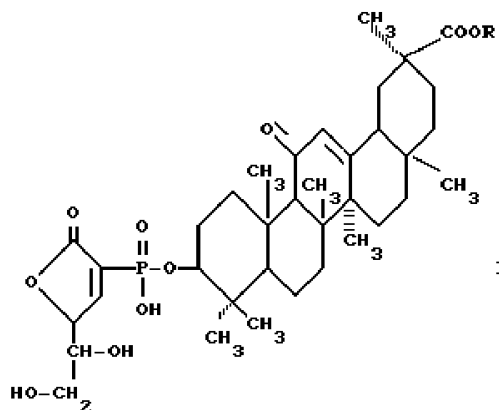
(72) Изобретатель: Казуми Огата[JP],
Кйюзо Ямамото[JP], Рейко Матсуда[JP]

(73) Патентообладатель:
Сендзю Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)

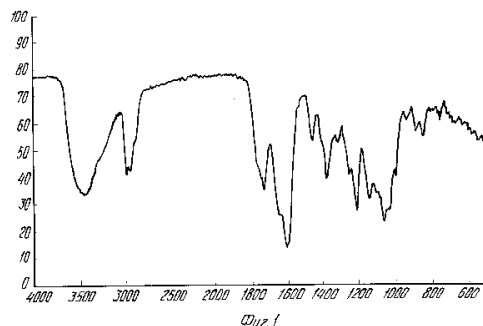
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Использование: в качестве антиокислительного и противовоспалительного средства. Сущность изобретения: продукт-производное глицеретиновой кислоты ф-лы I, где R-H или незамещенный или замещенный алкил C₁-C₁₈ или его фармакологически применимая соль. Продукт получают действием галоидфосфорилирующего агента на глицеретовую кислоту или ее алкиловый эфир, с последующим взаимодействием полученного продукта с аскорбиновой кислотой, имеющей защищенные 5- и 6-гидроксигруппы, с которых далее снимают защиту гидролизом. Структура соединения ф-лы I:



2 с. и 6 з. п. ф-лы, 3 ил., 2 табл.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 065 864** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 J 63/00**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5011293/04, 12.03.1992

(30) Priority: 13.03.1991 JP 128799-91

(46) Date of publication: 27.08.1996

(71) Applicant:

Sendzju Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)

(72) Inventor:

Kazumi Ogata[JP],
 Kjouzo Jamamoto[JP], Rejko Matsuda[JP]

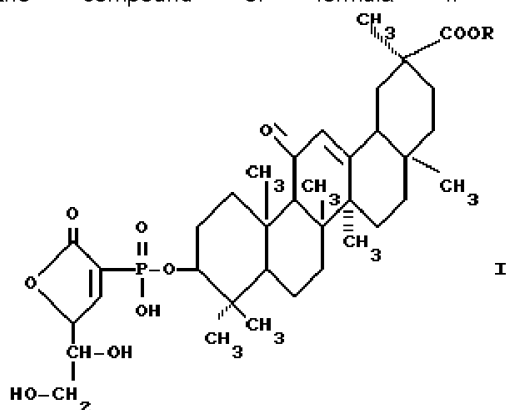
(73) Proprietor:

Sendzju Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)

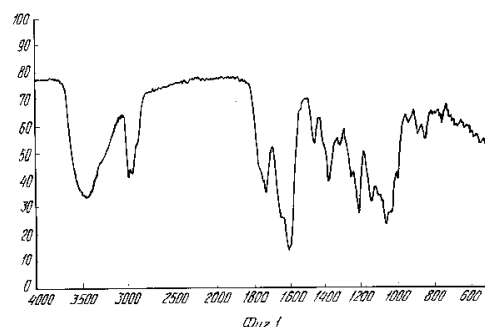
(54) GLYCYRHETIC ACID DERIVATIVES, AND PROCESS FOR PREPARATION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine as antioxidative and antiinflammatory agent. SUBSTANCE: product: glycyrhetic acid derivative of formula 1 wherein R is H or unsubstituted or substituted C-C alkyl or pharmacologically acceptable salt thereof. The product is produced by reacting halogenphosphorylating agent with glycyrhetic acid or alkyl ester thereof followed by reaction of the resulting product with ascorbic acid having protected 5- and 6-hydroxy groups which are then deprotected by hydrolysis. Structure of the compound of formula I:



