



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

09 **SU** 1632371 **A3**

(51)5 С 07 С 405/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГИИТ СССР

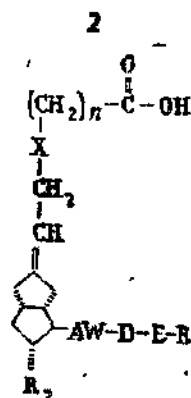
# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4203626/04  
(86) РСТ/ДЕ 87/00106 (09.03.87)  
(22) 05.11.87  
(31) Р 3608088.8  
(32) 07.03.86  
(33) DE  
(46) 28.02.91. Бюл. № 3  
(71) Шеринг АГ (DE)  
(72) Вернер Скубанла, Хельмут Форбриг-  
ген, Хельмут Даль, Клаус-Штеффен  
Штюребехер и Карл-Хайнц Тираух (DE)  
(53) 547.71.514.07(088.8)  
(56) ЕР № 0098793, кл. С 07 С 405/00,  
1983.

Патент ФРГ № 2128674,  
кл. С 07 С 405/00, 1971.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ  $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИ-  
НОВОГО КЛАТРАТА - АНАЛОГА КАРБАЦИК-  
ЛИНА

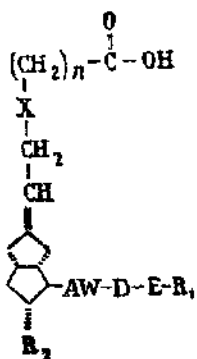
(57) Изобретение касается аналогов  
карбациклина, в частности получения  
 $\beta$ -циклодекстринового клатрата, кото-  
рый может быть использован в медицине.  
Цель - создание нового аналога карба-  
циклина, обладающего преимуществами  
при оральном введении. Синтез ведут  
реакцией Na-соли аналога карбациклина  
общей ф-лы



где  $R_1$  -  $C_1$ - $C_2$ -алкил;  $R_2$  - OH; A -  
транс -CH=CH- или C=C-группа; W - сво-  
бодная оксиметиленовая группа; D -  
разветвленная  $C_2$ -алкиленовая группа;  
E = -C=C-группа; X -  $CH_2$  или O; n = 1  
или 3 (эту соль получают омылением  
соответствующего сложного алкилового  
эфира аналога карбациклина с помощью  
NaOH) с водным раствором  $\beta$ -циклодек-  
стрина при мольном соотношении 1:  
:(2-3), в среде фармакологически  
безопасного спирта при 25-60°C с по-  
лучением целевого продукта с карбо-  
кисильной группой (за счет обработки  
HCl), содержащего биологически актив-  
ное вещество в воспроизводимом сос-  
таве (до 14,3%).

09 **SU** 1632371 **A3**

Изобретение относится к способам получения  $\beta$ -циклодекстринового клатрата аналога карбациклина общей формулы (I)



где  $\text{R}_1$  -  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкил;

$\text{R}_2$  - гидроксигруппа;

A - транс- $\text{CH}=\text{CH}$ - или  $-\text{C}=\text{C}-$  группа;

W - свободная оксиметиленовая группа;

D - разветвленная  $\text{C}_2$ -алкиленовая группа;

E - группа  $-\text{C}=\text{C}-$ ;

X -  $\text{CH}_2$ -группа или кислород;

n = 1, 3 обладающего ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения - получение нового аналога карбациклина, обладающего преимуществами при оральном введении.

**Пример 1.** 560 мг  $\beta$ -циклодекстрина растворяют в 4 мл воды при  $80^\circ\text{C}$ , охлаждают до  $60^\circ\text{C}$  и этот раствор прикапывают к нагретому до  $60^\circ\text{C}$  раствору 18 мг (5E)-(16R, S)-16-метил-18, 18, 19, 19-тетрагидро-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub> в 0,3 мл этанола. Перемешивают 4 ч при  $60^\circ\text{C}$ , 1 ч при  $45^\circ\text{C}$  и 16 ч при  $25^\circ\text{C}$ . Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывают, промывают 20 мл смеси воды с этанолом (1:1) и сушат в течение 8 ч при 0,1 Торр и  $25^\circ\text{C}$  над пентоксидом фосфора. Получают 340 мг свободно текущих кристаллов  $\beta$ -циклодекстринового клатрата указанного карбациклинового аналога.

Содержание карбациклинового аналога в клатрате определяется с помощью жидкостной хроматографии высокого давления и составляет 4,23%.

**Пример 2.** 1 г (5E)-(16 S)-13, 14-дидегидро-16, 20-диметил-3-окса-18, 18, 19, 19-тетрагидро-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub> вместе с 30,3 г  $\beta$ -циклодекстрина в 214 мл воды перемешивают в течение 48 ч при  $25^\circ\text{C}$ .

Твердое вещество отсасывают и промывают 15 мл смеси воды с этанолом (1:1) и сушат 24 ч при 0, Торр и  $25^\circ\text{C}$  над пентоксидом фосфора. Получают 22,45 г свободно текущих кристаллов  $\beta$ -циклодекстринового клатрата указанного аналога карбациклина.

