



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102900** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

**A61K 31/47** (2006.01)**C07D 215/233** (2006.01)**C07D 215/12** (2006.01)**A61P 25/00****A61P 25/32** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2011 13575****(22)** Дата подання заявки: **18.11.2011****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.08.2013****(41)** Публікація відомостей про заявку: **27.05.2013, Бюл.№ 10****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **27.08.2013, Бюл.№ 16****(72)** Винахідник(и):**Штриголь Сергій Юрійович (UA),  
Подольський Ілля Миколайович (UA),  
Зубков Вадим Олексійович (UA),  
Гриценко Іван Семенович (UA)****(73)** Власник(и):**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,**

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

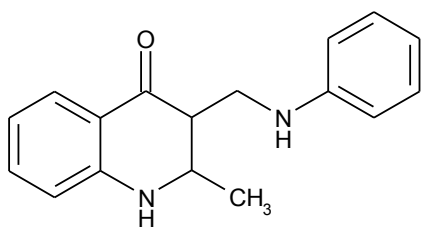
**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Минск «Беларусь» 1988.- Том 1.-с.102-104  
В.А. Зубков, И.С. Гриценко, С.Г. Таран и др.  
// Журнал органічної та фармацевтичної хімії.- 2005.-Т.3, № 2 (10).-С. 23-27  
UA 93576 C2; 25.02.2011  
UA 85952 C2; 10.03.2009  
UA 73748 C2; 15.09.2005  
RU 2 047 614 C1, 10.11.1995  
WO 2007/014885 A1, 08.02.2007  
Bergman, Jan; Brynolf, Anna; Vuorinen, Eino  
Tetrahedron, 1986, vol. 42, # 13 p. 3689 – 3696**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНУ ЯК ЗАСОБУ  
АНТИГІПОКСИЧНОЇ, АКТПРОТЕКТОРНОЇ ТА АНТИАЛКОГОЛЬНОЇ ДІЇ****(57)** Реферат:

Винахід належить до медицини та фармації, а саме до біологічно активних хімічних сполук похідних хінолін-4-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів комплексної дії для лікування та профілактики захворювань ЦНС, що можуть виникати внаслідок гіпоксії головного мозку або алкогольної інтоксикації, а також для підвищення фізичної витривалості в ускладнених умовах.

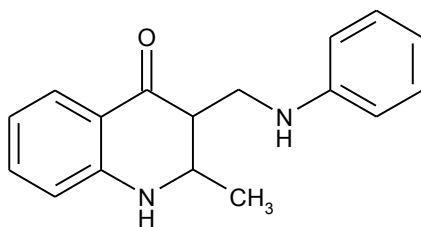
Задачею винаходу є розширення арсеналу засобів для профілактики та лікування захворювань ЦНС, що можуть виникати внаслідок гіпоксії головного мозку або алкогольної інтоксикації, а також для підвищення фізичної витривалості в ускладнених умовах, за рахунок застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону формули

UA 102900 C2



як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії.



Винахід належить до медицини та фармації, а саме до біологічно активних хімічних сполук похідних хінолін-4-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів комплексної дії для лікування та профілактики захворювань ЦНС, що можуть виникати внаслідок гіпоксії головного мозку або алкогольної інтоксикації, а також для підвищення фізичної витривалості в ускладнених умовах.

В сучасному світі організм людини постійно піддається впливу негативних чинників навколишнього середовища, що при нашаруванні на дисметаболічні порушення, викликані хронічними захворюваннями, можуть спричиняти небезпечні ураження органів і систем, зокрема, головного мозку. Особливо ця ситуація може ускладнюватись при надмірному вживанні алкоголю.

Сучасні епідеміологічні дослідження ВООЗ показали, що розповсюдженість ішемічних уражень мозку, які потребують спеціалізованого стаціонарного лікування, має стійку тенденцію до зростання. Часто як і захворювання вимагають довготривалої подальшої реабілітації та призводять до непрацездатності та, навіть, інвалідизації [1].