EFFECT: improved properties of glycyrhetic acid derivatives. 9 cl, 3 dwg, 2 tbl

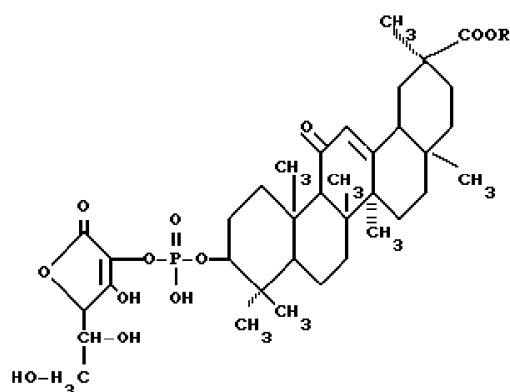


Изобретение относится к новым и полезным производным глицирретовой кислоты, способам их получения и применению указанных производных. Более конкретно, изобретение относится к 3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретовой кислоте, ее сложно-эфирному производному, или фармакологически применимой соли такой кислоты, а также к способу их получения и к антиокислительной, противовоспалительной и/или антиаллергической композиции, включающей такие соединения.

До настоящего времени аскорбиновая кислота использовалась в качестве противоракового лекарства. Известно также, что аскорбиновая кислота участвует в образовании коллагена и ингибирует продуцирование меланинов в теле человека. Недавно появилось сообщение о том, что это соединение обладает также противораковой активностью. С другой стороны, известно, что глицирретовая кислота обладает противовоспалительной активностью. Однако ни одно из этих соединений не обладает достаточно удовлетворительной эффективностью.

В связи с этим, авторы настоящего изобретения предприняли усилия в области поиска новых более активных соединений и в результате такой работы установили, что указанной цели удовлетворяет новое соединение, соответствующее фрагментам аскорбиновой кислоты и глицирретовой кислоты связанным через остаток фосфорной кислоты. Основываясь на этом факте было задумано и разработано настоящее изобретение.

В связи со сказанным выше, настоящее изобретение заключается в получении соединения следующей формулы



в которой R представляет собой атом водорода или незамещенную либо замещенную алкильную группу, содержащую 1-18 углеродных атомов, или его фармакологически применимой соли, разработке способа получения указанного соединения или его соли, а также в получении антиокислительной, противовоспалительной и/или антиаллергической композиции, включающей указанное соединение или его соль.

В приведенной выше формуле R представляет собой атом водорода или алкильную группу, которая предпочтительно, содержит 1-18 углеродных атомов. Углеродная цепочка такой алкильной группы может быть линейной, разветвленной или циклической и может даже иметь кольцевую

структуру. Кроме того, такая алкильная группа может быть необязательно замещена другими группами. Такая алкильная группа может представлять собой также низшие алкильные группы, как метил, этил, н-пропил, изо-пропил, циклопентил, н-бутил, трет.-бутил, втор.-бутил, н-пентил, 1-этилпропил, изо-пентил, н-гексил и т.п. также высшие алкильные группы, как н-децил, н-гептадецил, н-октадецил и т.п. включая их изомеры, а также бензил.

Фармакологически применимая соль настоящего изобретения может представлять собой, среди прочих, такие соли щелочных металлов, как натриевая соль, калиевая соль и т.п. такие соли щелочно-земельных металлов, как кальциевая соль, магниевая соль и т.п. Однако могут быть синтезированы и с успехом использованы любые другие соли в том случае, если они фармакологически применимы.

Соединение настоящего изобретения может быть синтезировано, например, следующим образом. Например, (1) проводят реакцию между глицирретовой кислотой или ее алкиловым эфиром с галофосфорилирующим агентом, (2) продукт реакции далее реагирует с аскорбиновой кислотой с предварительно защищенными 5- и 6-гидроксигруппами и (3) наконец защитные группы удаляют гидролизом. Согласно такому способу получения соединения настоящего изобретения, глицирретовая кислота или ее алкиловый эфир реагирует с галофосфорилирующим агентом в первую очередь. Обычно такую реакцию предпочтительно проводят в присутствии акцептора кислоты.

Галофосфорилирующий агент может представлять собой любое соединение, с помощью которого остаток галофосфорной кислоты может вводиться в гидроксильную группу глицирретовой кислоты или ее алкилового эфира, и предпочтительно, такой агент представляет собой фосфорил хлорид или фосфорил бромид. Хотя в качестве акцептора кислоты в данной реакции может использоваться любое вещество акцептор кислоты, которое обычно применяют в реакциях такого типа, предпочтительно использовать такой органический амин, как пиридин или триэтиламин.

