



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

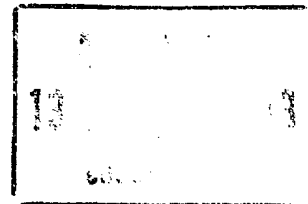
(19) **SU** (11) **1082323** **A**

(3) (51) **C 07 D 307/16 // A 61 K 31/34**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



(21) 3444131/23-04
(22) 13.05.82
(31) 8109590
(32) 14.05.81
(33) Франция
(46) 23.03.84. Бюл. № 11
(72) Карло Блазиоли (Италия), Жак
Александ Шик (Швейцария) и Ален Эй-
мес (Франция)
(71) Санофи (Франция)
(53) 547.722.07(088.8)
(56) 1. Патент Франции № 38430,
кл. А 61 К, опублик. 1966.

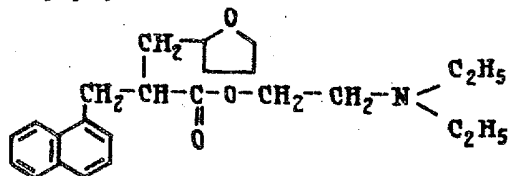
(54) (57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАФТИ-
ДРОФУРИЛЦИТРАТА, о т л и ч а ю щ и й-
ся тем, что нафтидрофурил подвергают
взаимодействию с лимонной кислотой в
среде органического растворителя при
кипячении.

2. Способ по п. 1, о т л и ч а -
ю щ и й с я тем, что лимонную кисло-
ту используют в виде многогидрата.

(19) **SU** (11) **1082323** **A**

Изобретение относится к способу получения нового соединения - нафтидрофурилцитрата, который обладает фармакологическим и токсикологическим действием и может быть использован в медицине.

Известен оксалат нафтидрофурила, который получают взаимодействием нафтидрофурила 2-тетрагидрофурил-3-нафтил-(2-диэтиламиноэтил)-пропионата формулы I



с щавелевой кислотой в среде органического растворителя при кипячении. Это соединение используется в медицине как метаболический и циркуляторный активатор и обладает активными в отношении (кровеносных) сосудов свойствами за счет спазмолитического и симпатолитического эффектов [1].

Целью изобретения является получение нового соединения - нафтидрофурилцитрата, обладающего ценными биологическими активными свойствами.

Цель достигается тем, что согласно способу нафтидрофурил подвергают взаимодействию с лимонной кислотой в среде органического растворителя при кипячении.

Причем лимонную кислоту используют в виде моногидрата.

В качестве органического растворителя предпочтительно используют смесь ацетона с этилацетатом.

Ниже приводятся данные биологических сравнительных испытаний оксалата и цитрата нафтидрофурила в отношении определения LD₅₀ у мышей и крыс, кардиореспираторных эффектов после перфузии собаке и биорезервов, реализуемых у человека.

Пример. 2,5 л ацетона смешивают с 2,5 л этилацетата, 500 г (1,30 моль) очищенного нафтидрофурилового основания и 2,74 г (1,30 моль) моногидратированной лимонной кислоты, затем доводят до температуры кипения с обратным холодильником и охлаждают до 5°C. Осадок отфильтровывают и высушивают. Вес: 640 г (выход 85%), т.пл. около 84°C.

Это соединение перекристаллизируют из 4 л смеси ацетона с этилацетатом в соотношении 1:1 (по объему).

Вес: 590 г (выход после перекристаллизации 92%), т.пл. около 86°C.

Найдено: С 62,01; Н 7,13; N 2,48.

$C_{24}H_{33}NO_3 \cdot C_6H_8O_7$

Вычислено: С 62,59; Н 7,18; N 2,48.

Результаты токсикологических, фармакологических и клинических испытаний.

I. Токсикологическое испытание.

Опыты осуществлены на мышах и крысах, двумя путями введения - катетеризмом желудка и внутривенно.