В патогенезі ішемічних уражень ЦНС важливе значення відводять надчутливості тканин головного мозку до дефіциту кисню та глюкози, який виникає після ішемії. Отже, корекція зазначених станів в комплексній терапії потребує обов'язкового застосування препаратів антигіпоксичної дії [2].

Для підвищення резистентності клітин головного мозку до гіпоксії, алкогольної інтоксикації та інших негативних впливів часто застосовують пірацетам (2-оксо-1-піролідинацетамід), що є аналогом заявленої сполуки за дією, який оптимізує гемодинаміку в головному мозку, а також покращує пластичний та енергетичний обмін. Однак, тривале застосування пірацетаму часто супроводжується низкою побічних ефектів: психічним збудженням, порушеннями сну, екстрапірамідними порушеннями, підвищенням дратівливості, неврівноваженістю, диспепсичними явищами та ін. Крім того, він здатний ускладнювати перебіг стенокардії, збільшувати масу тіла та викликати алергічні реакції [3, с 111-113].

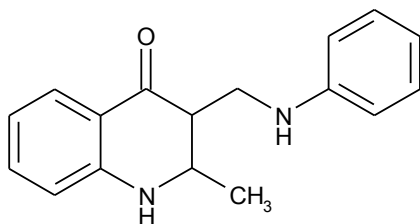
Висока антигіпоксична активність доведена для гормону епіфізу мелатоніну (N-[2-(5-Метокси-1H-індол-3-іл)етил]ацетаміду) [4], який є аналогом 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону за дією. Антигіпоксична дія мелатоніну пов'язана з його активувальним впливом на глутатіонпероксидазу. Препарат поєднує антиоксидантні властивості з мембраностабілізуючими, нормалізує проникність судинних стінок і підвищує їх резистентність до пошкоджувальних факторів, покращує мікроциркуляцію тканин мозку. Але довготривалий прийом мелатоніну асоційований з розвитком таких побічних ефектів, як головний біль, запаморочення, алергічні та диспепсичні явища [3, с 269].

Перспективним напрямком фармакотерапії в сучасному світі є актопротекція (підвищення фізичної витривалості організму в ускладнених умовах за рахунок застосуванням фармакологічних агентів). Арсенал сучасних актопротекторів на наш час, на жаль, дуже обмежений. В клінічній практиці з даної групи препаратів застосовується практично один бемітил (2-етилтіобензімідазолу гідробромід) - аналог 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону за дією. Він стимулює метаболічні процеси в клітинах, синтез РНК і білків, в результаті чого активується утворення ферментів, які забезпечують енергопродукцію, утилізацію метаболітів та антиоксидантний захист. Побічні ефекти (головний біль, диспепсичні розлади, гастралгії, гіперемія обличчя) обмежують його широке застосування в клініці [3, с. 122].

Таким чином, профілактика та лікування порушень функцій ЦНС, викликаних гіпоксичними станами та надмірним вживанням алкоголю, а також підвищення стійкості організму до надмірних фізичних навантажень є однією з пріоритетних медичних проблем, що має велике соціальне значення. Отже, існує значна потреба в нових лікарських засобах, що виявляють комплексний лікувальний ефект при зазначених станах.

Задачею винаходу є розширення арсеналу засобів для профілактики та лікування захворювань ЦНС, що можуть виникати внаслідок гіпоксії головного мозку або алкогольної інтоксикації, а також для підвищення фізичної витривалості в ускладнених умовах, за рахунок застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону формули



як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії.

Методика одержання 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону, а також його антидепресивні та антиамнестичні властивості були описані раніше [5,6].

