



(19) **RU**<sup>(11)</sup> **2 111 959**<sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 C 235/66, 235/70, 235/82,**  
**A 61 K 31/195**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93057732/04, 04.03.1992  
(30) Приоритет: 12.03.1991 IT M I 91A000658  
(46) Дата публикации: 27.05.1998  
(56) Ссылки: DE, патент 3141586, кл. C 07 C 103/76, 1982. US, патент 4649152, кл. A 61 K 31/40, 1987.  
(86) Заявка PCT: EP 92/00479 (04.03.92)

(71) Заявитель:  
Институт Джентили, С.п.А. (IT)  
(72) Изобретатель: Серджо Росини[IT],  
Маурицио Миан[IT]  
(73) Патентообладатель:  
Институт Джентили, С.п.А. (IT)

(54) N-//4,5-ДИОКСИ- И 4,5,8-ТРИГИДРОКСИ-9,10-ДИГИДРО-9,10-ДИОКСО-2-АНТРАЦЕНИЛ/КАРБОНИЛ/АМИНОКИСЛОТЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:  
Предложены N-((4,5-диокси- и 4,5,8-тригидрокси-9,10-дигидро-9,10-диоксо-2-антраценил)карбонил)аминокислоты формулы, приведенной в описании, где X означает H или OH, R означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, их энантиомеры и рацемические смеси, и их

фармацевтические соли, обладающие противовоспалительной активностью, а также способ их получения и фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием на активность эластазы лейкоцитов человека и образования свободных радикалов. 3 с. и 3 з.п.ф-лы. 1 табл.

RU 2 1 1 1 9 5 9 C 1

RU 2 1 1 1 9 5 9 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 111 959** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 C 235/66, 235/70,**  
**235/82, A 61 K 31/195**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93057732/04, 04.03.1992

(30) Priority: 12.03.1991 IT M I 91A000658

(46) Date of publication: 27.05.1998

(86) PCT application:  
EP 92/00479 (04.03.92)

(71) Applicant:  
Istituto Dzhentili, S.p.A. (IT)

(72) Inventor: Serdzhо Rosini[IT],  
Mauritsio Mian[IT]

(73) Proprietor:  
Istituto Dzhentili, S.p.A. (IT)

(54) **N-[(4,5-DIHYDROXY- AND 4,5,8-TRIHYDROXY-9,10-DIHYDRO-9,10-DI-  
-OXO-2-ANTHRACENYL)CARBONYL]-AMINO ACIDS, METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF**

(57) Abstract:

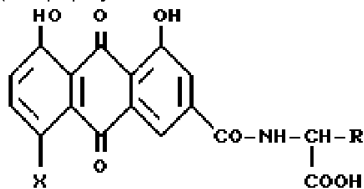
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:  
product: N-[(4,5-dihydroxy- and  
4,5,8-trihydroxy-9,10-dihydro-9,10-di-  
-oxo-2-anthracenyl)carbonyl] -amino acids of  
the formula given in description where X  
means H or OH; R means C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl or  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-thio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, their  
enantiomers and racemic mixtures and their

pharmaceutical salts exhibiting  
antiinflammatory activity. Invention relates  
to also a method their synthesis and  
pharmaceutical composition showing  
inhibitory effect on human leukocyte  
elastase activity and formation of free  
radicals. EFFECT: improved method of  
synthesis, enhanced effectiveness of  
composition. 6 cl, 1 tbl

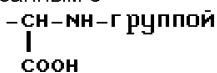
RU 2 1 1 1 9 5 9 C 1

RU 2 1 1 1 9 5 9 C 1

Изобретение относится к соединениям общей формулы



где  
X выбран среди H и OH  
R является остатком, который будучи связанным с



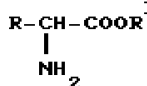
образует аминокислоту; их энантиомерам и рацемическим смесям; и к их фармацевтически приемлемым солям. Особенно предпочтительными являются соединения, у которых R является остатком, который будучи

связанным  $\begin{array}{c} \text{—CH—NH—} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$  группой, образует природную аминокислоту.