1.1. Испытание на мышах. Каждая испытываемая доза вводилась партии из 10 самок мышек вида Swiss весом по 22-25 г. Вводились две соли нафтидрофурила: перорально - в виде суспензии в одном растворе гуммиарабика с 5 р. 100 и в объеме 20 мл/кг; внутривенно - в виде водного раствора хлористого натрия с 9 р. 1000 и в объеме 10 мг/кг. LD₅₀ рассчитывалась по методу пробы (profits).

1.1.1. Введение катетеризмом желудка. LD₅₀/24 ч/кг составляла 668,40 мг для нафтидрофурилоксалата и 1224,79 мг для нафтидрофурилцитрата.

1.1.2. Введение внутривенно. LD₅₀/24 ч/кг составляла 18,40 мг для нафтидрофурилоксалата и 22,28 мг для нафтидрофурилцитрата.

1.2. Испытание на крысе. Используемый метод тот же, что для мыши. Самцы крыс вида Wistar имели вес по 180-210 г. Вводимый объем перорально составлял 15 мл/кг, а внутривенно 2 мл/кг.

1.2.1 Введение катетеризмом желудка. LD₅₀/24 ч/кг составила 11,08 мг для нафтидрофурилоксалата и 13,56 мг для нафтидрофурилцитрата.

Полученные результаты показывают четкое различие, лучшую толерантность в пользу нафтидрофурилцитрата. Так, например, LD₅₀/24 ч/кг перорально более 83,2 р. 100 у мыши в 48 р. 100 у крысы по отношению к нафтидрофурилоксалату.

II. Фармакологическое испытание.

Кардиореспираторные испытания после перфузии были осуществлены на 10 самцах собак породы Blagle весом по 13-16 кг.

Животных помещали под перфузию либо нафтидрофурилоксалата, либо нафтидрофурилцитрата при концентрации 1,5 мг/кг мин⁻¹ со скоростью 5 мл/мин вплоть до гибели животного.

Испытуемые продукты предварительно растворяли в водном растворе хлористого натрия с 9 р. 1000.

Эксперимент.

После анестезии нембуталом и хлоразолом, артериальное давление поднималось в уровень с сонной и феморальной артериями через посредство элементов давления (de cellules de pression) типа Statham.

Электрокардиограмма регистрировалась согласно стандартному отклонению D_{11} и позволила рассчитать продолжительность интервала PR и чистоту сокращений сердца после обработки биотаксометром типа Narco. Венозное давление контролировалось на уровне яремной вены за счет ячейки давления типа Statham. Изменения амплитуды силы сокращения сердца измерялись с помощью измерителя воздействия на левом желудочке параллельно межжелудочковой борозде.

Одним и тем же методом электромагнитной дебитометрии (с помощью магнитного расходомера) измеряли три объема крови: артериальный, феморальный и каротидный дебит; дебит сердца на уровне восходящей аорты грудной клетки. Из этого параметра рассчитывают работу сердца, объем систолического выбрасывания и общие периферические сопротивления. Термопарный зонд, помещенный на выходе трахеотомической канюли, позволяет определять частоту и амплитуду дыхания. Все эти параметры регистрируются одновременно на полиграфе Бекмана.

Результаты в описанных экспериментальных условиях, которые позволяют определять минимальные смертельные дозы солей нафтидрофурила.

II.2.1. Остановка дыхания обнаружена при 28 ± 5 мг/кг для нафтидрофурилоксалата и при 41 ± 4 мг/кг для нафтидрофурилцитрата.

II.2.2. Сердечно-сосудистый коллапс возникает вследствие введения доз 33 ± 4 мг/кг для нафтидрофурилоксалата и 45 ± 3 мг/кг для нафтидрофурилцитрата.

Таким образом, проявляется четкое различие в пользу нафтидрофурилцитрата в отношении достижения остановки дыхания и сердечного коллапса. Следовательно, лучшую толерантность и лучшую сердечную и респираторную активность имеет нафтидрофурилцитрат

по сравнению с нафтидрофурилоксалатом точно также, как и в случае сердечно-сосудистых параметров, измеренных в процессе осуществляющейся перфузии.

