



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения**

К ПАТЕНТУ

(21) 98000533

(22) 12.11.98

(46) 24.11.99, Бюл. №3 (15)

(71) Кадыров А.Х. (TJ); Хайдаров К.Х. (TJ); Назаров В.А. (TJ); Назарова З.Д. (TJ)

(72) Кадыров А.Х. (TJ); Хайдаров К.Х. (TJ); Назаров В.А. (TJ); Назарова З.Д. (TJ)

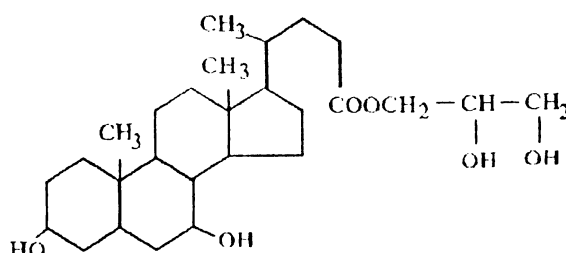
(73) Кадыров А.Х.(TJ)

(56) 1. Bateson M.C., Ross P.E., Murison J., Bouchier I. A. Comparison of Fixed Doses of Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution. - Lancet, 1978, vol. 1(8074), p. 1111-1114

2. J. Gastroenterology 1980, vol. 78, № 5, p. 1016-1022.

3. А.Х. Кадыров, А.В. Камерницкий, И.М. Насыров Изв. АН Тадж. ССР, Отд. Физ.-мат. и геологич. Хим. Наук, № 3(109) 1988 г - С.84-86.

4. Watts J. Mck., Jablonski Paula, Toouli I. "Drugs", 1975, 10 № 5-6, p. 342-350.

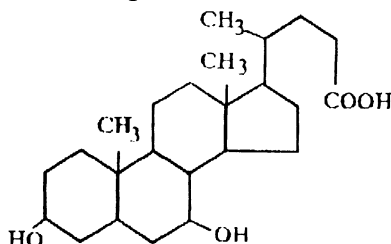
(54) ГЛИЦЕРИНОВЫЙ ЭФИР 3 α , 7 α - ДИГИДРОКСИХОЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА.(57) Глицериновый эфир 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты относится к классу сложных эфиров стероидов (типа желчных кислот) и может быть использован в качестве средства, растворяющего холестериновые камни желчного пузыря и желчных протоков.Предложенное соединение представляет собой новое, неописанное в литературе производное 3 α 7 α , - дигидроксихолановой кислоты формулы:

Способ получения глицеринового эфира 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты заключается в том, что натриевую соль 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты подвергают взаимодействию с α - монохлоргидрином глицерина при температуре 65°C в запаянной ампуле в течение 12 часов.

Изобретение относится к области синтеза биологически активных химических соединений, конкретно к синтезу глицеринового эфира 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты, проявляющих способность растворять холестеринные желчные камни в желчном пузыре. Соединение в соответствии с настоящим изобретением представляет собой новое, неописанное в литературе, производное 3 α , 7 α - дигидроксихолановой

кислоты, относящееся к группе циклопентанофенантроновых стероидов типа желчных кислот.

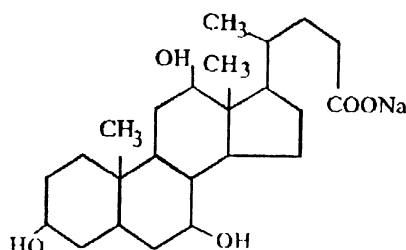
Известно органическое соединение, способное растворять мелкие рентгенопрозрачные камни желчного пузыря и протоков [1]. Это 3 α , 7 α - дигидроксихолановая кислота, являющаяся близкой по структуре к новым соединениям, проявляющим литолитическое действие при желчекаменной болезни, имеющая формулу:



Способ получения этого соединения включает в себя четыре стадии: получение метилового эфира холевой кислоты; получение 3 α , 7 α - диацетопроизводных холевой кислоты; окисление гидроксильной группы в 12-положении; восстановление кетогруппы по Кижнеру-Вольфу.

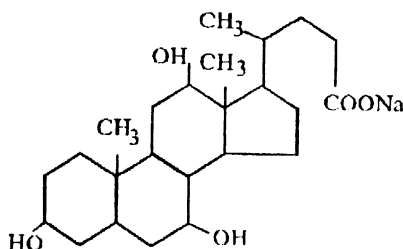
Известна также натриевая соль 3 α ,7 α , 12 α - тригидроксихолановой кислоты, являющаяся литолитическим препаратом [2].

