



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96034** (13) **C2**

(51) **МПК**

C07D 209/04 (2006.01)

C07D 209/96 (2006.01)

C07D 311/96 (2006.01)

C07D 405/02 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4,3'-СПІРО[(2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-с]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2'-ОКСІНДОЛУ] ЯК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) а200912110

(22) 25.11.2009

(24) 26.09.2011

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) ЦУБАНОВА НАТАЛЯ АНАТОЛІЇВНА, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, РЕДЬКІН РУСЛАН ГРИГОРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 59345 C2; 15.09.2003

UA 72540 C2; 15.03.2005

UA 87952 C2; 25.08.2009

US 6 774 132 B1, 10.06.2004

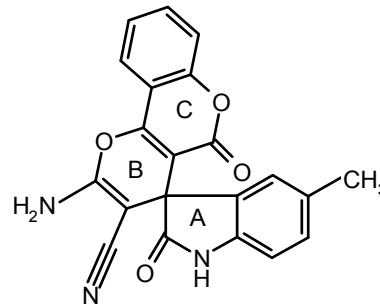
EP 0 431 943 A2, 12.06.1991

JP 56-100887, 13.08.1981

RU 2 238 272 C1, 20.10.2004

SU 502893, 15.02.1976

(57) Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] загальної формули



як церебропротекторного засобу.

Винахід стосується фармації та медицини, а саме засобів синтетичного походження з церебропротекторною дією.

В даний час проблема церебропротекції не може вважатися остаточно вирішеною. Тим часом, актуальність і соціальна значущість профілактики та лікування церебральних захворювань надзвичайно великі [1]. Одним з найбільш тяжких та інвалідизуючих захворювань є гостре порушення мозкового кровообігу [2]. До комплексної фармакотерапії хворих з зазначеною патологією входять лікарські засоби з нейропротекторною дією, які здатні попереджати розвиток церебральної ішемії, а також корегувати її наслідки. Проте

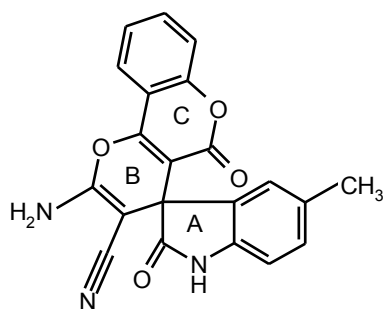
застосування більшості відомих церебропротекторних засобів викликає значні побічні ефекти, існують протипоказання та негативна взаємодія з іншими лікарськими препаратами, що суттєво обмежує можливості їхнього використання [3].

З джерел інформації відомий 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] загальної формули:

C2
(13)

96034
(11)

UA
(19)



що проявляє антигіпоксантну активність [4]. Проте, аналіз зазначених джерел не виявив відомостей про здатність даної сполуки проявляти церебропротекторну дію.

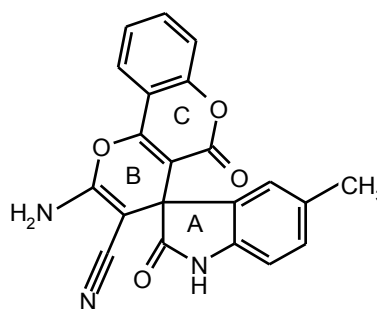
Відомий препарат із церебропротекторною дією пірацетам покращує метаболічні процеси та кровообіг головного мозку, стимулює окисно-відновні процеси, оптимізує регіонарний кровообіг у ішемізованих ділянках мозку, збільшує його енергетичний потенціал, що приводить до підвищення резистентності тканин мозку, до гіпоксії та токсичних впливів, проявляє виражений мнестичний ефект. Однак пірацетам протипоказаний при порушеннях функції нирок; він може стати причиною неврологічних (збудження, роздратованість, нервозність, порушення сну, слабкість, іноді запаморочення, тремор) та гастроентерологічних (нудота, діарея, абдомінальні болі) порушень, іноді спостерігаються алергічні реакції, а у хворих літнього віку можуть посилюватись явища коронарної недостатності [5,6].