Авторами вперше було виявлено антигіпоксичну активність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на моделі нормобаричної гіперкапічної гіпоксії, актопротекторну - за тестом плавання з навантаженням та антиалкогольну - за тестом взаємодії з етанолом. Зазначені види активності можуть бути пов'язані як із впливом на нейрохімічні та метаболічні процеси в головному мозку, так і з покращанням його кровопостачання.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

#### Приклад 1

Дослідження антигіпоксичної активності заявленої сполуки проводили на білих мишах-самцях масою 26-28 г у зіставленні з препаратами порівняння пірацетамом та мелатоніном на моделі нормобаричної гіперкапічної гіпоксії [7, 8]. Для вивчення зазначеної активності використано режим профілактичного введення 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону внутрішньошлунково протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80, у дозі 100 мг/кг. Препарат порівняння пірацетам (200 мг/кг) вводили у вигляді розчину, мелатонін ("Віта-мелатонін", ВАТ Київський вітамінний завод, 5 мг/кг) - у вигляді суспензії, стабілізованої Твіном-80, внутрішньошлунково у тому ж режимі, що і досліджувану сполуку. Контрольні тварини отримували відповідну кількість дистильованої води.

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Інтактний контроль, n=22.
2. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 100 мг/кг, n=9.
3. Пірацетам, 200 мг/кг, n=9.
4. Мелатонін, 5 мг/кг, n=9.

Для моделювання гострої гіперкапічної гіпоксії через 30 хвилин після останнього введення речовин тварин вміщували у прозорі контейнери об'ємом 200 мл, які герметично закривали. За допомогою секундоміру визначали тривалість життя тварин з моменту закриття контейнеру до агонального вдиху. Результати наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Антигіпоксична активність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону (100 мг/кг) на моделі нормобаричної гіперкапічної гіпоксії

Група тварин	Термін загибелі тварин, хв	Антигіпоксична активність, %
Контроль (n=22)	18,43±0,47	-
2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 100 мг/кг (n=9)	20,94±0,74**	13,6
Пірацетам, 200 мг/кг (n=9)	21,23±1,36	15,2
Мелатонін, 5 мг/кг (n=9)	20,94±1,02*	13,6

Примітка: \* -  $p < 0,05$  та \*\* -  $p < 0,01$  за t-критерієм Ст'юдента відносно групи контролю.

Як видно з таблиці 1, пірацетам збільшував тривалість життя піддослідних тварин порівняно з контрольною групою в середньому на 15,2 %, але за рахунок великої дисперсії ця різниця не сягала вірогідного рівня.

2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он подовжував час життя тварин на рівні препарату порівняння мелатоніну - на 13,6 %, але з вищим ступенем вірогідності відносно інтактного контролю.

#### Приклад 2

Вивчення актопротекторної дії 2-метил-3-феніламінометил-хінолін-4-ону проводили на білих мишах-самцях масою 18-20 г у зіставленні з препаратом порівняння бемітилом за тестом плавання з навантаженням (10 % від маси тіла на корені хвоста) [9]. Досліджувану сполуку вводили внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг у профілактичному режимі протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80. Препарат порівняння бемітил вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг у тому ж режимі. Контрольні миші отримували відповідний об'єм дистильованої води.

Лабораторних тварин розподілили на 3 групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Інтактний контроль, n=20.
2. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 100 мг/кг, n=7.
3. Бемітил, 50 мг/кг, n=5.

Фізичну витривалість тварин оцінювали за тривалістю плавання до повної втоми (занурення з неможливістю спливати на поверхню протягом 10 с) [9]. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Актопротекторна активність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону за результатами тесту плавання з навантаженням

Група	Тривалість плавання, хв	Актопротекторна активність, %
Контроль (n=20)	4,3±0,8	-
2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 100 мг/кг (n=7)	12,8±4,0*	298,0
Бемітил, 50 мг/кг (n=5)	5,0±0,6	16,3

Примітка: \* -  $p < 0,05$  за t-критерієм Стюдента відносно контрольної групи.

