(19) **RU** (11) **2 090 553** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 C 255/30**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 92004357/04, 22.10.1992

(30) Приоритет: 23.10.1991 DE P 4134934.2

(46) Дата публикации: 20.09.1997

(56) Ссылки: Патент США N 4061767, кл. A 61 K 31/16, 1977.

(71) Заявитель:
Хехст АГ (DE)

(72) Изобретатель: Рудольф Шлейербах[DE], Роберт Ридер Бартлетт[US], Элизабет А.Куо[GB], Эдвард Джеймс Литтл[GB]

(73) Патентообладатель:
Хехст АГ (DE)

(54) АМИД N-ФЕНИЛ-2-ЦИАНО-3-ОКСИКРОТОНОВОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ РЕАКЦИЙ ОТТОРЖЕНИЯ ПЕРЕСАЖИВАЕМОГО ОРГАНА РЕЦИПИЕНТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям с иммуномодуляторным действием, способу их получения и фармкомпозиции на их основе и может найти применение в фармацевтической промышленности. Сущность: амид N-фенил-2циано-3-оксикротоновой кислоты формулы I, указанной в описании изобретения, получают взаимодействием реагента II с реагентом III с последующей обработкой полученного соединения основанием. Лекарственное средство обладает противовоспалительной активность, включает добавки и действующее вещество I. 3 с. и 2 з. п. ф-лы, 4 табл.

RU 2090553 C1

RU 2090553 C1

(19) **RU** (11) **2 090 553** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 C 255/30**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 92004357/04, 22.10.1992

(30) Priority: 23.10.1991 DE P 4134934.2

(46) Date of publication: 20.09.1997

(71) Applicant:
Khekhst AG (DE)

(72) Inventor: **Rudol'f Shlejerbakh[DE], Robert Rider Bartlett[US], Ehlizabet A.Kuo[GB], Ehdvard Dzhejms Littl[GB]**

(73) Proprietor:
Khekhst AG (DE)

(54) N-PHENYL-2-CYANO-3-HYDROXYCROTONIC ACID AMIDE, METHOD OF ITS SYNTHESIS AND DRUG SHOWING ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY WITH RESPECT TO RHEUMATIC DISEASE, AUTOIMMUNE DISEASE OR REJECTION RESPONSE OF RECIPIENT TRANSPLANTABLE ORGAN

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: product: N-phenyl-2-cyano-3-hydroxycrotonic acid amide of the formula (I) given in description where: R^1 - hydrogen; R^3 - lower alkyl; R^2 - halogen, nitro, cyano, trifluoromethyl. Synthesis: interaction of reagent 2 with reagent 3 of formulas given in description where Z means halogen atom followed by treatment of the synthesized compound with a base. Drug showing antiinflammatory activity has an active substance (I) and additions, shows immunomodulating effect and can be used in pharmaceutical industry. EFFECT: improved method of synthesis. 5 cl, 4 tbl

RU 2090553 C1

RU 2090553 C1

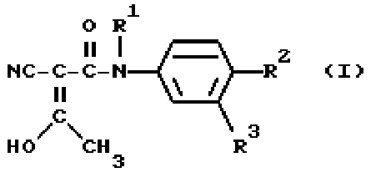
Изобретение относится к производным амида N-фенил-2-циано-3-окси кротоновой кислоты и их применению в качестве лекарственных средств.

В патенте США N 4061767 описываются амиды оксиэтиленцианусусной кислоты, обладающие противовоспалительным и болеутоляющим действием.

Известно применение амида N-(4-трифторметилфенил)-2-циан-3-окси-крот оновой кислоты в качестве лекарственного средства для лечения хронических заболеваний типа "трансплантант против хозяина" и систематической красной волчанки (европейский патент EPA-0219206).

