



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32536 (13) C2

(51) 7 C07D217/20, A61K31/4725

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) 1R-ЦИС, 1'R-ЦИС-2,2'-(3,11-ДИОКСО-4,10-ДИОКСАТРИДЕЦИЛЕН)БИС-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРО-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-МЕТИЛ-1-ВЕРАТРИЛИЗОХІНОЛІНІЄВА СІЛЬ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НЕРВОВО-М'ЯЗОВОЇ БЛОКАДИ

(21) 93101147

(22) 12.07.1991

(24) 15.02.2001

(31) 9015473.3

(32) 13.07.1990

(33) GB

(86) PCT/GB91/01150, 12.07.1991

(46) 15.02.2001, Бюл № 1, 2001 р.

(72) Дерек Антоні (GB), Тарнер Джофрі Ялойд (GB)

(73) ДЗЕ ВЕЛЛКАМ ФАУНДЕЙШН ЛІМІТЕД (GB)

(56) 1. J.B. Stenlake et al., European Journal of Medicinal Chemistry, Chimie Therapeutique, 1984, v. 19, № 5, p. 441-450.

2. Заявка GB-A-1579822, C 07 D 401/12, 413/14, 491/056, A 61 K 31/47, 31/535, 26.11.1980

(57) 1. 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієва сіль.

2. Физиологически приемлемая 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієва сіль по п. 1.

3. 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієва месилат или бесилат по п. 2

4. Физиологически приемлемая 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієва сіль по п. 2 для использования в хирургии или медицинской терапии.

5. Физиологически приемлемая 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієва сіль по п. 2 для обеспечения нервно-мышечной блокады животного

6. Физиологически приемлемая 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,

3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієва сіль по п. 2 для изготовления медикаментов для обеспечения нервно-мышечной блокады животного

7. Фармацевтическая композиция для обеспечения нервно-мышечной блокады, содержащая активный ингредиент вместе с фармацевтически приемлемым носителем, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит физиологически приемлемую 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієву сіль в терапевтически эффективном количестве

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, пригодная для введения путем инъекции или инфузии.

9. Способ получения физиологически приемлемой 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієвой соли, отличающийся тем, что осуществляют высокоэффективную жидкостную хроматографию (1R,1'R)-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієвой соли, имеющей тот же анион, с использованием колонки, заполненной силикагелем, и подвижной фазы, состоящей из смеси дихлорметана, метанола и сульфокислоты, и последующее выделение целевого продукта.

10. Способ обеспечения нервно-мышечной блокады животного, который заключается в том, что в организм животного вводят активный ингредиент, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют физиологически приемлемую 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолінієву сіль в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к производному изохинолина, являющемуся нервно-мышечным блокатором, способу его получения.

фармацевтической композиции на его основе и способу обеспечения нервно-мышечной блокады.

(19) UA (11) 32536 (13) C2

Нервно-мышечные блокаторы находят широкое применение в хирургической анестезии с целью расслабления скелетных мышц для облегчения работы хирурга. Эти средства находят также широкое применение в отделениях интенсивной терапии больниц для обеспечения длительного расслабления мышц пациентов, интубированных с целью осуществления контролируемой вентиляции пациента.

Бесилат атракурия (например, 2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизоксинолина дибесилат) является недеполяризующим нервно-мышечным блокатором, который впервые был применен в хирургии человека в декабре 1982 г. в Великобритании и годом позже в США. Соединение раскрыто в описании изобретения к патенту Великобритании № 1579822 и к патенту США № 4179507. В настоящее время это средство находит широкое применение в хирургии и интенсивной терапии. Особенностью средства является самопроизвольная деградация из-за протекающего разложения по Гофману при физиологических значениях pH и температуры и путем гидролиза сложных эфиров, происходящего независимо от печеночных и почечных функций. При использовании в хирургии бесилат атракурия применяется в виде смеси десяти оптических и геометрических изомеров. Геометрические и оптические изомеры бесилата атракурия перечисляются в Eur. J. Med. Chem.-Chem. Ther., 1984 v. 19, №5, p. 441-450.