Содержание аналога карбациклина в клатрате определяется путем титрования и составляет 3,5%.

**Пример 3.** 41,75 г  $\beta$ -циклодекстрина растворяют в 298 мл воды при  $80^\circ\text{C}$  и прикапывают раствор 1,5 г (5E)-(16S)-13, 14-дидегидро-1а, 16-дигидро-16, 20-диметил-3-окса-18, 18, 19, 19-тетрагидро-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub> в 24 мл этанола в течение 15 мин. Перемешивают 4 ч при  $60^\circ\text{C}$ , затем оставляют охлаждаться в течение ночи при перемешивании. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывают и промывают 50 мл смеси воды с этанолом (1:1) и сушат 24 ч при 0,1 Торр и  $25^\circ\text{C}$  над пентоксидом фосфора. Получают 38 г свободно текущих кристаллов  $\beta$ -циклодекстринового клатрата указанного аналога карбациклина. Содержание аналога карбациклина в клатрате определяется путем титрования и составляет 3,3%.

**Пример 4.** 0,5 г (5E)-(16 S)-13, 14-дидегидро-16, 20-диметил-18, 18, 19, 19-тетрагидро-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub> вместо с 15 г  $\beta$ -циклодекстрина в 100 мл воды перемешивают в течение 50 ч при  $25^\circ\text{C}$ . Твердое вещество отсасывают и промывают примерно 10 мл смеси воды с этанолом (1:1) и сушат в течение 24 ч при 0,1 Торр и  $15^\circ\text{C}$  над пентоксидом фосфора. Получают 11 г свободно текущих кристаллов  $\beta$ -циклодекстринового клатрата указанного аналога карбациклина.

Содержание аналога карбациклина в клатрате определяется путем титрования и составляет 3,6%.

**Пример 5.** 57,75 г  $\beta$ -циклодекстрина при  $45^\circ\text{C}$  растворяют в 1,53 л воды, в течение 30 мин при перемешивании прикапывают к этому раствору раствор 7,633 г (5E)-(16RS)-16-метил-18, 18, 19, 19-тетрагидро-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub> в 45 мл этанола и дополнительно промывают 5 мл этанола. Охлаждают в течение 1 ч до  $25^\circ\text{C}$ , перемешивают 2 ч при этой температуре и 3 ч на ледяной бане. Кристаллизат

отсасывают и промывают охлажденной льдом водой, эцетоном и снова водой.

Сушат в вакууме до тех пор, пока не начнет кристаллизат при температуре окружающей среды и влажности воздуха окружающей среды снова поглощать воду из воздуха и можно будет установить вес постоянным. Получают 56,01 г (93,9%) свободнотекущего кристаллизата, который содержит 6% воды и имеет определенное титрованием содержание биологически активного вещества 12,87.

Сушат в вакууме над пентроксидом фосфора и получают 52,7 г свободнотекущего, гигроскопичного кристаллизата, который имеет определенное путем титрования содержание биологически активного вещества 13,6%.

Пример 6. 3,877 г (5E)-(16S)-13,14-дидегидро-16,20-диметил-3-окса-18,18,19,19-тетрадегидро-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub>-трет-бутилового сложного эфира омыляют 11,7 мл 1н. раствора гидроксида натрия, экстрагируют примеси с помощью диэтилового эфира и разбавляют водой до количества раствора 660 мл. Добавляют 24,52 г β-циклодекстрина и нагревают при перемешивании при 26°C вплоть до растворения. В течение 30 мин к этому раствору добавляют 11,7 мл 1 н. соляной кислоты и перемешивают 90 мин, нагревают до 55°C, охлаждают в течение 1 ч до 25°C и перемешивают в течение 1 ч при этой температуре и 2,5 ч на ледяной бане. Отсасывают кристаллизат, промывают ледяной водой и высушивают аналогично примеру 4.

Получают 22,53 г (89,2%) свободнотекущего кристаллизата, который содержит 7,2% воды и имеет определенное путем титрования содержание биологически активного вещества 13,36%. Получают 21,0 г свободнотекущего, гигроскопичного кристаллизата, который имеет определенное путем титрования содержание биологически активного вещества 14,3%.

Пример 7. 14,30 г β-циклодекстрина при 50°C растворяют в 205 мл воды, в течение 30 мин при перемешивании к этому раствору прикапывают раствор 1,456 (5E)-(16S)-13,14-дидегидро-1а,16-дигидро-16,20-диметил-18,18,19,19-тетрадегидро-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub> в 6 мл этанола и дополнительно промывают 1,2 мл

этанола. Охлаждают в течение 1 ч до 23°C, перемешивают 2 ч при этой температуре и 18 ч на ледяной бане. Отсасывают кристаллизат, промывают охлажденной льдом водой и сушат согласно примеру 4.

Получают 14,155 г (95,8%) свободнотекущего кристаллизата, который содержит 7,6% воды и имеет определенное титрованием содержание биологически активного вещества 9,9%. Получают 13,1 г свободнотекущего, гигроскопичного кристаллизата, который имеет определенное титрованием содержание биологически активного вещества 10,7%.

