



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 394 814** (13) **C1**

(51) МПК
C07C 405/00 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2009119537/04, 22.05.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.05.2009

(45) Опубликовано: 20.07.2010 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: DATABASE CAS on STN: соединение с RN 213912-49-3, дата введения в STN: 08.11.1998. Sapozhnikova, T.A. et al. «Choleretic activity of 2-demethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-11-deoxymisoprostol on the model of CCl₄-induced hepatitis» Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 145 (2), 223-224 2008. реферат №149: 215514 Gabdrakhmanova, (см. прод.)

Адрес для переписки:
450054, г.Уфа-54, пр. Октября, 71,
Учреждение Российской академии наук
Институт органической химии Уфимского
научного центра РАН, зам.директора
Р.Л.Сафиуллин

(72) Автор(ы):

Иванова Надежда Александровна (RU),
Сапожникова Татьяна Алексеевна (RU),
Габдрахманова Светлана Фаритовна (RU),
Басченко Наталья Жановна (RU),
Зарудий Феликс Срульевич (RU),
Кислицина Ксения Сергеевна (RU),
Мифтахов Мансур Сагарьярович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

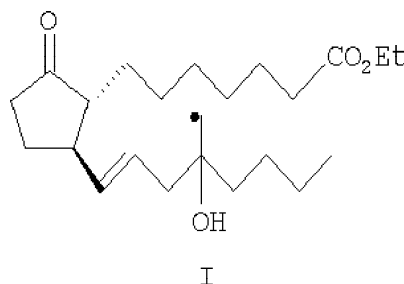
Учреждение Российской академии наук
Институт органической химии Уфимского
научного центра РАН (RU)

(54) СРЕДСТВО, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ СОБОЙ ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР (±)-11,15-ДИДЕЗОКСИ-16-МЕТИЛ-16-ГИДРОКСИПРОСТАГЛАНДИНА E₁, ПРОЯВЛЯЮЩЕЕ УТЕРОТОНИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к средству, представляющему собой этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E₁ формулы (I), проявляющему утеротоническую активность. Это соединение относится к ряду 11-дезоксипростагландинов и близко по химическому строению с мизопростолом. Будучи химически более стабильным и в 2 раза менее токсичным, оно превосходит мизопростол по утеротонической активности, что, наряду с синтетической доступностью и

отсутствием побочных эффектов, делает его исключительно перспективным для внедрения в практику с целью замены мизопростолом в гинекологических бинарных препаратах. 2 табл.



(56) (продолжение):

S.F. et al. «Effect of 11-deoxymisoprostol ethyl ether sodium salt on thrombocyte aggregation and prothrombin time.» Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya, 71(2), 40-42, 2008. реферат №147: 496539

Sapozhnikova, T.A. et al. «Hepatoprotective effect of 2-demethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-11-deoxymisoprostol» *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 70 (4), 30-31, 2007. реферат №129: 275722 Ivanova, N.A. et al. «Prostanoids. LXIX. synthesis of the ethyl ester of (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1» *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 32 (6), 39-40, 1998. база данных www.reference.md, найдено в Интернете [Online] адрес в Интернете <http://www.reference.md/files/C475/mC475855.html>, последнее обновление 04.07.2007.

R U 2 3 9 4 8 1 4 C 1

R U 2 3 9 4 8 1 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07C 405/00 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009119537/04, 22.05.2009**

(24) Effective date for property rights:
22.05.2009

(45) Date of publication: **20.07.2010 Bull. 20**

Mail address:

**450054, g.Ufa-54, pr. Oktjabrja, 71, Uchrezhdenie
Rossijskoj akademii nauk Institut organicheskoy
khimii Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN,
zam.direktora R.L.Safiullinu**

(72) Inventor(s):

**Ivanova Nadezhda Aleksandrovna (RU),
Sapozhnikova Tat'jana Alekseevna (RU),
Gabdrakhmanova Svetlana Faritovna (RU),
Baschenko Natal'ja Zhanovna (RU),
Zarudij Feliks Srul'evich (RU),
Kislitsina Ksenija Sergeevna (RU),
Miftakhov Mansur Sagar'jarovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

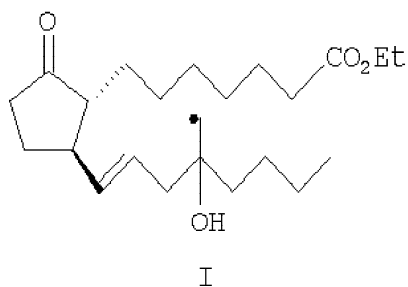
**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut
organicheskoy khimii Ufimskogo nauchnogo
tsentra RAN (RU)**