Соединения изобретения происходят из рейна /rhein/, который обладает некоторыми терапевтическими свойствами; особенно известной является антиартрозная активность диацетрейна, который является диацетильным производным рейна.

Производные рейна с природными аминокислотами, которые являются объектом настоящего изобретения, обладают интересными фармакологическими активностями, которые делают их полезными для лечения суставных патологий. Действительно, предварительные фармакологические исследования показали значительное ингибирующее действие на активность эластазы человеческих лейкоцитов, а также ингибирующую активность на образование свободных радикалов.

Соединения изобретения получают в соответствии с традиционными способами. Конденсацию диацетилрейна с соединением формулы



$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкилом, проводят в безводных растворителях, таких как метиленхлорид, в присутствии связывающих кислоту агентов, например триэтиламина. 4,5-гидроксильные группы и необязательно 8-гидроксильную группу в ароматическом кольце, и карбоксильную группу в аминокислотной части сохраняют с помощью гидролиза соответствующих сложных эфиров. Вариант изобретения заключается в использовании диацетилрейна-хлорида.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение.

Пример.  
2-((4,5-Диокси-9,10-дигидро-9,10-диоксо-2-антраценил)карбонил)амино-4-метилпентановая кислота.

Прибавляют 3,1 г (8 ммоль) хлорангидрида, 4,5-диокси-9,10-дигидро-9,10-диоксо-2-антраценкарбоновой кислоты при перемешивании к

70 мл раствора в дихлорметане, содержащего 1,8 г (10 ммоль) метил-2-амино-4-метилпентаноата гидрохлорида, 50 мг n-N-диметиламинопиридина и 2,4 мл (16 ммоль) триэтиламина. Смесь кипятят с обратным холодильником 5 минут, затем оставляют на ночь при перемешивании при комнатной температуре.

Реакцию контролируют с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах с силикагелем, используя в качестве элюента дихлорметан-диэтиловый эфир в соотношении 10:1.

По окончании реакции реакционную смесь промывают водой, отделяют органическую фазу и выпаривают растворитель при пониженном давлении, растворяют остаток в 50 мл воды, получают фиолетовый раствор. Через 30 минут раствор подкисляют 80%-ной соляной кислотой и фильтруют.

Остаток кристаллизуют из смеси ацетон-диэтиловый эфир, получают примерно 1,4 г продукта с т.пл. 204 - 206°C.

Элементный анализ для  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_7$

Вычислено, %: C 63,47; H 4,81; N 3,52

Найдено, %: C 63,40; H 4,77; N 3,56.

ИК-спектр соответствует

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр соответствует.

Аналогично получают следующие соединения.

Пример 2.  $\text{R}=\text{CH}_3/\text{CH}_2$ ; формула  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ ; Т.пл. 210°C.

Пример 3.  $\text{R}=\text{CH}_3\text{S}/\text{CH}_2$ ; формула  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$ .

Элементный анализ и ИК- и  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектры находятся в соответствии с формулами и структурами.

Соединения изобретения благодаря их вышеупомянутым фармакологическим свойствам могут быть использованы в качестве активных ингредиентов в фармацевтических формах, приготовленных в соответствии с известными методиками.

Примерами фармацевтических форм являются таблетки, капсулы, порошки, сиропы, формы для инъекций, суппозитории.

Единичные дозы находятся в интервале от 5 до 500 мг активного ингредиента на дозу. Позология будет зависеть от серьезности заболевания, подлежащего лечению, и состояния пациента.

Для сравнительной оценки соединений по настоящему изобретению с реином были проведены испытания в отношении ингибирования эластазы лейкоцитов человека, а также в отношении ингибирования образования аниона с супероксидным радикалом.

Известно, что эластаза лейкоцитов человека имеет непосредственное отношение к возникновению и дальнейшему развитию остеоартрита.