Существует потребность в медикаментах с действием, сдерживающим развитие воспалений, а также оказывающих благоприятное воздействие на иммунопаталогические процессы, которые отличаются от известных медикаментов, с одной стороны, лучшей переносимостью и более благоприятным временем пребывания в теле, и с другой стороны, большим причинным действием на воспалительные процессы. Обещающими успех отправными моментами для этого обладают те же фармацевтические препараты, которые усиленно препятствуют образованию противовоспалительных лейкотриенов, которые дезактивируют высокореактивные радикалы кислорода, которые как посредники воспалительных процессов постоянно поддерживают разрушение клеток и тканей в воспалительных ревматизмом суставах и/или которые восстанавливают разрушенную иммунную систему.

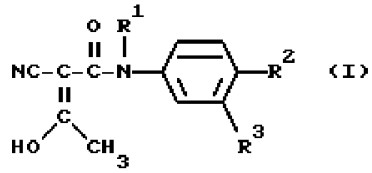
Неожиданным оказалось то, что производные амида N-фенил-2-циано-3-оксокротоновой кислоты формулы I



обладают фармакологическими свойствами, которые отвечают предъявленным выше требованиям и поэтому прекрасно подходят для лечения, например, ревматических заболеваний, аутоиммунных заболевания или реакций отторжения органом реципиента пересаживаемого органа.

Предложенные согласно изобретению соединения оказывают предпочтительное воздействие на поврежденную иммунную систему, что может быть продемонстрировано на примере подавления реакции Артюса и нормализации подавленной иммунной активности в патологических моделях индуцированного адъювантом Фрейнда артрита. Кроме того, они характеризуются более коротким временем пребывания в процессе обмена веществ обрабатываемого организма.

Изобретение касается, следовательно, по меньшей мере одного амида N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты формулы I



и/или по меньшей мере одной его физиологически переносимой соли, причем

R^1 означает: атом водорода;

R^3 низший алкил;

R^2 галоген, такой как хлор, фтор, йод, циано, нитро, трифторметил, которые могут быть использованы в фармкомпозициях для лечения ревматических, аутоиммунных заболеваний или при реакциях отторжения организмом человека пересаживаемого органа.

В частности, используются следующие соединения формулы I и/или их физиологически переносимые соли:

амид N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-циано-3-оксикрот оновой кислоты;

амид N-(3-метил-4-цианофенил)-2-циано-3-оксикрот оновой кислоты;

амид N-(3-метил-4-фторфенил)-2-циано-3-оксикрот оновой кислоты;

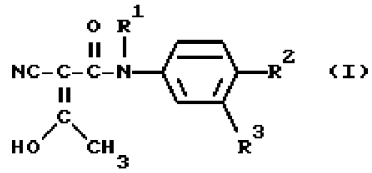
амид N-(3-метил-4-хлорфенил)-2-циано-3-оксикрото новой кислоты;

амид N-(3-метил-4-йодфенил)-2-циано-3-оксикротон овой кислоты;

амид N-(3-метил-4-трифторметилфенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты.

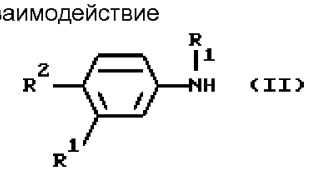
Подходящими физиологически переносимыми солями амида N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты формулы I являются, например, соли щелочных и щелочноземельных металлов или аммониевые соли, включая соли физиологически переносимых органических аммониевых оснований.

Изобретение касается, кроме того, новых амидов N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты формулы I



и/или по меньшей мере одной из их физиологически переносимых солей

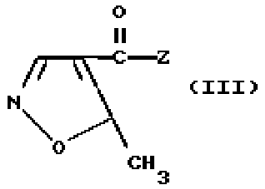
Производные N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты формулы I могут быть получены, следующим способом: соединение формулы II вступает во взаимодействие



с соединением формулы III

RU 2090553 C1

RU 2090553 C1


(III)

где Z означает атом галогена, предпочтительно хлор или бром, и R^1, R^2 и R^3 имеют указанные в формуле I значения,

и затем полученное соединение взаимодействует с основным средством с получением соответствующего соединения формулы I.

Вышеуказанные реакции обмена получения соединений формулы I проводят при стандартных условиях известным образом (патент США N 4061767, европейский патент N A-0217206).