(54) ETHYL ETHER (±)-11,15-DIDEOXY-16-METHYL-16-HYDROXYPROSTAGLANDIN E₁ AGENT WHICH EXHIBITS UTEROTONIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to chemical and pharmaceutical industry and specifically to an agent which is ethyl ether (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E₁ of formula

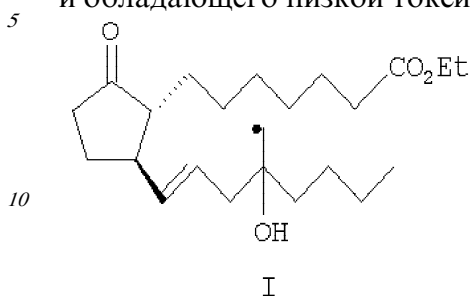


which exhibits uterotonic activity. This compound relates to the family of 11-deoxyprostaglandines and has a chemical structure similar to misoprostol.

EFFECT: agent, which is more chemically stable and is twice less toxic, surpasses misoprostol on uterotonic activity which, along with synthetic availability and absence of side effects, makes it exceptionally promising in practical use for replacing misoprostol in gynaecological binary preparations.

2 tbl, 3 ex

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается средства, представляющего собой этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E₁ формулы (I), проявляющего утеротоническую активность и обладающего низкой токсичностью.



15 Ранее были описаны синтез [1], противовоспалительная и ряд других видов активности соединения (I) [2-4].

В настоящее время в акушерско-гинекологической практике чрезвычайно актуальна проблема родовозбуждения и прерывания беременности в I и II триместрах при осложненном течении беременности или экстрагенитальных заболеваниях. Существуют 2 способа решения этой проблемы: инструментальный и
20 медикаментозный. Первый подход, особенно в случае раннего прерывания беременности, чрезвычайно опасен возможными далеко идущими последствиями (бездетность). Большое значение имеет выбор наиболее рациональных медикаментозных методов для досрочного прерывания беременности по медицинским
25 показаниям и, в интересах плода, для ускоренного созревания шейки матки, родовозбуждения и родостимуляции.

Одними из наиболее перспективных лекарственных веществ в этом направлении являются простагландины (ПГ). Они способны стимулировать сокращения миометрия и могут приводить к созреванию и раскрытию шейки матки, а применение
30 простагландинов во время терапевтического аборта или в III триместре беременности может индуцировать маточную активность. Простагландины также могут способствовать высвобождению окситоцина из гипофиза матери и создавать низкий порог возбудимости по отношению к окситоцину [5].

35 Как известно, для раннего прерывания беременности и родовспоможения у женщин применяют ПГ E-типа: простагландин E₁ [6], сульфамидное производное простагландина E₂ - сульпростон, 9-метиленовый изостер PGE₂ - метенопрост [7], а в последние годы стали широко использовать мизопростол [5, 8].

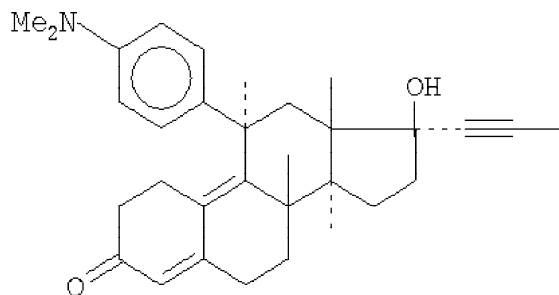
40 Однако данные простагландины характеризуются рядом недостатков, а именно: невысокой химической и метаболитической стабильностью, относительно высокой токсичностью, наличием отрицательных побочных гипотензивного и диарогенного действий и дорогостоящей препаратов на их основе. Следует отметить, что, хотя производство простагландинов достаточно сложный и многостадийный процесс, тем
45 не менее, оно экономически выгодное, поскольку простагландины эффективны в крайне низких дозах.

Важным мировым достижением последних лет в области гинекологии явилось создание комбинированных препаратов (антигестагенный стероид + простагландин) для раннего прерывания беременности и родовспоможения. В качестве стероидной
50 компоненты используется высоко модифицированный стероид Мифепристон (Мифегин, RU 486), простагландиновой компонентой служит аналог простагландина E₁ - Мизопростол (II) [8].