Были проведены испытания производного рейна с лейцином (Re(Leu)), валином (Ra/Val)) и метионином (Re(Met)). Re(Leu) является соединением по примеру 1.

Полученные результаты представлены в таблице.

Соединения, представленные в формуле изобретения, отличаются гораздо более высокой эффективностью по сравнению с любым из соединений рейна. Эти свойства были непредсказуемы, исходя из химической

структуры соединений по настоящему изобретению. Действительно, если амидная связь будет разорвана до того, как соединения по настоящему изобретению проявят свою фармакологическую активность, результат будет таким же, как и у реина.

Таким образом, приведенные здесь результаты относятся, вероятно, к совершенно другому механизму воздействия, который в настоящее время еще не известен.

Примеры композиций.

Пример 1. Твердые желатиновые капсулы (размера 1).

Состав, мг:

Соединение формулы I (пример 1) - 50

Лактоза - 240

Стеарат магния - 10

Соединения формулы I - активный ингредиент, остальное - носители; лактоза - разбавитель, стеарат магния - смазывающий агент. Ингредиенты смешивают и заполняют полученной смесью капсулы, используя устройство для заполнения.

Пример 2. Твердые желатиновые капсулы (размер 1).

Состав, мг:

Соединение формулы I (пример 2) - 100

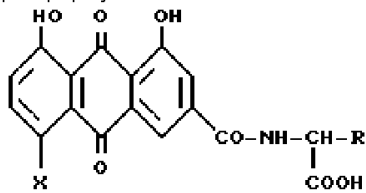
Лактоза - 190

Стеарат магния - 10

Композицию получают по методике, аналогичной методике примера 1.

**Формула изобретения:**

1. N-// 4,5-Диокси- и 4,5,8-тригидрокси-9,10-дигидро-9,10-диоксо-2-антраценил/карбонил/аминокислоты общей формулы I



где X выбран из H и OH;  
R - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>-алкил или - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>-алкилтио- C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>-алкил,

их энантиомеры и рацемические смеси и их фармацевтические приемлемые соли.

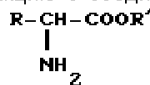
2. Соединения по п. 1, в которых R является остатком, который будучи связанным с -CH-COOH- группой, образует



природную аминокислоту.

3. Соединения по п. 1, в котором R является изобутилом, изопропилом, метилтиоэтилом и в котором атом углерода, замещенный -NH-, -COOH-, -R-группой, имеет абсолютную конфигурацию /R/.

4. Способ получения /N-// 4,5-диокси- и 4,5,8-тригидрокси-9,10-дигидро-9,10-диоксо-2-антраценил/карбонил/аминокислот по пп.1 - 3, отличающийся тем, что хлорангидрид 4,5-дикарбометокси-9,10-дигидро-9,10-диоксо-2-антраценкарбоновой кислоты вводят в реакцию с соединением формулы



R' - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-алкил,

а сложноэфирные группы затем гидролизуют.

5. Соединения по пп.1 - 3, обладающие активностью ингибирования эластазы лейкоцитов человека и образования свободных радикалов.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием на активность эластазы лейкоцитов человека и образования свободных радикалов, включающая активное вещество и вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит соединение по п.1 в эффективном количестве.

40

45

50

55

60

Ингибирование эластазы лейкоцитов человека /HLE/  
и супероксидного аниона /S.O./ в процентном выражении

Соединение	Концентрация /мкм/	HLE /% ингибирования/	S.O. /% ингибирования/
Реин	10	3,2	1,2
	50	10,2	2,3
	100	15,5	4,5
Re /Leu/	10	7,0	4,1
	50	21,6	0,2
	100	35,2	7,8
Re /Val/	10	6,7	4,4
	50	20,9	9,6
	100	32,4	5,2
Re /Met/	10	12,3	данные отсутствуют
	50	17,3	данные отсутствуют
	100	34,2	данные отсутствуют

RU 2111959 C1

RU 2111959 C1