Обычно реакция фосфорилирования в способе настоящего изобретения протекает гладко в среде соответствующего растворителя. В качестве растворителя может использоваться любой растворитель, не препятствующий ходу реакции и обычно, можно с успехом использовать такие ароматические углеводороды, как бензол, толуол и т.д. а также такие галогенированные углеводороды, как хлористый метилен, хлороформ и т.п.

Хотя условия проведения такой реакции следует выбирать таким образом, чтобы обеспечить максимально гладкое ее протекание, обычно такую реакцию проводят при 0-50°C. В указанном температурном интервале реакция завершается за 1-10 ч.

Галофосфорилированные таким методом глицирретовая кислота или ее алкиловый эфир далее реагирует с аскорбиновой кислотой, гидроксильные группы которой в положениях 5- и 6-предварительно защищены. В качестве защитных групп для 5-

и 6-положений аскорбиновой кислоты могут применяться любые гидроксид-защитные группы, которые можно легко удалять после реакции. Так, для этой цели можно использовать такие ацильные группы, как ацетил, однако, предпочтительными группами являются изопропилиден, бензилиден и аналогичные группы.

Реакцию указанной галофосфорилированной глицеретовой кислоты или ее алкилового эфира с указанной аскорбиновой кислотой, предварительно защищенной в положениях 5- или 6-, предпочтительно проводить в среде неполярного растворителя. Хотя предпочтительными примерами таких простых эфиров могут служить диоксан и тетрагидрофуран, в качестве неполярных растворителей могут использоваться другие вещества, не оказывающие нежелательного влияния на ход реакции. Обычно такая реакция протекает гладко в присутствии акцептора кислоты.

Предпочтительным акцептором кислоты может служить такой органический амин, как пиридин и триэтаноламин. Такую реакцию можно с успехом проводить при 0 50°C и в этом случае она завершается за 1 10 ч.

Далее в результате удаления гидроксид-защитных групп для 5- и 6-положений аскорбиновой кислоты и атома галогена из фрагмента остатка галофосфорной кислоты получают целевое соединение настоящего изобретения. Такое удаление защитных групп предпочтительно осуществляют путем гидролиза. Такую реакцию гидролиза предпочтительно осуществляют в присутствии кислоты. В качестве упомянутой кислоты можно с успехом использовать такие неорганические кислоты как хлористоводородная кислота, серная кислоты, фосфорная кислота и т. п. такие органические кислоты, как уксусная кислота, лимонная кислота и т. п. Реакцию гидролиза предпочтительно проводить в среде соответствующего водного растворителя. Так, с успехом можно использовать смесь воды и смешивающегося с водой органического растворителя. Предпочтительным смешивающимся с водой растворителями могут служить метанол, этанол, диоксан, тетрагидрофуран и т. п.

Условия проведения реакции гидролиза следует выбирать таким образом, чтобы осуществлять успешное удаление защитных групп. Обычно такая реакция гидролиза протекает гладко при 0 50°C и во многих случаях она завершается за 1 2 ч.

Полученное таким образом соединение настоящего изобретения может быть превращено в фармакологически применимую соль, которая может быть выделена, как таковая с использованием соответствующих методик, известных per se. Так, например, соединение, полученное в соответствии с описанным выше, может быть превращено в такую соль, например, по реакции с соединением, донором ионов щелочного или щелочноземельного металла в среде соответствующего растворителя. Превращение в такую соль можно осуществлять после выделения соединения из реакционной смеси или без предварительного выделения. Соединение-донор ионов металла может

представлять собой, например, соответствующий гидроксид, карбонат или кислый карбонат и любое из таких веществ может с успехом использоваться в реакции.

Соединение настоящего изобретения, которое может быть получено указанным выше методом, представляет собой новой вещество, которое не описано в литературе и обладает антиокислительной, противовоспалительной и антиаллергической активностями, а также способностью стабилизировать соединения, поглощающие ультрафиолетовый свет и способны разлагать даже при косметическом использовании, поэтому данное соединение очень полезно для указанных целей.