Нервно-мышечные блокаторы, такие как бесилат атракурия, действуют путем блокады рецептора ацетилхолина в нервно-мышечной ткани. Однако при этом они блокируют также холинэргический перенос в вегетативной нервной системе, что ведет к нежелательным побочным воздействиям на сердечно-сосудистую систему. Так, например парасимпатическая блокада ведет к тахикардии и повышению давления, в то время как блокада симпатического ганглия вызывает брадикардию и понижение давления. Нервно-мышечные блокаторы имеют также тенденцию к высвобождению гистамина, который может вызывать у некоторых пациентов опасные для жизни анафилактические реакции. Антигенная группа релаксантов скелетной мышцы представлена четвертичным или третичным аммониевым соединением, которое придает этим средствам свойство нервно-мышечных блокаторов. В этом отношении атракурий является слабым высвободителем гистамина и, как и относительно других нервно-мышечных блокаторов, о нем существуют отдельные сообщения об относимых к лекарству анафилактических реакциях.

Нами обнаружено, что соли атракурия, в которых он имеет определенную геометрическую или оптическую конфигурацию, обладают особенно выгодным сочетанием фармакологических свойств, благодаря которому эти соли обладают особыми преимуществами как нервно-мышечные блокаторы.

Конкретной геометрической и оптической конфигурацией упомянутой выше соли атракурия является конфигурация 1R-цис, 1'R-цис. Соли атракурия, обладающие такой конфигурацией,

имеют номенклатурное название соли 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизоксинолин). Ниже такие соли будут упоминаться как соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис.

Согласно одной особенности настоящего изобретения мы предлагаем соль атракурия 1R-цис, 1'R-цис, в которой практически отсутствуют другие геометрические и оптические изомеры.

Соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, практически свободны от других геометрических и оптических изомеров, так что они обычно представляют собой примесь в размере менее чем 5% по весу, предпочтительно менее 2% по весу от общего веса соответствующей смеси. В частности, указанные соли 1R-цис, 1'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, в лучшем случае содержат: а) менее чем 1% по весу соответствующих цис-транс-изомеров и/или менее 0,5% транс-транс-изомеров и/или б) обычно менее чем 5% по весу, предпочтительно менее 2% по весу соответствующих S-изомеров.

Для целей введения человеку, например, для использования в хирургии или терапии, например при анестезии, соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, должны включать физиологически приемлемый анион, причем предпочтительные анионы включают анионы галидов, т.е. хлоридов, бромидов или йодидов, сульфатов, фосфатов, кислого фосфата, ацетата, пропионата, сукцината, малеата и органосульфоната, например метансульфоната (месилат), бензолсульфоната (бесилат), p-толуолсульфоната (тозилат) и нафталинсульфоната, причем особенно предпочтительными являются анионы месилат и бесилат. Такие соли, содержащие физиологически приемлемый анион, будут упоминаться далее как физиологически приемлемые соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис.

При синтезе соответствующей физиологически приемлемой соли могут быть применены соли атракурия, включающие физиологически неприемлемый анион.

Что же касается особенно выгодного сочетания фармакологических свойств, упомянутых выше, то нами обнаружено в ходе опытов на животных, что соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис обладают значительно более высокой нервно-мышечной блокирующей способностью по сравнению с бесилатом атракурия в форме смеси геометрических и оптических изомеров при аналогичной длительности действия.

Соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис демонстрируют также более низкий уровень возможного отрицательного воздействия на вегетативную нервную систему, включая симпатическую блокаду и парасимпатическую блокаду и при меньшей вероятности получения сходных с вызываемым гистамином побочных воздействий на сердечно-сосудистую систему, возникающих при терапевтических дозах, что обеспечивает повышение безопасности пациента по сравнению с бесилатом атракурия в форме смеси геометрических и оптических изомеров.