Предложенные в изобретении соединения формулы I и их соответствующие соли особенно подходят вследствие их ценных фармакологических свойств при одновременно хорошей переносимости для использования в качестве активных веществ в лекарственных средствах, предназначенных для лечения ревматических заболеваний воспалительного характера. Они могут вводиться или сами по себе, например в форме микрокапсул, в их смесях, или в комбинации с подходящими вспомогательными веществами и/или наполнителями.

Настоящее изобретение касается, кроме того, применения по меньшей мере одного амида N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты формулы I и/или по меньшей мере одной из его физиологически переносимых солей для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения аутоиммунных заболеваний, например систематической красной волчанки, или хронических заболеваний типа "трансплантант против хозяина" или реакций отторжения органом реципиента пересаживаемого органа.

Под термином "орган" следует понимать все органы млекопитающих, в частности человека, например почки сердце, кожу, печень, поджелудочную железу, мускулы, кости, кишечник или желудок, а также кровь или волосы. Под реакциями отторжения понимают все защитные действия реципиента, которые в конце концов приводят к гибели клеток или тканей пересаженного органа или которые наносят вред. Введение лекарственного средства реципиенту и/или донору осуществляется до, во время или после трансплантации.

Предметом изобретения являются также лекарственные средства, состоящие по меньшей мере из одного амида N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты формулы I и/или по меньшей мере из одной его соответствующей соли, полученной присоединением кислот, или содержащие по меньшей мере одно из этих активных веществ, помимо фармацевтически подходящих и физиологически переносимых наполнителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ.

Предложенные в изобретении лекарственные средства могут вводиться орально, локально, ректально или, в случае необходимости, парентерально, причем предпочтение отдается оральному введению.

Подходящими твердыми или жидкими галеновыми лекарственными формами, например, являются грануляты, порошки, драже таблетки, (микро)капсулы, свечи, сиропы, соки, суспензии, эмульсии, капли или инъекционные растворы, а также препараты с замедленной отдачей активного вещества, при изготовлении которых используются обычные вспомогательные вещества, например наполнители, разрывные, связующие, оболочки, вещества, вызывающие набухание, придающие скользкость или смазочные вещества, вкусовые добавки, средства, придающие сладкость, или агенты растворения. Наиболее часто используемыми вспомогательными веществами следует назвать, например, карбонат магния, двуокись титана, лактозы, маннит, другие сахара, тальк, молочный белок, желатину, крахмалы, целлюлозы и их производные, животные и растительные масла, полиэтиленгликоли и растворители, какими являются стерильная вода, одно- или многоатомные спирты, например глицерин.

Фармацевтические препараты предпочтительнее изготавливать и вводить в виде дозированных единиц, причем каждая единица в качестве активной составляющей содержит определенную дозу по меньшей мере одного соединения формулы I и/или по меньшей мере одной соответствующей соли, полученной присоединением кислоты. В случае твердых дозированных единиц, таки как таблеток, капсул, драже или свечей эта доза может составлять примерно до 300 мг, однако предпочтительнее примерно от 100 до 200 мг.

Для лечения взрослого пациента, страдающего ревматическим заболеванием воспалительного характера, в зависимости от эффективности соединений формулы I и/или соответствующих солей при их действии на людей суточная доза при введении через рот составляет примерно от 5 до 300 мг активного вещества, предпочтительнее примерно от 25 до 100 мг. Однако при определенных обстоятельствах могут использоваться также и более высокие или более низкие суточные дозы. Суточная доза может вводиться как однократно в форме отдельной дозированной единицы или в форме нескольких меньших дозированных единиц, так и многократно, через определенные интервалы разделенных доз.

И, наконец, соединения формулы I и соответствующие соли, полученные присоединением кислот, могут при изготовлении указанных выше галеновых лекарственных форм составляться с другими подходящими активными веществами например антиурепатическими веществами, ингибиторами агрегации тромбоцитов, обезболивающими средствами или другими стероидными или нестероидными противовоспалительными веществами.

Структура описываемых ниже соединений определялась методами элементарного анализа, ИК-спектроскопии, а также ^{1}H-ЯМР-спектров.