В связи с упомянутым выше многоцелевым действием соединения настоящего изобретения обладает ценностью не только в медицине, в качестве антиоксиданта, противовоспалительного или антиаллергического агента, но и в косметических средствах.

Типичные заболевания, которые могут лечиться с помощью антиокислительного агента настоящего изобретения, представляют собой катаракту и различные ишемические органические болезни.

В качестве противовоспалительного агента, соединения настоящего изобретения могут использоваться для лечения большого числа воспалительных заболеваний, таких как геморроидальные болезни, ревматоидные артриты, ревматические деформации, спондилезные деформации, артрозные деформации, люмбаго, острый отит, цистит, простатит, зубная боль, увеит, синусит и т.п. В случае таких заболеваний предлагаемое соединение может с успехом использоваться в терапевтических целях.

В качестве антиаллергического агента, соединения настоящего изобретения может предписываться при таких различных заболеваниях аллергического типа, таких как бронхиальная астма, поллинозит, аллергические рениты, диет-аллергические гастриты, аллергическая диарея, язвенные коллиты, стоматиты, периартриты, облитерирующие эндартриты, эндокардиты, уртикария, экзема, контактный дерматит, фликтеноз, симпатический офтальмит, аллергический конъюнктивит, аллергические кератиты и т.п. В случае любого из таких заболеваний соединения настоящего изобретения может с успехом использоваться в терапевтических целях.

В качестве косметического ингредиента соединения настоящего изобретения может вводиться в такие рецептуры, как кремы, лосьоны, туалетные воды и т.п. в целях поглощения ультрафиолетового света кондиционирования кожи или стабилизации других компонентов косметических средств.

Антиокислительная, противовоспалительная и/или антиаллергическая композиция настоящего изобретения может содержать одну или более разновидностей, в подходящей комбинации, соединений настоящего изобретения в соответствии с предполагаемым применением.

Антиокислительная, противовоспалительная и/или антиаллергическая композиция настоящего изобретения может применяться орально или

другим методом с целью профилактики или лечения указанных выше заболеваний. Что касается используемых дозировочных форм, то такие различные твердые препараты, как таблетки, гранулы, порошки, капсулы, мази, свечи и т.п. а также такие жидкие препараты, как глазные капли, препараты для инъекций, сиропы и т.п. могут выпускаться с помощью методов известных per se. При получении таких препаратов, в случае необходимости могут использоваться различные эксипиенты, которые обычно применяются в фармацевтических целях, связующие агенты, дезинтегратор, загустители, дисперсанты, промотеры вторичной абсорбции, корригенты, буферы, поверхностно-активные агенты, солиubilизаторы, предохраняющие агенты, эмульгаторы, изотонические агенты, стабилизаторы, агенты регулирующие pH и т.п. При введении соединения изобретения в космические продукты, совместно с ними также могут применяться ингредиенты обычно используемые в космической промышленности.

Медицинская дозировка соединения изобретения зависит от при роды соединения, возраста пациента и веса его тела, используемой дозировочной формы, вида и состояния заболевания и других факторов. В случае препаратов для инъекций, дневная дозировка для взрослого пациента может составлять 1 100 мг. В случае орального применения можно несколько раз в день применять дозировки в 10 1000 мг. В случае глазных капель можно несколько раз в день, по несколько капель применять раствор с концентрацией 0,1 5 вес./об.

Концентрация соединения изобретения в косметическом продукте может изменяться в зависимости от конкретного типа соединения, типа космического продукта, названия введенного соединения и других условий. Однако, как правило, такое соединение используют в интервале концентраций 0,001 5 вес./вес. предпочтительно в интервале 0,01 2 вес./вес.

Не нарушая цели изобретения, композиция настоящего изобретения может содержать соответствующие качества других антиоксидантов, противовоспалительных и/или антиаллергических агентов и/или других медицинских активных ингредиентов.

Следующие ниже примеры и испытательные примеры представлены для более подробного описания изобретения и они никоим образом не ограничивают сферу изобретения.