Еще одним преимуществом солей атракурия 1R-цис, 1'R-цис, являющихся предметом настоящего изобретения, является то, что они обеспечивают более эффективную нервно-мышечную блокаду при формировании меньшего количества разложения по сравнению с упомянутой выше смесью изомеров бесилата атракурия. Это преимущество особенно важно при использовании в процессе длительных хирургических операций и при интенсивной терапии, предусматривающей большие дозы и/или длительные периоды лечения.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает:

а) физиологически приемлемые соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис согласно изобретению для использования в хирургии или медицинской терапии, например для анестезии, в частности для достижения нервно-мышечной блокады животного, например такого млекопитающего как человек;

б) применение физиологически приемлемых солей атракурия 1R-цис, 1'R-цис согласно изобретению при производстве фармацевтических составов для достижения нервно-мышечной блокады;

в) способ достижения нервно-мышечной блокады животного например млекопитающего, такого как человек, заключающийся во введении указанному животному достаточного для нервно-мышечной блокады количества физиологически приемлемой соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис согласно настоящему изобретению

Физиологически приемлемые соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, применяются обычно в хирургии или медицинской терапии, например для анестезии, путем введения солей соответствующему субъекту, например человеку подходящими путями и в достаточных дозах, чтобы добиться желательного уровня нервно-мышечной блокады. Обычно соли вводятся путем внутривенных или внутримышечных инъекций или, если необходимо, путем постоянного внутривенного вливания. Величина дозы вводимых солей будет меняться в зависимости от требуемой степени нервно-мышечной блокады, возраста и состояния пациента. Однако при введении внутривенным путем соли обычно применяются в дозе от 0,1 до 0,6 мг/кг предпочтительно от 0,2 до 0,4 мг/кг. В случае введения вливанием соли обычно применяются в дозе от 0,1 до 0,6 мг/кг/час, предпочтительно от 0,2 до 0,4 мг/кг/час.

Соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, обычно находят применение в хирургии или медицинской терапии в форме терапевтических составов, включающих такую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Такие составы предпочтительно приспособляются к введению их путем инъекции или вливания, например в форме раствора, эмульсии или суспензии соли в фармацевтически приемлемой водной или безводной жидкости, например стерильной воде, которая может дополнительно содержать, если требуется, один или несколько подходящих

наполнителей, таких как антисептики, антиокислители, буферные соединения, спусители или суспензаторы. В таких жидких составах соль обычно содержится в количестве от 5 до 15, предпочтительно от 5 до 10 мг/г. Кроме того, соли могут быть представлены в форме лиофилизированных твердых материалов, предназначенных для разведения водой для инъекций, или растворами декстрозы или солей. Составы, являющиеся предметом изобретения, обычно представляются или разделенными на дозы, например в форме ампул или одноразовых шприцов, или же в массовой форме, например в бутылках, из которых может быть извлечена нужная доза; все такие составы должны быть стерильными. В таких приготовленных заранее дозах может содержаться от 10 до 250 мг, предпочтительно от 25 до 250 мг соли являющейся предметом настоящего изобретения, в форме раствора или лиофилизированного твердого материала.

Соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть приготовлены путем обработки соответствующей соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис условиями или реактивами обеспечивающими отделение изомера 1R-цис, 1'R-цис от соответствующих геометрических изомеров, содержащихся в указанной соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис.