Пример 1. Амид N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты

В течение 1 ч с обратным холодильником осуществляют нагревание циануксусной кислоты (1,5 г, 17,6 ммоль) и

RU 2090553 C1

RU 2090553 C1

фосфорпентахлорида (4,1 г, 19,4 ммоль) в дихорметане (40 мл). Добавляют 3-метил-4-нитроанилин (1,6 г, 10,6 ммоль) и продолжают нагревание в течение последующего часа в условиях обратного потока. После охлаждения твердое вещество фильтруют, перемешивают в течение часа с водой фильтруют и фильтрат доводят до сухого остатка при пониженном давлении. Таким образом получают 2-циано-N-(3-метил-4-нитрофенил)ацетамид (1,4 г, 64%).

2-циано-N-(3-метил-4-нитрофенил)ацетам ид (0,61 г, 2,8 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (30 мл) и добавляют гидрид натрия (80%-ная дисперсия в масле 0,21 г, 7 ммоль). Осуществляют перемешивание при 25°C в течение 15 минут, по каплям в течение 5 минут добавляют 1-ацетилимидазол (0,46 г, 4,2 ммоль), и смесь перемешивают в течение дальнейших 15 минут. Добавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты, перемешивают смесь при 25°C в течение 1 часа и в заключение выливают в охлажденную льдом воду (100 мл). Затем при помощи концентрированной соляной кислоты устанавливают pH раствора на величину равную I, фильтруют, промывают водой и доводят до сухого остатка при пониженном давлении. Таким образом получают амид N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-циано-3-оксикрот оновой кислоты.

Выход 0,65 г (88% от теоретического); температура плавления от 231 до 233°C

$C_{12}H_{11}N_3O_4$ (молекулярный вес MB) 261,24).

Аналогично предыдущему примеру получают следующие соединения формулы I.

Пример 12. Амид N-(3-метил-4-цианофенил)-2-циано-3-оксикрот оновой кислоты

Температура плавления от 239 до 240°C.

$C_{13}H_{11}N_3O_2$ (MB 3421,25).

Пример 3. Амид N-(3-метил-4-фторфенил)-2-циано-3-оксикрот оновой кислоты

Температура плавления 167,5-168 °C.

$C_{12}H_{11}FN_2O_2$ (MB 234,23).

Пример 4. Амид N-(3-метил-4-хлорфенил)-2-циано-3-оксикрото новой кислоты

Температура плавления 184 °C.

$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (MB 250,69).

Пример 5. Амид N-(3-метил-иодфенил)-2-циано-3-оксикротоно вой кислоты

Температура плавления 177-178 °C.

$C_{12}H_{11}IN_2O_2$ (MB 342,14).

Пример 6. Амид N-(3-метил-трифторметилфенил)-2-циано-3-ок сикротоновой кислоты

Температура плавления 182-184 °C.

$C_{13}H_{11}F_3N_2O_2$ (MB 284,23).

Фармакологические испытания и результаты

Испытания предложенных согласно изобретению соединений формулы на их тормозящее воспаление действие, а также на их влияние на иммунопаталогические процессы на описываемых ниже животных моделях

Животная модель 1. Отек лап при Carrageenin

Исследования проводились по методу Winter et. al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963, 141, 369). Подопытными животными служили содержащиеся натощак в течение примерно 17 часов мужские особи крыс рода CFHB весом от 160 до 180 г. За счет инъекции через подошву (левая лапа) 0,2 мл 0,5%-ной суспензии Carrageenin в 0,9% NaCl на каждого зверька образуется отек вокруг места инъекции, размер которого определяют плетизмографически. За час перед инъекцией Carrageenin орально при помощи желудочного зонда испытуемые вещества в карбоксиметилцеллюлозе (КМЦ-суспензии) в количестве 1 мл/100 г веса, и через 3 часа после такого введения определяют объем лап. Для стандартизации глубины погружения служит цветная маркировка на тарзокруральном суставе. Количество подопытных животных: n 6 12 на дозу.