Сочетание стероида (600 мг) с малой дозой (0.2 мг) Мизопростола не только

повышает абортивную эффективность (с 84% до 96%), но и уменьшает побочные эффекты (диарея, рвота).

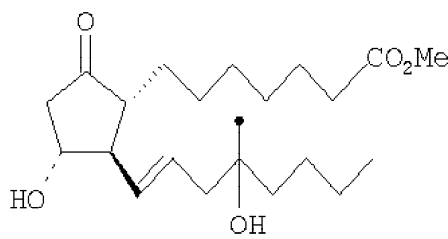
5



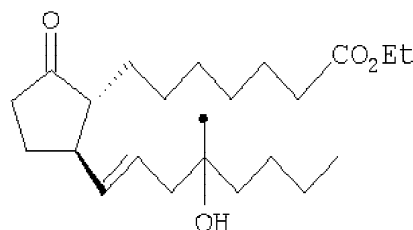
10

Мифепристон
(RU 486, Мифегин)

15



Мизопростол



11-Дезоксимизопростол

20

Ближайшим аналогом по свойствам к заявляемому объекту - этиловому эфиру (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E_1 (11-дезоксимизопростолу) - является синтетический аналог ПГЕ₁ - мизопростол, обладающий утеротонической активностью [8].

25

Однако, несмотря на эффективность, мизопростол имеет ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме этого мизопростол относительно химически неустойчив в результате наличия в циклической части мизопростола β -гидроксикетонной группировки, способной к легкой дегидратации с образованием соединений циклопентенонового типа, склонных к последующим реакциям изомеризации и уплотнения. К тому же мизопростол отличается заметной токсичностью и высокой рыночной стоимостью.

30

Ввиду указанных выше недостатков применяемых ныне в гинекологии и акушерстве ПГ, в том числе и мизопростола, остается актуальным поиск новых аналогов ПГ с утеротоническим действием, лишенных этих недостатков.

35

Задача, на решение которой направлено заявленное техническое решение, заключается в поиске среди производных простагландинов доступных соединений, отличающихся высокой утеротонической активностью и клинической приемлемостью (менее токсичных и лишенных нежелательных побочных эффектов).

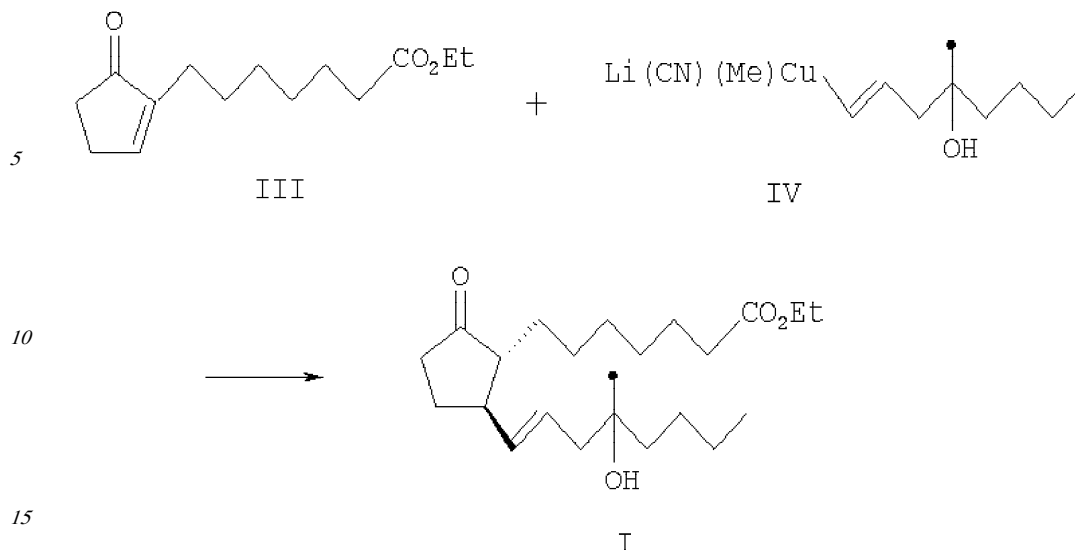
40

Поставленная задача решается средством, представляющим собой этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E_1 (I), проявляющим утеротоническую активность.

45

Соединение (I) получали согласно схеме [1] путем обработки при температуре -60°C легкодоступного циклопентенона (III) приготовленным *in situ* купратным реагентом (IV) (мольное соотношение 1:1,5) в тетрагидрофуране. После кислотного гидролиза реакционной массы и хро-

50



матографической очистки на колонке с SiO₂ выделяли соединение (I) с выходом 76%.