Отделение требуемой соли атракурия 1R-цис, 1'R-цис в соответствии с указанным процессом удобнее всего осуществляется с помощью хроматографии, в особенности высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), хотя может также быть использована жидкостная проточная хроматография или ионообменная хроматография. Особенно эффективное отделение нужной соли достигается путем ВЭЖХ с использованием колонны, заполненной двуокисью кремния или окисью алюминия, и подвижной фазы, состоящей из подходящей смеси растворителей, например смеси хлорированного углеводорода, такого как хлористый метилен, или ацетонитрил, спирт, например алифатический спирт с короткой цепью, такой как метиловый, этиловый спирт или пропанол; и сильная кислота, такая как бензолсульфокислота, метансульфокислота, p-толуолсульфокислота или фосфорная кислота. Обнаружено, что смесь хлористого метилена, метилового спирта и метансульфокислоты, предпочтительно в отношении 80/20/0,5, обладает особыми преимуществами, обеспечивая элюирование соли метансульфоната (месилата) из колонны. Аналогичным образом для элюирования соли бензолсульфоната (бесилата) предпочтается смесь растворителей из хлористого метилена, метилового спирта и бензолсульфокислоты (4000/500/0,25). Элюированный раствор соли может быть затем промыт с целью удаления растворителей, таких как метиловый спирт и любая избыточная кислота, и отделен путем выпаривания от хлорированного углеводорода. Нужная соль может быть получена в твердом виде путем лиофилизации водного раствора соли или путем разведения в таком растворителе как эфир с последующим осаждением путем добавления неполярного растворителя, такого как петролейный эфир или циклогексан.

Применяемая в качестве исходного материала в описанном выше процессе соль атракүрия 1R, 1'R может быть приготовлена из (R)-1,2,3,4-тетрагидропапаверина обычным образом, например способом, описанным в "Eur J Med Chem-Chem Ther 1984-19, №5, р р 441-450".

Настоящее изобретение иллюстрируют следующие примеры.

Пример 1. а) Диакрилат 1,5-пентаметилена

1,5-пентандиол (15,6 г) нагревали в кипящем толуоле (500 мл) с 3-бромпропионовои кислотой (50,5 г) и следами р-толуолсульфокислоты в течение 4 часов. Охлажденный раствор толуола промыли затем водным раствором ацетата натрия и обработали триэтиламином (50 мл) с обратным стоком. Охлажденную смесь, полученную в результате реакции, тщательно промыли водой чтобы удалить остатки триэтиламина и бром гидрата триэтиламина, после чего при пониженном давлении был выделен толуол.

Продукт, диакрилат 1,5-пентаметилена (24,0 г, выход 75%) был получен в виде палевои жидкости путем дистилляции в глубоком вакууме (температура кипения 90-95°C /0,1 мм рт ст.).

б) (R) - тетрагидропапаверин

Хлоргидрат (±)-тетрагидропапаверина (105г) развели в воде а раствор сделали щелочным с помощью слабого раствора нашатырного спирта. Осажденное (±)-тетрагидропапаверинное основание было растворено в толуоле, после чего отделенный растворитель подвергли выпариванию, чтобы получить основание в виде бледного желтого масла. Масло развели в метиловом спирте (1575мл) и обработали N-ацетил-L-лейцином (47,5 г). Раствор обработали диэтиловым эфиром (274 мл), после чего постепенно произошла кристаллизация N-ацетил-L-лейцината (S)-тетрагидропапаверина (35,5г). После того, как кристаллы были отфильтрованы, маточную жидкость подвергли выпариванию до низкого объема, чтобы получить твердый материал (100 г), который был затем рекристаллизован из кипящего ацетона (50 объемов). В ходе охлаждения появились кристаллы (74г, 83% (R)-диастереоизомера, 17% (S)-диастереоизомера), который затем отфильтровали. Твердый материал еще раз подвергли рекристаллизации из кипящего ацетона (50 объемов), получив 58,7г N-ацетил L-пейцината (R)-тетрагидропапаверина (97% (R)-изомера, 3% (S)-изомера).