Животная модель 2. Замедленная повышенная чувствительность при отеке лап у мышей

У мышей (8-10, мужские особи CD-1, вес 25-30г) повышается чувствительность путем подкожной инъекции 1 мг метилальбумина сыворотки крови крупного рогатого скота (MBSA) в 0,2 мл физиологической готовой эмульсии адъюванта Фрейнда (FCA). Контрольной группе вводят инъекции физиологических эмульсий (FCA). Через 7 дней после повышения чувствительности в правую заднюю лапу вводят инъекцию 0,1 мг MBSA в 0,05 мл физиологического раствора поваренной соли. Отеки лап определяют позже, через 24 часа. Контрольным вариантом служат инъекции физиологического раствора поваренной соли в левую лапу. Предложенные в изобретении соединения вводятся орально. Они вводятся на 4-й, 5-й, 6-й и два раза на 7-й день, за час и через 6 часов после последующих инъекций MBSA.

Модель на животных 3. Замедленная чувствительность при отеке лап крыс

Повышалась чувствительность у крыс (8-12, мужские особи CFHB, вес - 160-180 г) путем инъекций в хвост так же, как в испытании 2. В отличие от испытания 2 вводилось на 7-й день 0,4 мг антитела Mycobacterium tuberculosis в 0,2 мл физиологического раствора поваренной соли, другие условия такие же, как и в испытании 2.

Критерием оценки вышеуказанных животных моделей служит объем лап по сравнению с контрольной группой. Замедление увеличения объема лап указывается в процентах.

В таблице 1 представлены результаты, в скобках указана доза предложенного согласно изобретению соединения.

4. Индуцированный адъювантом полиартрит

Исследования проводятся по методам Пирсона и Перпера (Pearson C.M. and F. D. Wood //Arth. Rheum. 1959, 2,44; Perper R.J. et al. //Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1971, 137, 506). Подопытными животными служат мужские особи крыс Уистара-Левиса (моллегаард, Дания) весом от 160 до 200 г. Полиартрит индуцируется инъекцией 0,1 мл адъюванта Фрейнда (соответствует примерно 6 мг суспензии Mycobacterium Butyricum Difco Labs. Детройт, в мл в парафиновом масле,

RU 2090553 C1

RU 2090553 C1

Мерк/Дармштадт) в левую заднюю лапу. Инъекция вызывает иммунопаталогические процессы, которые приводят к хроническим воспалением в течение от 10 до 14 дней. В частности, проявляются симптомы поли- и периартрита в других частях тела и также в правой задней лапе.

Испытуемые вещества вводят орально в виде КМЦ-суспензии. Объем инъекции составляет 1 мг/100 г веса крыс. Введение преложенных в изобретении соединений осуществляется в течение 12 следующих последовательно дней, начиная с инъекции адъюванта. Через 21 день после инъекции измеряется объем обеих задних лап. Контрольным вариантом служат КМЦ-суспензии.

Критерием оценки служит объем лап по сравнению с контрольной группой. Замедление увеличения объема лап указано в процентах. В таблице 2 представлены результаты, в скобках указана доза предложенных в изобретении соединений в мг/кг.

Время распада в живом организме (in vivo)

Испытуемые вещества вводят орально в виде КМЦ-суспензии. Объем составляет 1 мг/100 г веса крыс и 3 мг/100 г веса мышей. В качестве сравнительного вещества используют амид N-(4-трифторметилфенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты. Определение в сыворотке концентрации сравнительного вещества и испытуемых веществ осуществляют после орального введения веществ.

В таблице 3 представлены результаты.

Результаты сравнения

Опыту подвергли следующие соединения:

N-(3-метил-4-бромфенил)-2-циано-3-гидроксикротонамид в дальнейшем названное соединение C_1 (см. патент США N 4061767, колонка 8, таблица 3, пример 39.);

Соединения согласно изобретению:

N-(3-метил-4-фторфенил)-2-циано-3-гидроксикротонамид в дальнейшем названное соединением 4 (см. пример 3 заявки);

N-(3-метил-4-хлорфенил)-2-циано-3-гидроксикротонамид в дальнейшем названное соединением 3 (см. пример 4 заявки);

N-(3-метил-4-иодфенил)-2-циано-3-гидроксикротонамид в дальнейшем названное соединением 5 (см. пример 5 заявки);

N-(3-метил-4-трифторметилфенил)-2-циано-3-гидроксикротонамид в дальнейшем названное соединением 6 (см. пример 6 заявки).