При изучении биологической активности соединения (I) в качестве референс-препарата использовали синтетический ПГ - Мизопростол. Острую токсичность соединения (I) определяли на белых беспородных мышах массой 18-20 г при однократном внутрибрюшинном способе введения. Установлено, что соединение (I) является малотоксичным веществом (LD₅₀ 75 мг/кг), в 2 раза менее токсичным, чем мизопростол, LD₅₀ которого составляет 35 мг/кг.

Утеротоническую активность соединения (I) изучали на беспородных крысах по методу Магнуса [9]. Проведенные *in vivo* испытания на беременных самках крыс показали, что соединение (I) обладает высокой утеротонической активностью и превосходит таковую мизопростола. Результаты исследований приведены в таблице 1.

30

Таблица 1

Влияние 11-дезоксимизопростола и мизопростола на сократительную активность матки крыс

Соединение	Разведение, г/мл	Количество животных	Амплитуда маточных сокращений, %	Тонус матки, %
11-дезоксимизопростол	2×10 ⁻⁶	15	98,2±2,9	15,9±1,3
			P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	
мизопростол	2×10 ⁻⁶	15	74,3±5,9 P ₁ <0,02	14,3±1,4

35

40

P₁ - достоверно по отношению к спонтанным сокращениям
P₂ - достоверно по отношению к мизопростолу

45

Изучение влияния 11-дезоксимизопростола на моторику желудочно-кишечного тракта голодных крыс показало, что соединение (I) не повышает эвакуаторную способность тонкой кишки (таблица 2), т.е. не проявляет побочного диарогенного действия, характерного для мизопростола [10].

50

Таблица 2

Влияние 11-дезоксимизопростола и мизопростола на эвакуаторную способность тонкой кишки крыс (n=15)

Соединение	Доза, мг/кг	Длина тонкой кишки, см	Расстояние, пройденное меткой, см	Эвакуаторная способность, %
11-дезоксимизопростол	0.04	93.8±2.89	18,4±3.68	19.5±3,3 P ₁₋₃ <0,05
мизопростол	0.04	91.4±2.73	19.0±3,99	25.8±3,34 P ₁ >0,05

контроль	-	91.2±3.36	24.8±2.63	27.48±1.11
----------	---	-----------	-----------	------------

Таким образом, предложено средство, представляющее собой этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E₁ (11-дезоксимизопростол) (I), относящийся к ряду 11-дезоксипростагландинов, и близкое по химическому строению с мизопростолом, но более стабильное, и при меньшей в 2 раза токсичности, превосходящее его по утеротонической активности. Кроме того, синтетическая доступность в сочетании с вышесказанным делает его исключительно перспективным для внедрения в практику с целью замены мизопростола в гинекологических бинарных препаратах.

Сущность изобретения поясняется следующими примерами.

Пример 1. Определение острой токсичности.

Острую токсичность 11-дезоксимизопростола изучали на белых беспородных мышцах массой 18-20 г при однократном внутрибрюшинном способе введения. Соединение (I) и мизопростол растворяли в растительном масле. Наблюдение за животными проводилось в течение 10 дней. Клиническая картина отравления животных при введении изучаемых соединений проявлялась в виде бокового положения тела, замедления дыхания и развития судорог.

Параметры острой токсичности вычислялись по методу Литчфильда и Уилкоксона [11]. ЛД₅₀ 11-Дезоксимизопростола равна 75 мг/кг, ЛД₅₀ мизопростола - 35 мг/кг. По классификации ГОСТ 12.1.007.76, 11-дезоксимизопростол относится к классу низкотоксичных веществ, а мизопростол относится к классу среднетоксичных соединений.

Пример 2. Изучение утеротонической активности соединения (I).

Утеротоническую активность соединения (I) изучали на беспородных крысах по методу Магнуса [9]. С этой целью изолированный отрезок матки помещали в аэрируемый воздухом раствор Рингер-Локка (состав раствора: NaCl - 9 г/л; KCl - 200 мг/л; NaHCO₃ - 200 мг/л; CaCl₂ - 200 мг/л; глюкоза - 1 г/л) с температурой 37°C и присоединяли к самописцу. Влияние соединения (I) на сокращение матки исследовали в разведении 2×10^{-6} г/мл. Об утеротонической активности судили по проценту увеличения амплитуды сокращения по отношению к исходной (инотропный эффект) и по проценту изменения тонуса матки (тонотропный эффект). Утеротоническую активность сравнивали с таковой Мизопростола в том же разведении.