в) (1R, 1'R)-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-1-вератрилизохинолин)-диоксалат

N-ацетил лейцинат (R)-1,2,3,4-тетрагидропапаверина (58,7г) развели водой и обработали нашатырным спиртом. Осажденное основание экстрагировали толуолом (600 мл) и, после выпаривания растворителя, получили его в виде масла (39,0г). Основание (R)-1,2,3,4-тетрагидропапаверина нагревали с 1,5-пента-метилен диакрилатом (10,7 г) и ледяной уксусной кислотой (3,0 мл) при температуре 70°C в течение 4 часов. Полученную в результате реакции смесь развели в толуоле (400 мл) и перемешивали с силикагелем 60 (Мерк, для колончатой хроматографии 70-230 меш), после чего подвергли фильтрации и выпариванию, получив желтое масло. Полученный продукт развели в ацетоне (600 мл), обработали щавелевой кислотой (9,3 г), и диоксалат (1R,1'R)-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-1-вератрилизохинолин) бензол-сульфонат (1R,1'R) бесилат атракүрия

риванию, получив желтое масло. Полученный продукт развели в ацетоне (600 мл), обработали щавелевой кислотой (9,3 г), и диоксалат (1R,1'R)-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-1-вератрилизохинолин) был осажден в виде белого твердого материала (54,2 г, выход 99%), температура плавления 125°C, жидкостная хроматография высокого разрешения - 97,8%

г) (1R,1'R)-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолин)бензол-сульфонат (1R,1'R) бесилат атракүрия

(1R,1'R)-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-1-вератрилизохинолин) диоксалат (54,0г) развели в воде (1,6 л) и обработали карбонат натрия, чтобы довести значение pH до 7,0. Осажденное основание экстрагировали в толуол (600мл) и растворитель затем подвергли выпариванию, чтобы получить очень вязкое желтое масло (42,7 г). Масло в течение ночи обрабатывали метилбензолсульфонатом (75мл) при температуре окружающей среды. Продукт, (1R,1'R)-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолин)бензолсульфат был выделен путем разделения воды и толуола. Водную фазу подвергли дапее промыванию двумя аликвотами толуола и затем подвергли лиофилизации. Продукт (49,7 г, выход 80%) был получен в форме бледного желтого твердого вещества.

Продукт представляет собой смесь изомеров (1R,1'R) бесилата атракүрия, а именно 1R-цис, 1'R-цис, 1R-цис,1'R-транс, 1R-транс, 1'R-транс, в соотношении 58 34 6 соответственно.

д) 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолин) метансульфонат: (1R-цис, 1'R-цис) бесилат атракүрия).

Смесь изомеров (1R,1'R) бесилата атракүрия (10 г), полученную на стадии г), растворили в дихлорметане (50 мл) и залили в колонку для хроматографии размерами 500х50мм, заполненную уплотненной в аксиальном направлении 520 г неоднородным силикагелем с размерами частиц 20-45 мкм, причем колонку элюировали смесью дихлорметана, метилового спирта и метансульфокислоты (80 20 0,5). Фракции элюата колонки и фракции, содержащие требуемый изомер 1 1 R-цис, 1'R-цис были объединены и промыты 10 % насыщенным водным раствором хлорида натрия. Раствор дихлорметана выпаривали до сухого состояния, полученное масло растворили в воде, а значение pH раствора довели до 4,0 с помощью метансульфокислоты. Водный раствор лиофилизировали с целью получения целевого соединения (5 г) в виде белого твердого вещества, которое, как было определено, было практически свободным от других оптических и геометрических изомеров соединением, представляя собой конкретно, смесь с менее чем 5 % по весу таких изомеров, в особенности менее 3 % по весу соответствующего 1R-цис, 1'S-транс изомера и менее чем 0,3% по весу соответствующего 1R-цис, 1'R-транс изомера.