Описанное соединение используют как полупродукт для синтеза других желчных кислот, а также в медицинской практике, например, предлагается для дробления холестериновых камней желчного пузыря.



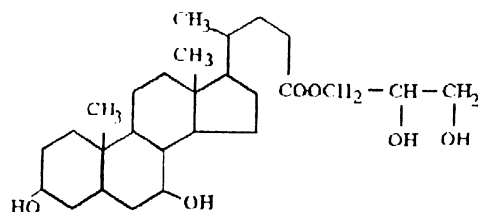
Способ его получения предусматривает взаимодействие кислоты с метилатом натрия с последующим осаждением в пересыщенном растворе хлористого натрия [3].

Из других веществ можно упомянуть 3 α , 7 α , 12 α - тригидроксихолановую кислоту. Данное вещество используется в биологических и микробиологических исследованиях, в медицинской практике, например, предлагается для лечения желчного пузыря. Оно неспособно растворять холестериновые камни, что связано, с наличием гидроксильной группы в положении - 12. [4].



Целью изобретения является получение такого соединения ряда производных 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, обладает большой способностью растворять холестериновые камни желчного пузыря и желчных протоков, будучей в то же время легко синтезируемым и дешевым.

Таким соединением является глицериновый эфир 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты формулы:



Это соединение получают в результате реакции замещения при взаимодействии натриевой соли 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты с α - монохлоргидрином глицерина.

Реакцию осуществляют при нагревании исходных веществ, при температуре 65°C в течение 12 часов.

Пример.

В ампулу на 250 мл помещают 10,6 г (0,024 мол) натриевой соли хенодезоксихолеовой кислоты, растворенной в 200 мл смеси абсолютного этанола и метанола при соотношении 1:1. Затем добавляют 2,64 г (0,024 мол) α - монохлоргидрина глицерина в 20 мл смеси метанола и этанола. После чего ампулу запаивают и держат в термостате при температуре 65°C в течение 12 часов. Затем содержимое ампулы отфильтровывают и отгоняют спирты на вакуумном испарителе и промывают дважды серным эфиром с целью избавления от других примесей. Остаток прозрачной густой массы, состоящей из глицеринового эфира хенодезоксихолеовой кислоты, в теплом виде переносят в бюкс или широкогорлую посуду.

Выход продукта 11,2 г (89,6%).

Результаты элементного анализа:

Найдено, в %: С 70,09; 70,20; Н 9,96; 10,03.

Вычислено для C₂₇H₄₆O₆, %: С 69,49; Н 9,93.

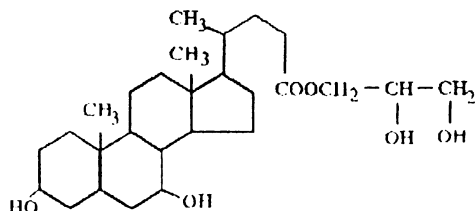
Структура синтезированного глицеринового эфира 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты доказана методом ПМР и ИК-спектроскопии, а чистота проверялась методом газожидкостной хроматографии.

Предложенное соединение эффективно растворяет холестериновые камни, на 4-5-ый день растворения *in vitro* их размеры уменьшаются в 5-6 раз, по сравнению с известным соединением - холатом натрия, в котором степень дробления камней достигается на 48 день.

Преимуществом способа является доступность сырья: холевую кислоту получают в больших количествах из желчи крупного рогатого скота из которой можно получить 3 α , 7 α - дигидроксихолановую кислоту, а, α - монохлорглицерин синтезируется при взаимодействии глицерина с хлористым водородом.

Формула изобретения

1. Глицериновый эфир 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты, формулы



2. Способ получения глицеринового эфира 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты по п.1, заключающийся в том, что 3 α , 7 α - дигидроксихолановую кислоту подвергают взаимодействию с 30%-ным раствором едкого натра в сухом диоксане, а затем образующаяся натриевая соль 3 α , 7 α - дигидроксихолановой кислоты взаимодействует с α - монохлоргидрином глицерина при $t=65^\circ\text{C}$ в запаянной ампуле в течение 12 часов.

3. Применение глицеринового эфира 3 α , 7 α , - дигидроксихолановой кислоты по п.1 в качестве средства, растворяющего холестериновые камни желчного пузыря и желчных протоков при желчекаменной болезни.