Пример 1

3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретовая кислота

К смеси 4,7 г глициретовой кислоты и 8 мл пиридина добавляли 30 мл сухого хлороформа и при перемешивании раствора в условиях охлаждения льдом, прикапывали 3,2 г хлористого фосфорила в 30 мл сухого бензола. Полученную смесь перемешивали при охлаждении системы льдом в течение 30 мин и затем в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остатке растворяли в 20 мл бензола. Полученный бензольный раствор прикапывали к смеси 4 г изопропилиденаскорбиновой кислоты и 2,5 мл сухого пиридина в 30 мл сухого

тетрагидрофурана и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 30 мин и еще в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К оставшемуся маслу добавляли 50 мл этанола и 20 мл 0,511 хлористоводородную кислоту и смесь перемешивали в течение 30 мин при 60°C с целью деатонизации. После охлаждения, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли н-гексан, смесь выстаивали и полученные в результате кристаллы собирали фильтрацией. Перекристаллизацией из смеси н-гексан ацетон получали 2,9 г белых кристаллов, т. пл. 150 153°C (разл.), Тонкослойная хроматография на силикагеле (проявляющий растворитель хлороформ метанол:вода 65 25 4/: R_f 0,30).

Элементный анализ для C₃₆H₅₃O₁₂P•2H₂O

вычислено: C 58.05 H 7.71

найдено: C 58.37 H 7.85

ИК: ν_{KBr} ν_{KBr} 3432, 2976, 1734, 1608 см⁻¹.

Пример 2

Метил

3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретинат

В 30 мл сухого хлороформа растворяли 5 г метил глицирретината и 8 мл сухого пиридина и к такому раствору при охлаждении льдом и перемешивании прикапывали 3,2 г хлористого фосфорила в 30 мл сухого бензола. Полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 30 мин и затем в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 20 мл бензола. Такой бензольный раствор прикапывали к смеси 4 г изопропилиденаскорбиновой кислоты и 2,5 мл сухого ν_{KBr} пиридина в 30 мл сухого тетрагидрофурана и полученную смесь перемешивали при охлаждении в течение 30 мин и затем в течение 3 ч при комнатной температуре. Далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К оставшемуся маслу добавляли 50 мл этанола и 20 мл 0,511 хлористоводородной кислоты и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 60°C в целях деатонизации. После охлаждения реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Далее растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку добавляли г-гексан, смесь выстаивали и полученные в результате кристаллы собирали фильтрацией и перекристаллизовывали из смеси н-гексан-ацетон с получением 2,5 г белых кристаллов, т.пл. 135 138°C (разл.). Тонкослойная хроматография на силикагеле (ТСХ) (проявляющий растворитель хлороформ метанол: вода 65 25 4) R_f 0,32.

Элементный анализ для C₃₇H₅₅O₁₂P•3H₂O

вычислено: C 57.21, H 7.91

найдено: C 57.53 H 7.85

ИК: ν_{KBr} ν_{KBr} 3424, 2932, 1730, 1662 см⁻¹.

Пример 3

Этил

3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретинат

Повторяли методику примера 2 с использованием 4,8 г этил глицирретината и продукт реакции перекристаллизовывали из смеси н-гексан-ацетон с получением 2,8 г белых кристаллов, т. пл. 130-132°C (разл.) ТСХ на силикагеле (проявляющий растворитель: хлороформ: метанол: вода 65:25:4) R_f 0,33.

Элементный анализ для C₃₈H₅₇O₁₂•2H₂O

вычислено: С 59,06 Н 7,96

найдено: С 59,34 Н 7,96

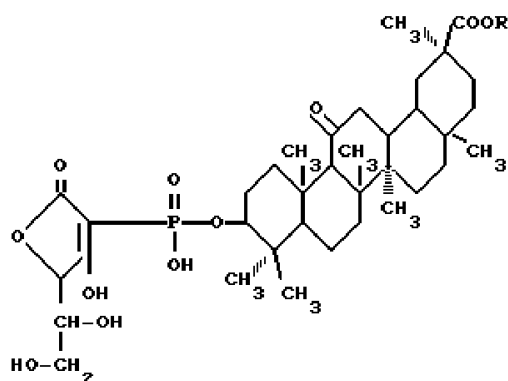
ИК:

Степень эдемы (о) = «Объем ступни после инъекции воспалительного агента⁻¹» / «Объем ступни до инъекции воспалительного агента» x 100

: ЫЫЫ2 ТТТ1

Формула изобретения:

1. Производные глицирретовой кислоты общей формулы



где R водород, незамещенный или замещенный C₁-C₁₈-алкил,

или их фармакологически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой

3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретовую кислоту.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой метил 3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретинат.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой этил 3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретинат.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой гексил 3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретинат калия.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой лаурил 3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретинат калия.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой стеарил 3-(1-аскорбил-2-фосфорил)-глицирретинат.