Пример 2. 1R-цис, 1'R-цис-2,2'-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен)бис-1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолиния бензолсульфонат (1R-цис, 1'R-цис бесилат атракурия)

Стадии а), б), в) и г) примера 1 были повторены. Продукт, полученный на стадии г), или отделили, как было описано, или подвергли хроматографии, как описано ниже

Смесь изомеров (1R,1'R) бесилата атракурия (1,5г изомеров, выделенных на стадии г) или 3,5 г смеси, полученной в ходе реакции на стадии г), растворили в дихлорметане (10 мл) и залили в колонку для хроматографии размерами 300x25мм, заполненную уплотненной в аксиальном направлении 80 г силикагеля с размерами сферических частиц 10 мкм, причем колонку элюировали смесью дихлорметана, метилового спирта и бензолсульфокислоты (4000 500 0,25). Фракции элюата колонки и фракции, содержащие требуемый изомер 1R-цис, 1'R-цис были объединены и промыты 10 % насыщенным водным раствором хлорида натрия. Раствор дихлорметана выпаривали до сухого состояния, полученное масло растворили в воде, а значение pH раствора довели до 4,0 с помощью бензолсульфоновой кислоты. Водный раствор лиофилизировали с целью получения соединения, указанного в заголовке (0,5г) в форме белого твердого материала, который был определен как практически свободный от других оптических и геометрических изомеров соединения, смесь с менее чем 5% по весу таких изомеров, в частности менее 3% соответствующего 1R-цис, 1'S-транс изомера и менее чем 0,3% по весу соответствующего 1R-цис, 1'R-транс изомера. Продукт, анализ которого был выполнен с помощью ¹H ЯМР (CDCl₃), оказался следующим

2 1,52 (м, 7CH₂-тридека), 1,63 (м, 6CH₂-тридека, 8HC₂-тридека), 2,84/м, 1/2-4CH₂, 1/2-CH₂-вератрил/, 3,15/м, 1/2-4CH₂/, 3,22/с, NCH₃/, 3,26/м, 2CH₂-тридека, 12CH₂-тридека/ 3,34/с, OCH₃/, 3,47/м, 1/2-3CH₂, 1/2-CH₂-вератрил/, 3,58/с, OCH₃/, 3,73/2с, OCH₃ OCH₃/, 3,84/м, 1/2-3CH₂/, 3,95-4,24/м, 5CH₂-тридека, 9CH₂-тридека, 13CH₂-тридека 13CH₂-тридека) 4,86/дд, J=3, 8Hz, 1H/, 5,87/с, 8H/, 6,36/дд, J=8, 2Hz, 6H-вератрил/, 6,42/д, J=2Hz, 2H-вератрил/, 6,48/с, 5H/, 6,59/д J=8Hz, 5H-вератрил/ 7,24/м, мета- и парабесилат/, 7,78 /ортобесилат/

В следующих примерах иллюстрируются фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, в которых "активным ингредиентом" является соль бесилата атракурия 1R-цис, 1'R-цис согласно настоящему изобретению"

Пример 3. Раствор для инъекций в разовых дозах

| | |
|-------------------------------------|-------|
| Активный ингредиент | 50 мг |
| Бензолсульфоновая кислота до pH | 3-4 |
| Вода для инъекций для приготовления | 5 мл |

Активный ингредиент разводят в воде для инъекций, а величину pH полученного раствора регулируют с помощью кислоты. Раствор стерилизуют фильтрованием и заливают в стерильные 5 мл ампулы

Пример 4. Многодозовый раствор для инъекций

| | |
|-------------------------------------|--------|
| Активный ингредиент | 100 мг |
| Бензолсульфоновая кислота до pH | 3-4 |
| Бензиловый спирт | 90 мг |
| Вода для инъекций для приготовления | 10 мл |

Активный ингредиент разводят в воде для инъекций, а величину pH полученного раствора регулируют с помощью кислоты. Раствор стерилизуют фильтрованием и заливают в стерильные 10 мл ампулы

Пример 5. Раствор для инъекций, высушенный при минусовой температуре.

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Активный ингредиент | 50 мг |
| Бензолсульфоновая кислота до pH | 3-4 |
| Маннит | 62,5 мг |
| Вода для инъекций для приготовления | 2,5 мл |

Активный ингредиент и маннит растворяют в воде для инъекций, а величину pH полученного раствора регулируют с помощью кислоты. Раствор стерилизуют фильтрованием и заливают в стерилизованные флаконы, после чего высушивают при минусовой температуре

Оценка фармакологических свойств.