Необходимо отметить, что для установления возможного действия, свойственного оксалатной или цитратной части испытуемых молекул, проведены контрольные испытания на собаках, которые получали в тех же экспериментальных условиях либо оксалат натрия, либо цитрат натрия. Перфузия продолжалась в течение 50 мин, причем наблюдаемые параметры не имели ни малейшего изменения. (если одна собака получала либо нафтидрофурилоксалат, либо нафтидрофурилцитрат, она не переносила больше 25 мин перфузии)

III. Клиническое испытание.

III.1. Цель испытания - сравнение на человеке биорезерва нафтидрофурил-оксалата и нафтидрофурилцитрата, биозапас, который оценивается путем измерения плазматических процентных содержаний и путем определения изменений объема вен.

III.2. Материал и метод.

III.2.1 Опыт проводился на 12 пациентах (9 женщин и 3 мужчин), средний возраст 52,5 г.

III.2.2. Описание исследования. Каждый пациент получал перорально, по меньшей мере с интервалом в 8 дн., либо 300 мг нафтидрофурилоксалата, либо 300 мг нафтидрофурилцитрата. За 10 ч до приема лекарства и до 4 ч спустя приема пациенты не принимали пищевых продуктов. Пробы венозной крови собирали на гепарин-фторид, процентное содержание в плазме нафтидрофурила определяли по методу Fon taine et al во время 0 (до введения); 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 12 ч спустя после введения той или другой соли нафтидрофурила. Кроме того, каждые полчаса наряду с введением испытуемых продуктов измеряли расширение сосудов, получаемое за счет той или другой соли нафтидрофурила, после предварительного расширения сосудов благодаря повторяемому введению дигидроэрготамина согласно методу Thefault et al, краткое описание которого дано ниже.

Способ основан на оптическом определении калибра поверхностной вены руки при стандартном, вызывающем прилив крови, давлении. Кульминационный

пункт соответствующей вены тыльной поверхности руки отмечался крестом, написанным китайской тушью. Пациент находится в условиях поддерживаемой постоянной температуры, его верхняя конечность находится на жесткой шине под углом 30° по отношению к горизон-
тали таким образом, чтобы поверх-
ностные вены были целиком коллаби-
рованы. Бинокулярный микроскоп, оптиче-
ская ось которого точно расположена
на перпендикуляре к поверхности ко-
жи, отрегулирован на образующий мет-
ку крест. Спустя 1-2 мин после нане-
сения жгута для зажимания артерий
конечности осуществляют точную уста-
новку и рассматривают соответствую-
щую поверхностную вену как полностью
сосудорасширенную, тогда произвольно
задают значение 100 диаметру рассмат-
риваемой вены. Затем (время 0) па-
циенту вводят дозу 2 мг дигидроэргот-
амина (ДГЭ) и спустя 90 мин вводят

через каждые 30 мин в течение всей
продолжительности опыта (6 ч) по
0,5 мг ДГЭ. Эти дозы были выбраны
во время предварительных испытаний,
которые позволили получить непрерыв-
ное расширение сосудов без вторичных
симптомов для пациента. Во время
1,5 ч пациенту вводят в одну дозу и
за один раз, либо 300 мг нафтидрофу-
рилоксалата, либо 300 мг нафтидрофу-
рилцитрата. Диаметр поверхностной
вены измеряется каждые полчаса в те-
чение 6 ч.

III.3. Результаты. Усредненные
полученные результаты представлены
в табл. 1 и 2. В табл. 1 представ-
лены процентные плазматические со-
держания, мкг/мл; в табл. 2 - про-
центные значения остаточного расши-
рения сосудов после введения нафти-
дрофурилоксалата и нафтидрофурилцит-
рата.

Т а б л и ц а 1

Введенное вещество	Время введения вещества, Т, ч										Площадь под кривы- ми
	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8	12		
Нафтидрофурилокс- салат	1,22	1,11	0,69	0,58	0,24	0,13	0,05	0,02	0,01	2,56	
Нафтидрофурилцит- рат	2,90	2,47	1,68	1,05	0,60	0,42	0,24	0,08	0,02	6,30	

Т а б л и ц а 2

Введенное вещество	Время введения вещества, Т, ч														Площадь под кривыми
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6		
Нафтидрофурилоксалат	0	69	87	61	35	22	13	4	0	0	0	0	0	145,5	
Нафтилпрофурилцитрат	0	28	35	48	65	83	91	78	56	39	22	4	0	260,5	

Результаты исследования следующие.