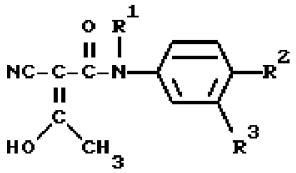
Фармакологическая проверка

Соединения подвергали тестированию описанным в заявке РФ N 92004357.04 методом на моделях животных 1, 2 и 3. В скобках указаны соответствующие тест-концентрации в мг/кг. В таблице 4 показаны результаты.

Таким образом, данные опыта четко показывают гораздо лучшую эффективность соединений согласно изобретению по отношению к соединению, известному из противопоставления.

Формула изобретения:

1. Амид N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты общей формулы I



где R^1 водород; R^2 низший алкил; R^3 галоген, такой, как хлор, фтор, йод, нитро, циано, трифторметил.

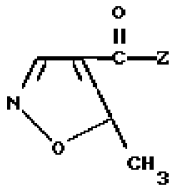
2. Амид N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты общей формулы I по п. 1, выбранный из группы: амид N (3-метил-4-нитрофенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты; амид N (3-метил-4-цианофенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты, амид N -(3-метил-4-фторфенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты, амид N-(3-метил-4-хлорфенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты; амид N -(3-метил-4-иодфенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты или амид N -(3-метил-4-трифторметилфенил)-2-циано-3-оксикротоновой кислоты.

3. Амид N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты общей формулы I по п. 1, обладающий противовоспалительной активностью,

4. Способ получения амида N-фенил-2-циано-3-оксикротоновой кислоты общей формулы I по п. 1, отличающийся тем, что проводят взаимодействие соединения формулы II



и соединения формулы III



где Z атом галогена, предпочтительно хлор или бром;

а) R^1, R^2 и R^3 имеют значения, указанные в п. I формулы,

и полученное соединение обрабатывают основанием.

5. Лекарственное средство, обладающее противовоспалительной активностью в отношении ревматических заболеваний, аутоиммунных заболеваний или реакций отторжения пересаживаемого органа реципиентом, включающее действующее вещество и добавки, отличающееся тем, что в качестве действующего вещества он содержит соединение по пп. 1 3 в эффективном количестве.

RU 2090553 C1

RU 2090553 C1

Таблица 1

Пример №	Животная модель 1	Животная модель 2	Животная модель 3
1	1 (50)	53 (100)	90 (50)
2	-20 (50)	41 (100)	88 (50)
3	-1 (50)	52 (100)	70 (50)
4	12 (50)	78 (100)	45 (50)
5	7 (50)	н.у.	н.у.
6	37 (50)	н.у.	н.у.

н.у. - не установлено

Пример 2

Пример №	Замедление увеличения объема лап	
	левая лапа инъекцирована	правая лапа не инъекцирована
1	65 (25)	87 (25)
2	2 (25)	31 (25)
3	14 (25)	0 (25)
4	15 (25)	0 (25)
5	26 (25)	34 (25)
6	74 (25)	87 (25)

Таблица 3

Испытуемое вещество Пример № 1 Время часы	Концентрация (мкг/мл) 2					
	1	3	6	24	48	72
4 мыши	67,7	59,3	45,4	0	0	0
крысы	2,4	1,4	0,2	0	0	0
6 мыши	64,5	85,0	76,7	0,44	0,1	0,1
крысы	11,6	22,6	25,4	0	0	0
сравнительное вещество						
мыши	114,4	126,7	125,9	113,2	62,6	36,7
крысы	20,3	42,8	43,4	5,8	1,3	0,2

Таблица 4

Соединение	Тест 1 (POR)	Тест (Д ТН-М)	Тест 3 (Д ТН-R)
3	-1 (50)	52 (100)	70 (50)
4	12 (50)	78 (100)	45 (50)
5	7 (50)	24 (30)	55 (50)
6	37 (50)	39 (30)	81 (10)
C_1	8 (50)	27 (100)	51 (50)

RU 2090553 C1

RU 2090553 C1