Оценка 1R-цис, 1'R-цис сульфоната месилата атракурия (обозначенного ниже как соединение А) осуществлялась так, как описано ниже, в сопоставлении с обычной смесью геометрических и оптических изомеров (обозначаемых ниже как бесилат атракурия), чтобы определить нервно-мышечную блокирующую способность и влияние на симпатическую и парасимпатическую блокаду

а) Способы и материалы

Нечистокровных самцов кошек (Питомник Юго-восточных лабораторий) весом 2,2-4,5 кг анестезировали смесью пентотероналнатрия, дозой 7 мг/кг и альфа-хлоралозы, 80 мг/кг. Необходимый уровень анестезии поддерживался дополнительными дозами альфахлоралозы вводимой по мере потребности в вену. Трахею канюлировали и животных вентилировали в объеме 20мл/кг комнатного воздуха посредством респираторного насоса "Харвард эппэрэс", настроенного на выполнение 20 ходов/мин. Артериальное давление крови измеряли через надрез в правой бедренной артерии, соединенный с преобразователем Р23 Стэтхэм. Сердечные сокращения определяли по ЭКГ с использованием тахографа Гресс. Правый шейный симпатический нерв был обнажен посредством надреза приблизительно в 5 см от верхнего шейного ганглия и помещен на экранированный двухполюсный платиновый электрод. Шейный симпатический нерв и блуждающий нерв раздражали на 10 сек каждые 5 мин с помощью стимулятора S88 Гресс, используя следующие параметры: 20 Гц, длительность 0,5 мсек и супрамаксимальное напряжение (10-15 В). Изометрические концентрации в третьем веке регистрировались во время напряжения в 5 г с помощью датчика смещения усилия РТ 03 Гресс и самописца Гресс. Напряжение отдыха третьего века составляло 5 г.

Левую заднюю конечность жестко закрепили, отделили голennое сухожилие и соединили его с датчиком смещения усилия РТ 03 Гресс. После сечения стаола седалищного нерва на экранированный биполярный платиновый электрод поместили малоберцовый нерв. Раздражения длительноcтью по 0,2 мсек и при супрамаксимальном напряжении прикладывали к нерву с частотой 0,15 Гц, используя для этого стимулятор Гресс S88. Напряжение мышечного сокращения в передней голени подсчитывалось во время напряжения покоя нерва 50 гр.

Испытываемые соединения развели в буферном солевом растворе при значении pH 3,0, выдержали на льду и затем ввели через каннулу в правой бедренной артерии. Температуру пищевода определяли с помощью терморезисторного датчика Элпоу Спрингс, а температуру внутрен-

ностей поддерживали в пределах от 37 до 38°C с помощью теплового излучения. Все записи выполняли на многоканальном самописце Гресс Модель 7.

После завершения экспериментов котлов умертвили путем введения в вену насыщенного KCl или пентаверонап-натрия.

б) Полученные результаты

Значение ED₉₅ способности нервно-мышечного блокирования были рассчитаны по кривым эффекта.

Значения ED₅₀ и ED₂₅ для тормозящего эффекта соединений на соответственно стимулирование парасимпатического и симпатического нерва были рассчитаны аналогичным образом.

Результаты суммируются в следующей таблице.

| Соединение | Расчетное * ED ₉₅ (мг/мк) | Отношение 50% Ингибирование блуждающего нерва в сравнении с ED ₉₅ | Отношение 25% Симпатическое ингибирование в сравнении с ED ₉₅ |
|-------------------|--------------------------------------|--|--|
| Бесипат атракурия | 0,092 ± 0,010 | 17 | 34 |
| Соединение А | 0,062 ± 0,008 | 17 | 60 |

* ED₉₅ рассчитали в мг/кг как свободное основание, на основе веса катиона атракурия.

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03