Комбінований церебропротекторний засіб інстенон містить етаміван, гексобендину дигідрохлорид та етофілін, застосовується при церебральних ушкодженнях різного ґенезу, позитивно впливає на адаптаційні можливості мозку та відновлення неврологічних порушень. Проте застосування інстенону протипоказане хворим на епілепсію, а також при підвищеному внутрішньочерепному тиску, судомному синдромі. Інстенон часто викликає такі побічні ефекти як головний біль, рефлекторна тахікардія, гіперемія обличчя [7,8].

Вищезазначене свідчить про актуальність питань щодо пошуку та розробки вітчизняних ефективних лікарських засобів з церебропротекторною дією для сучасної медицини та фармації.

Задачею винаходу є розширення арсеналу церебропротекторних засобів за рахунок застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] за новим призначенням - як церебропротекторного засобу.

Поставлена задача вирішується застосуванням 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] загальної формули:



як церебропротекторного засобу.

Авторами вперше було виявлено церебропротекторну дію 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу].

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1

Дослідження церебропротекторної дії заявленого засобу проводили на білих нелінійних щурах масою 170-240 г на стандартній моделі церебральної ішемії [9].

Заявлений засіб вводили експериментальним тваринам внутрішньоочеревинно у профілактичному режимі протягом трьох діб у дозі 5 мг/кг, останній раз - за 1 годину до моделювання церебральної ішемії, а пірацетам у дозі 200 мг/кг за аналогічною схемою.

Тварини групи інтактного контролю отримували нембуталовий наркоз та були псевдооперовані (розріз шкіри на шиї, препарування сонних артерій без перев'язування, ушивання рани).

Тварини групи контрольної патології отримували нембуталовий наркоз та були прооперовані відповідно до методики відтворення церебральної ішемії [9]. Експериментальну церебральну ішемію у тварин відтворювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг внутрішньоочеревинно), перев'язуванням загальних сонних артерій з двох боків, що призводить до зниження кровообігу у мозку, залишається лише кровопостачання за рахунок хребетних артерій, відбувається ішемія мозку та порушення енергетичного обміну в його тканинах. На другу добу після оперативного втручання у тварин, що вижили, оцінювали функціональний стан центральної нервової системи за методом відкритого поля.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Ст'юдента та кутового перетворення Фішера. Результати вивчення церебропротекторної активності заявленої сполуки та препарату порівняння пірацетаму наведені у таблицях 1 та 2.

Як видно з таблиці 1, виживаність тварин групи контрольної патології склала 20 %. Під впливом препарату порівняння пірацетаму виживаність експериментальних тварин збільшилася у 2 рази (40 %), проте не сягнуло вірогідного рівня. Введення заявленого засобу сприяло збільшенню показника виживаності у 3 рази (60 %), що вірогідно перевищує показник контрольної патології ($p < 0,05$). Ці результати свідчать про значну цереб-

ропротекторну активність заявленого засобу за інтегральним критерієм - виживаність тварин.

Таблиця 1

Церебропротекторна активність заявленого засобу та референс-препарату пірацетаму за впливом на виживаність щурів на моделі церебральної ішемії (n=10)

№	Група, кількість тварин	Показники		
		Кількість тварин, що загинули	Кількість тварин, що вижили	Вживаність, %
1	Заявлений засіб, 5 мг/кг + церебральна ішемія (n=10)	4	6	60**
2	Пірацетам (200 мг/кг + церебральна ішемія) (n=10)	6	4	40
3	Інтактний контроль (псевдооперовані), (n=10)	0	10	100
4	Контрольна патологія, церебральна ішемія (n=10)	8	2	20*

Примітки:

- * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,001$.
- ** - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології $p < 0,05$.

Таблиця 2.