III.3.1 Плазматические процентные
содержания. Из табл. 1 видно, что
биозапас цитрата нафтидрофурила более
значительный, чем нафтидрофурилокса-
лата, кроме того он распространяется
(растягивается) во времени, ибо ка-

ково бы не было наблюдаемое время,
количество нафтидрофурила всегда в
пользу цитрата, что подтверждает-
ся площадью под кривой, ко-
торая претерпевает увеличение до
146 р. 100, всегда в пользу
цитрата.

III.3.2. Сосудорасширение (табл. 2)

Подтвержден повышенный и всегда в пользу нафтидрофурилцитрата биозапас, но, кроме того, и довольно удивительно четко (замедленный) пролонгированный во времени эффект (максимальное) 5
сосудорасширение наблюдается за 0,5-1 ч для нафтидрофурилоксалата, для нафтидрофурилцитрата - за 2,5-3 ч. Кроме того, площади под кривыми сосу- 10
дорасширения, % сосудорасширения/ч, соответственно получают в среднем 145,5 для нафтидрофурилоксалата и 260,5 для нафтидрофурилцитрата.

Таким образом, в токсикологическом 15
плане нафтидрофурилцитрат явно лучше переносится чем нафтидрофурилоксалат, причем наблюдаемые LD₅₀ в значительном объеме в пользу нафтидрофурилцитрата. В фармакологическом 20
плане толерантность, сердечная и респираторная активность также подтверждают пользу нафтидрофурилцитрата. В клиническом плане биозапас подтверждает 25
пользу нафтидрофурилцитрата, поясняется площадью под кривой, то же самое имеет значение для теста The boult и др., но минимальное сосу-
дорасширение проявляется для нафтидрофурилцитрата, а для нафтидрофурилоксалата не проявляется, наблю- 30
дается четко запаздывающий эффект во времени.

Токсикологические, фармакологические и клинические характеристики 35
нафтидрофурилцитрата, который по сравнению с нафтидрофурилоксалатом приводит к лучшей толерантности, лучшей активности, лучшему биозапасу и пролонгированному во времени эффекту 40

подтверждают лучшую адекватность нафтидрофурилцитрата, его терапевтической функции, например, при лечении артериита конечностей, заболевания Raynaud и циркуляторной церебральной недостаточности.

Лечебное средство может быть для орального введения в виде таблеток, дражированных таблеток или желатиновых капсул с лекарством. Оно также может быть для парентерального введения в виде растворов, вводимых путем инъекции внутримышечно или внутривенно или за счет венозной перфузии.

Каждая разовая доза содержит пред-
почтительно 0,010-0,500 г действующего начала, причем вводимые в день дозы могут изменяться от 0,04 до 1 г действующего начала в зависимости от возраста пациента и серьезности заболевания.

Ниже дано несколько фармацевтических составов лекарства.

Таблетки. Нафтидрофурилцитрат 0,200 г, эксципиент: кукурузный крахмал, альгининовая кислота, перистон, стеарат магния, тальк.

Дражированные таблетки. Нафтидрофурилцитрат 0,150 г., эксципиент: тальк, поливинилпирролидон, стеарат магния, гуммиарабик, глюкоза, белый воск, карнаубский воск, лактоза, окись титана.

Желатиновые капсулы с лекарством. Нафтидрофурилцитрат 0,050 г. Эксципиент: тальк, стеарат магния.

Раствор для инъекции. Нафтидрофурилцитрат 0,040 г, эксципиент: изотонический растворитель до объема 5 мл.

Составитель И. Дьяченко

Редактор Н. Джуган Техред Л. Коцюбняк Корректор А. Тяско

Заказ 1578/54

Тираж 410

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4