В разведении 2×10^{-6} г/мл соединение (I) увеличивало амплитуду маточных сокращений на 98,2% ($P_1 < 0,01$), в то время как мизопростол - на 74,3% ($P_1 < 0,02$) по отношению к спонтанным сокращениям. При этом 11-дезоксимизопростол и мизопростол незначительно изменяли тонус матки (таблица 1).

Таким образом, 11-дезоксимизопростол обладает более выраженными утеротоническими свойствами ($P_2 < 0,01$) по сравнению с мизопростолом.

Пример 3. Изучение влияния 11-дезоксимизопростола на моторику желудочно-кишечного тракта.

С целью изучения побочного диарогенного влияния соединения (I) исследовано действие на моторику (эвакуаторную способность тонкой кишки) желудочно-кишечного тракта на голодных крысах [10]. Соединение (I) и мизопростол вводили за 5 мин до введения угольной метки (1 мл 5%-ной угольной взеси в крахмале). О диарогенной активности судили по расстоянию, пройденному угольной меткой за 30 минут от пилорической части желудка по кишечнику. Эвакуаторную способность тонкого кишечника выражали в процентах, как отношение расстояния, пройденного

основной частью метки, к длине всей кишки.

Введение крысам 11-дезоксимизопростола замедляло перистальтику кишечника. Через 30 минут расстояние, пройденное основной частью метки, у опытных животных обеих групп было меньше, чем у контроля. 11-Дезоксимизопростол достоверно понижал эвакуаторную способность тонкого кишечника по сравнению с контрольной группой. В группе животных, получавших мизопростол в той же дозе, эвакуаторная способность тонкого кишечника была ниже, чем у контроля, и результаты недостоверны (таблица 2).

Таким образом, средство, представляющее собой этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E₁, обладает более выраженной утеротонической активностью, чем мизопростол, в 2 раза менее токсичный, чем он, и не вызывает побочного диарогенного действия.

Литература

1. Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. Простаноиды. LXIX. Синтез этилового эфира (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E₁. // Хим.-фарм. Журнал. - 1998. - №. 6. - С.39-40.

2. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Карачурина Л.Т., Макара Н.С., Хисамутдинова С.Ю., Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. Фармакологические свойства 11-дезоксимизопростола. // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2003. - Т. 66. - №1. - С.34-36.

3. Иванова Н.А., Сапожникова Т.А.; Зарудий Ф.С.; Басченко Н.Ж.; Макара Н.С.; Хисамутдинова Р.Ю.; Габдрахманова С.Ф.; Назаров В.С. Гепатопротекторная активность 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростола. // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2007. - Т. 70. - №4. - С.30-31.

4. Сапожникова Т.А.; Зарудий Ф.С.; Басченко Н.Ж.; Габдрахманова С.Ф.; Макара Н.С.; Хисамутдинова Р.Ю.; Назаров В.С. Желчегонная активность 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростола на модели гепатита, вызванного СС1. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 145. - №2. - С.183-184.

5. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. - Петрозаводск: ИнтелТек. - 2003. - 208 с.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна. - 2005. - 535 с.

7. Collins P.W., Stevan W.D. Synthesis of therapeutically useful prostaglandin and prostacyclin analogs. // Chem. Rev. - 1993. - V.93. - P.1533-1564.

8. Абрамченко В.В., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р. Индукция родов и их регуляция простагландинами. СПб.: ЭЛБИ-СПб. - 2005. - 288 с.

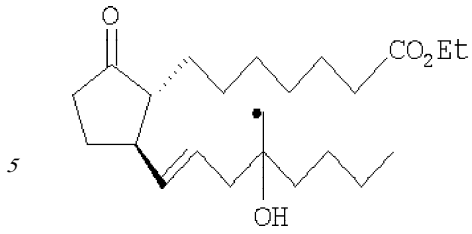
9. Георгиевский В.И. Практическое руководство по физиологии сельскохозяйственных животных. М.: Высшая школа - 1976. - С.271-273.

10. Беляев О.А., Федин А.Н. Оценка действия препаратов микробных ферментов на моторику тонкой кишки крыс и собак // Эксп. и клин. фарм. - 1998. - Т.61. - №5. - С.24-26.

11. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., Медгиз. - 1963. - 152 с.

Формула изобретения

Средство, представляющее собой этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E₁ формулы (I)



I

10 проявляющее утеротоническую активность.

10

15

20

25

30

35

40

45

50