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що класичний актопротектор бемітил у дозі 50 мг/кг при профілактичному режимі введення практично не збільшував тривалість плавання піддослідних тварин. На тлі застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону в дозі 100 мг/кг миші в середньому в 3 рази довше плавали до повного виснаження порівняно з контрольною групою тварин.

#### Приклад 3

Антиалкогольну активність 2-метил-3-феніламінометил-хінолін-4-ону досліджували у зіставленні з препаратом порівняння бемітилом на білих мишах-самцях масою 18-20 г на моделі наркотичного сну, який викликали внутрішньоочеревинним введенням етанолу в дозі 5,5 г/кг [7]. Дози, спосіб та режим введення речовин були аналогічними описаним у прикладі 2.

Лабораторних тварин розподілили на 3 групи відповідно до препарату, що вони одержували:

4. Інтактний контроль, n=17.
5. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 100 мг/кг, n=17.
6. Бемітил, 50 мг/кг, n=6.

Показником антиалкогольної активності було обрано зменшення тривалості наркотичного сну, яку визначали з моменту втрати "рефлексу перевертання" до виходу тварин з бокового положення [7]. Результати дослідження наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Антиалкогольна активність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону за тестом взаємодії з етанолом

Група (кількість тварин)	Тривалість наркотичного сну, хвилини	Антиалкогольна активність, %
Контрольна патологія (n=17)	114,6±9,8	-
2-Метил-3-феніл амінометил-хінолін-4-он, 100 мг/кг (n=17)	92,6±7,0 <sup>#</sup>	19,2
Бемітил, 50 мг/кг (n=6)	96,3±12,9	16,0

Примітка: -  $p < 0,05$  за W-критерієм Уайта відносно групи контролю.

Результати досліджу свідчать про зменшення часу перебування піддослідних тварин у стані етанолового наркозу в середньому на 22 хвилини (19,2 % від тривалості наркозу в контрольній групі) на тлі введення 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону (100 мг/кг). Препарат порівняння бемітил (50 мг/кг) чинив слабшу дію, до того ж отримані значення не сягали вірогідного рівня порівняно з групою контрольної патології.

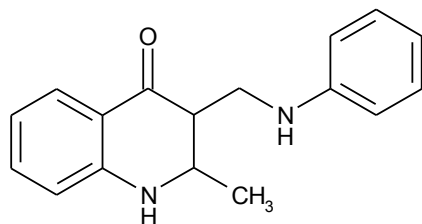
Таким чином, результати досліджень доводять, що 2-метил-3-феніламіно-метилхінолін-4-он має антигіпоксичну, актопротекторну та антиалкогольну дію. Це дозволяє вважати, що застосування заявленої сполуки в клінічних умовах для фармакокорекції захворювань ЦНС здатне покращити ефективність лікування.

Джерела інформації:

1. World health statistics 2010 / WHO Report. WHO Press, Geneva. - 2010. - 177 p.
2. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксикантов. - СПб.: ООО "Изд. Н-Л", 2004. - 368 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т., Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна": Издатель С.Б.Дивов, 2002. - 540 с.
4. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме и применение в клинике. - СПб.: Система, 2007. - 40 с.
5. Зубков В.А., Гриценко И.С., Таран С.Г., Подольский И.Н., Каменецкая О.Л. 3-диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он - эффективный реагент в синтезе 3-аминометилзамещенных хинолонов // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2005.- Т. 3, № 2 (10).- С. 23-27.
6. Патент України №93576. МПК (2011.01) А61К31/47, С07D215/12 (2006.01), С07D215/233 (2006.01), А61Р25/24 (2006.01) / Заявка № а200903865; заявл. 21.04.09; опубл. 25.02.11. - Бюл. № 4.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Харбриев (ред.). - М.: ОАО "Издательство Медицина", 2005. - 832 с.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: ВЦН БАВ. - 2000. - 352 с.
9. Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ. - К.: Авіцена, 2002. - 18 с.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону формули



як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601