Пример 8. (5E)-(16S)-13,14,18,18,19,19-Гексадегидро-16,20-диметил-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub>-β-циклодекстриновый клатрат аналогично примеру 1 из (5E)-(16S)-13,14,18,18,19,19-гексадегидро-16,20-диметил-6а-карбапростагландин-1<sub>2</sub> и β-циклодекстринового клатрата.

Путем выбора пригодных количеств воды и циклодекстрина можно получать клатраты стехиометрического состава с воспроизводимым содержанием биологически активного вещества. Полученные соответственно этому изобретению клатраты являются ценными фармакологическими средствами. Клатраты могут найти применение в безводной, гигроскопичной форме или в содержащей воду, мало гигроскопичной форме.

Новые клатраты карбациклинов согласно формуле 1 имеются в стехиометрическом соотношении карбациклин: β-циклодекстрин-1:2(3).

Доза соединения составляет 1-1500 мкг/кг/день, если она вводится людям. Разовая доза для фармацевтически приемлемого носителя составляет 0,01-100 мг. Клатраты этого изобретения действуют как снижающие кровяное давление в бронхорасширяющее. Далее они пригодны для подавления агрегации тромбоцитов. Они воздействуют цитозащитно на желудок, сердце, печень, почки и на поджелудочную железу. Поэтому новые циклодекстриновые клатраты формулы 1 представляют собой ценные фармацевтические биологически активные вещества. Сверх того при подобном спектре действия, при сравнении с соответствующими простагландинами, обладают более высокой специфичностью и преж-

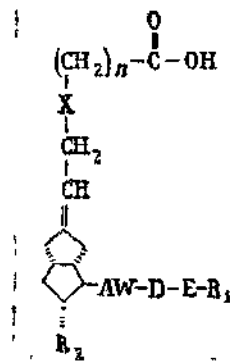
де всего значительно более продолжительной активностью. По сравнению с  $PGI_2$  они отличаются высокой стабильностью. Высокая тканевая специфичность новых простагландинов проявляется при исследовании органов гладкой мускулатуры, например, на подвздошной кишке морских свинок или на изолированной трахее кролика, где можно наблюдать существенно меньшую стимуляцию, чем в случае применения природных простагландинов E-, A- или F-типа.

Новые карбацклиновые клатраты обладают типичными для простагландинов свойствами, как, например снижение периферического артериального и коронарного сосудистого сопротивления, ингибирование агрегации тромбоцитов и растворение белых тромбов, миокардиальная цитозащита и вместе с этим снижение систематического кровяного давления без одновременного снижения систолического объема крови и снижения коронарного кровотока, лечение инсульта, профилактика и терапия коронарных болезней сердца, коронарных тромбозов, инфаркта сердца, периферических артериальных заболеваний, артериосклероза и тромбоза, профилактика и терапия ишемических приступов центральной нервной системы. Терапия шока, ингибирование сжатия бронхов, ингибирование секреции кислоты желудочного сока, цитозащита слизистой оболочки желудка и кишечника, цитозащита в печени, почках, сердце и в поджелудочной железе, также при трансплантациях органов, антиаллергические свойства, снижение пульмонального сосудистого сопротивления и пульмонального давления крови, способствование кровотоку в почках, применение вместо гепарина или в качестве вспомогательного средства при диализе гемофильтрации, консервирование плазмы крови, особенно тромбоцитов, ингибирование родовых схваток, лечение токсикозов при беременности, повышение церебрального крово-

тока и т.д. Кроме того, новые карбацклиновые клатраты обладают антипролиферативными и антидиарейными свойствами. При всем том их можно применять orally, их степень токсичности незначительна.

#### Формула изобретения

Способ получения  $\beta$ -циклодекстринового клатрата - аналога карбацклина общей формулы I



где  $R_1$  -  $C_1$ - $C_2$ -алкил;  
 $R_2$  - гидроксигруппа;  
 A - транс- $CH=CH$ - или  $-C=C$ -группа;  
 W - свободная оксиметиленовая группа;  
 D - разветвленная  $C_2$ -алкиленовая группа;  
 E - группа  $-C=C-$ ;  
 X -  $CH_2$ -группа или кислород;  
 $n = 1, 3$ ,

отличающийся тем, что натриевую соль аналога карбацклина общей формулы I, где  $R_1$ ,  $R_2$ , A, W, D, E, X и n имеют указанные значения, полученную омылением сложного алкилового эфира - аналога карбацклина общей формулы I с помощью едкого натра вводят во взаимодействие с водным раствором  $\beta$ -циклодекстрина при молярном соотношении исходный аналог карбацклина общей формулы I:  $\beta$ -циклодекстрин = 1:(2-3) в среде фармакологически безопасного спирта при 25-60°C.

Составитель И.Федосеева

Редактор Ю.Сергеев

Техред Л.Олейник

Корректор О.Ишле

Заказ 558

Тираж 249

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101