8. Способ получения производных глицирретовой кислоты, отличающийся тем, что проводят взаимодействие глицирретовой кислоты или ее алкилового эфира с галоидфосфорилирующим агентом, таким, как хлористый фосфорил или бромистый фосфорил в растворителе, таким, как бензол, толуол, хлористый метилен или хлороформ, при температуре 0-50°C в продолжении от 1 до 10 ч в присутствии амина, такого, как пиридин или триэтиламин и осуществляют взаимодействие образующегося соединения с аскорбиновой кислотой, предварительно защищенной в положениях 5- и 6-ацильной или алкилиденовой группой, в растворителе, таком, как диоксан или тетрагидрофуран при температуре 0-50°C в продолжении от 1 до 10 ч в присутствии амина, такого, как пиридин или триэтиламин и последующий гидролиз для удаления защитных групп в смеси воды с водосмешивающимся органическим растворителем, таким, как метанол, этанол, диоксан, тетрагидрофуран, при температуре от 0 до 60°C в течение от 1 до 2 ч в присутствии кислоты, такой, как соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота или лимонная кислота.

45

50

55

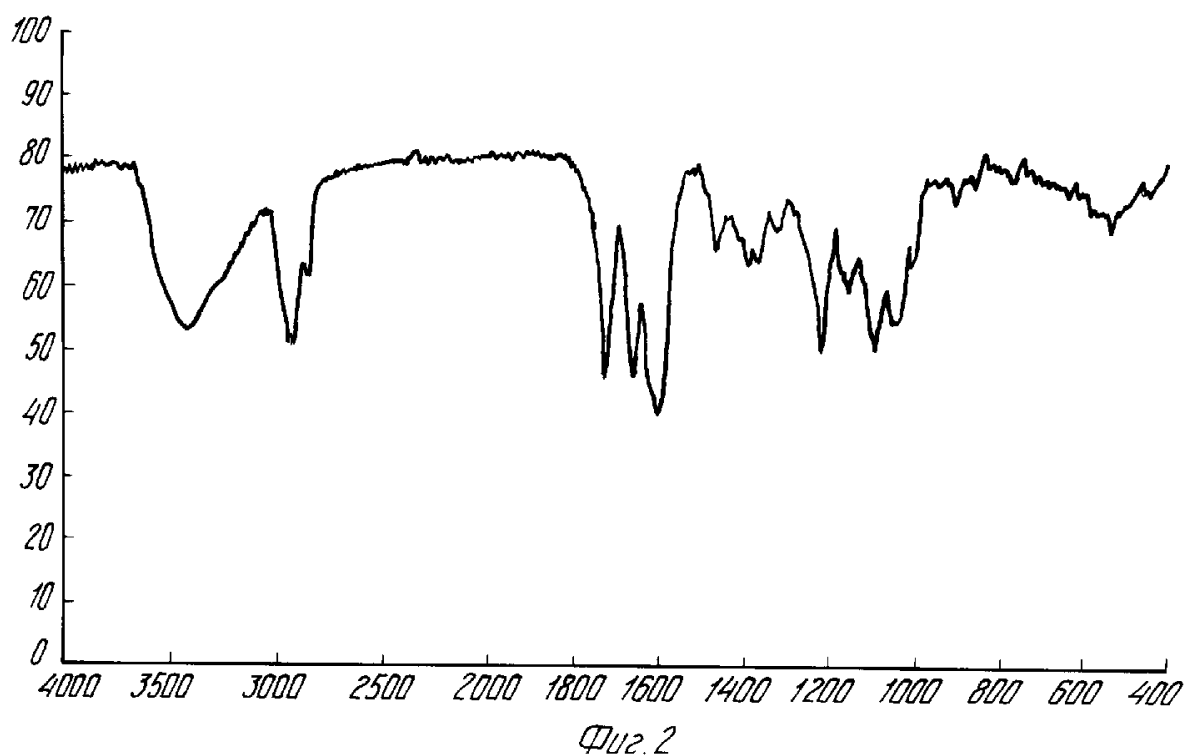
60

Таблица 1

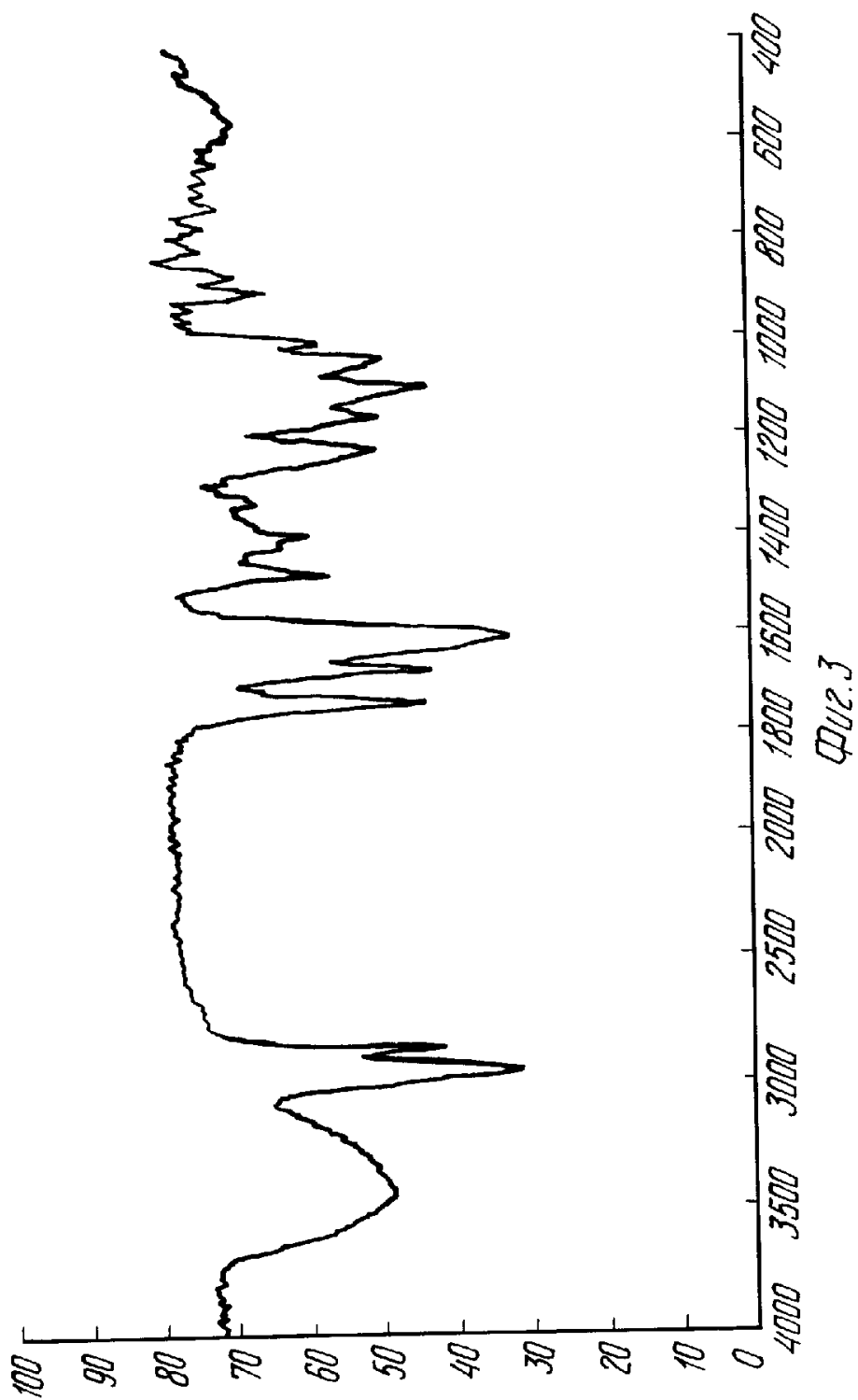
Соединение	Дозировка (М)	% ингибирования
(1)	1×10^{-3}	95,3
	1×10^{-4}	87,6
(2)	1×10^{-3}	95,4
	1×10^{-4}	44,7
(3)	1×10^{-3}	94,8
	1×10^{-4}	82,5

Таблица 2

Соединение	% ингибирования	
	1 час	4 часа
(1)	36,36	37,84
(2)	18,84	28,72
(3)	22,50	22,07
(4)	49,03	50,57
(5)	31,02	34,42
(6)	16,28	25,37



RU 2065864 C1



RU 2065864 C1