Церебропротекторна активність заявленого засобу та референс-препарату пірацетаму за впливом на показники тесту відкритого поля у щурів з моделлю церебральної ішемії

№	Група, (шифр сполуки)	Умови досліджу	Показники (за 3 хв.)				
			Горизонталь-на рухова активність (кількість перетнутих квадратів)	Вертикальна рухова активність (стійки)	Дослідницька активність (обстеження отворів)	Грумінг	Вегетативні реакції (болюси, уринації)
1	Заявлений засіб, 5 мг/кг	Вихідні данні (n=10)	47,80±6,96	10,30±1,64	13,70±2,75	1,90±0,87 (1÷3)	0,30±0,48 (0-1)
		2 доба ішемії (n=6)	44,67±6,38 [#]	10,67±1,75 [#]	11,17±1,72 [#]	1,00±0,63 (0÷2)	0,50±0,83 (0-2)
2	Пірацетам, 200 мг/кг	Вихідні данні (n=10)	46,90±8,03	10,00±2,11	13,00±3,62	2,00±0,82 (1÷3)	0,40±0,69 (0-2)
		2 доба ішемії (n=4)	25,25±6,18	8,75±3,86	8,25±0,96	1,00±0,81 (0÷2)	0,50±0,57 (0-1))
3	Інтактний контроль (псевдооперовані)	Вихідні данні (n=10)	46,10±6,28	10,90±1,72	14,30±3,27	2,50±0,97 (1÷3)	0,40±0,69 (0-2)
		2 доба ішемії (n=10)	42,10±4,88	10,10±2,08	12,80±2,69	1,70±0,82 (1÷3)	0,50±0,71 (0-2)
4	Контрольна патологія	Вихідні данні (n=10)	45,40±6,93	10,20±1,47	13,70±3,05	1,70±0,82 (1÷3)	0,50±0,71 (0-2)
		2 доба ішемії (n=2)	16,00±2,82 ^{*^}	4,00±1,41 ^{*^}	4,50±0,71 ^{*^}	1,00±0,0 (1)	1,00±0,0 (1)

Примітки:

- * - відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,005$.
- # - відхилення показника достовірно відносно контрольної патології, $p < 0,05$.
- ^ - відхилення показника достовірно відносно вихідного показника тієї самої групи, $p < 0,05$.

Результати досліджень, наведені у таблиці 2, свідчать що заявлений засіб проявляє виражену церебропротекторну активність, за критерієм зменшення неврологічного дефіциту, оскільки на другу добу після моделювання ішемії відновлює наступні показники стану центральної нервової системи: горизонтальна та вертикальна рухова активність, дослідницька активність (до рівня інтактного контролю та вихідних показників).

Препарат порівняння пірацетам виявив лише тенденцію до відновлення вищезазначених показників, а горизонтальна рухова активність була вірогідно нижчою, ніж у вихідному стані.

Таким чином, заявлено сполуку з вираженою церебропротекторною активністю, що підтверджено експериментально на типових моделях з застосуванням препарату порівняння.

Заявлена сполука може знайти застосування в медичній практиці у складі фармацевтичних засобів для лікування церебральної ішемії.

Джерела інформації:

1. Гаевый М. Д., Погорелый В. Е., Аджиенко Л. М., Приходько А. К. Фармакологическая коррекция постишемических цереброваскулярных нарушений//Фармакологическая регуляция тонуса сосудов/под.ред. П. А. Галенко-Ярошевского. - М.: изд-во РАМН, 1999.-586 с.

2.Ferro J. M. Brain embolism.Answers to practical questions//J.of Neurology.-2003. - Vol.250, № 2. - P.139-147.

3.Steiner T., Wahlgren N.G., Ahmed N.et al.Treatment spontaneous intracerebral hemorrhage//Update on stroke therapy2002-2003. - Stockholm, 2002. - P.87-98.

4.4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксантичну активність. Редькін Р. Г., Черних В. П., Шемчук Л. А., Березнякова А. І., Репетева О. В.//Деклараційний патент України на винахід UA87952 С2. - Бюл. № 16 від 25.08.2009. С. 8.

5. Компендиум 2006 - лекарственные препараты/под ред. В.Н.Коваленко, А.П. Викторова.-К.: Морион, 2006. - С. 235.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-15-е изд. Перер., испр. и доп. - М.: РИА "Новая волна", 2007. - С. С-113-115.

7. Компендиум 2006 - лекарственные препараты/под ред. В.Н.Коваленко, А.П. Викторова.-К.: Морион, 2006. - С. Л-558-559.

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-15-е изд. Перер., испр. и доп. - М.: РИА "Новая волна", 2007. - С. 408-409.

9. Мирзоян Р.С., Саратиков А.С., Плотников М.Б. и др. Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени//Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.:ЗАОИИА "Ремедиум", 200. - С. 159-161.