УКРАЇНА

(19) UA (11) 93576 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/47
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНУ ЯК ЗАСОБУ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ТА АНТИАМНЕСТИЧНОЇ ДІЇ

1 2

(21) a200903865
(22) 21.04.2009
(24) 25.02.2011
(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.
(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ГРИЦЕНКО ІВАН СЕМЕНОВИЧ, ПОДОЛЬСЬКИЙ ІЛЛЯ МИКОЛАЙОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ШАТІЛОВ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.1.-14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2002.-С.98-100, 111-113
В.А. Зубков, И.С. Гриценко, С.Г. Таран и др. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії.- 2005.- Т.3, № 2 (10).-С. 23-27
RU 2 047 614 C1, 10.11.1995
EP 0 456 442 A1, 13.11.1991
WO 2007/014885 A1, 08.02.2007
UA 73748 C2, 15.09.2005
UA 85952 C2, 10.03.2009
(57) Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антидепресивної та антиамнестичної дії.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до біологічно активних хімічних сполук похідних хінолін-4-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів для лікування захворювань ЦНС, що супроводжуються депресивними станами та супутнім погіршенням пам'яті.

Профілактика та лікування депресивних станів, а також супутніх порушень вищих психічних функцій, у тому числі пам'яті, є однією з найбільш актуальних і пріоритетних медичних та соціальних проблем.

Хронічні психоемоційні стреси, які в сучасному світі для багатьох стали постійним фактором професійної діяльності, відіграють провідну роль у виникненні депресивних розладів. Саме тому депресії займають значне місце в структурі психічних захворювань [Бурчинський С.Г. Комбіновані засоби фармакотерапії невротичних і неврозоподібних розладів // Укр. мед. часопис. - №6 (38). - 2003. - С. 45-48]. Також зазначені розлади часто супроводжуються загальним погіршенням функцій ЦНС, зокрема пам'яті, що вимагає одночасного застосування декількох препаратів різної направленості дії. Отже, існує значна потреба в нових лікарських засобах, що проявляють комплексний лікувальний ефект при захворюваннях ЦНС.

При депресивних станах традиційно застосовуються препарати з групи антидепресантів. До класичних засобів цієї групи відноситься 5-(3-диметил-амінопропіл)-10,11-дигідро-5Н-дибензо-[b,f]-азепіну гідрохлорид (іміпрамін, імізин, меліпрамін), що проявляє потужний антидепресивний ефект, який поєднується зі слабким седативним впливом на ЦНС [Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая Волна, 2002. - С. 98-100].

Але при використанні зазначеного препарату лікувальний ефект розвивається дуже повільно. Крім того, застосування іміпраміну може супроводжуватись атропіноподібними побічними ефектами, порушеннями з боку центральної нервової та серцево-судинної систем, алергічними реакціями, його використання заборонено при глаукомі та гіпертрофії передміхурової залози.

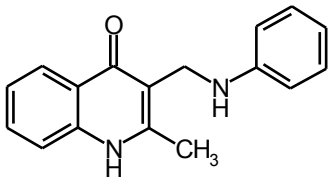
Для корекції порушень пам'яті найчастіше застосовують ноотропні (антиамнестичні) препарати. Одним з найбільш вживаних засобів даної групи є 2-оксо-1-піролідинацетамід (пірацетам) [Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая Волна, 2002. - С. 111-113], який оптимізує гемодинаміку в головному мозку, а також покращує пластичний та енергетичний обмін.

(19) UA (11) 93576 (13) C2

Однак, застосування пірацетаму, особливо тривале, часто супроводжується несприятливим збудження центральної нервової системи, порушенням сну, підвищенням дратівливості, диспепсичними явищами. Крім того, він здатний загострювати перебіг коронарної недостатності, збільшувати масу тіла та викликати алергічні реакції.

Завданням винаходу є розширення арсеналу засобів антидепресивної та антиамнестичної дії для покращення якості лікування депресивних станів та супутніх порушень пам'яті, а також одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії, за рахунок застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону загальної формули



в якості засобу антидепресивної та антиамнестичної дії.

Лікувальні властивості заявленої сполуки при захворюваннях ЦНС не відомі з літературних джерел. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он можна одержати за відомою методикою [3-Диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он - эффективный реагент в синтезе 3-аминометилзамещенных хинолонов / В.А. Зубков, И.С. Гриценко, С.Г. Таран и др. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2005. - Т. 3, № 2 (10). - С. 23-27].

Авторами вперше було виявлено антидепресивну та антиамнестичну дію 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону у тесті поведінкового відчаю Порсолта і на моделі порушення пам'яті у піддослідних тварин за тестом "Умовний рефлекс пасивного уникнення".

Антидепресивна та антиамнестична дія 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону може бути пов'язана як із впливом на нейромедіаторні та метаболічні процеси в головному мозку, так і з покращанням його кровопостачання.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Дослідження антидепресивних властивостей заявленої сполуки проводили на білих мишах самцях масою 15-20 г. Для визначення антидепресивної активності використано режим профілактичного введення 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону. Сполуку вводили внутрішньошлунково протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної суспензії у персиковій олії, стабілізованій Твіном-80, у дозах 10 та 100 мг/кг.

Вивчення антидепресивної дії 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону проводили у співставленні з препаратом порівняння меліпраміном за тестом поведінкового відчаю Порсолта [Porsolt R.D., Lenegre A. Behavioral models of depression // Experimental approaches to anxiety and depression / Elliot J.M., Heal D.J., Morsden C.A. (eds). - Chichester New York, 1992. - P. 73-85], а саме, підвішуванням за хвіст. Контрольні миші отримували відповідну кількість персикової олії з Твіном-80.

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

1. Інтактний контроль, n=7.
2. Меліпрамін 25 мг/кг, внутрішньоочеревинно, n=7.
3. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он 10 мг/кг, n=5.
4. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он 100 мг/кг, n=6.

При дослідженні тварин на 6 хвилин підвішували за хвіст на штативі, фіксацію здійснювали лейкопластирем. За допомогою секундоміру визначали загальний час іммобільності, на який тварина зависала нерухомо, що характеризує рівень депресивності піддослідних мишей. В якості показника антидепресивної дії обрано загальноприйняте зменшення часу іммобільності тварин (рівня депресивності) по відношенню до синхронного показника групи інтактного контролю. Результати представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Рівень депресивності тварин у тесті "поведінкового відчаю".

Групи	Інтактний контроль, n=7	Меліпрамін, 25 мг/кг, n=7	2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 10 мг/кг, n=5	2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, 100 мг/кг, n=6
Рівень депресивності	100	85	83	29*

* - p<0,05 відносно контролю.

Як видно з таблиці 1, меліпрамін зменшував час іммобільності тварин у середньому на 15 %, але ця різниця не сягала вірогідного рівня. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он в дозі 10 мг/кг також дещо зменшував рівень депресивності піддослідних мишей, а в дозі 100 мг/кг заявлена сполука проявляє виражений антидепресивний ефект, про що свідчить значне (на 71 %) зменшення часу іммобільності тварин.

Приклад 2. Вивчення антиамнестичної дії 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом за тестом "Умовний рефлекс пасивного уникнення" (УРПУ) на білих мишах самцях масою

15-20 г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2000. - С. 153-158]. Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньошлунково у дозі 200 мг/кг [Synthesis and antiamnesic activity of a series of N-acylprolyl-containing dipeptides / T.A. Gudasheva, T.A. Voronina, R.U. Ostrovskaya et al. // Eur. J. Med. Chem. - 1996. - Vol. 31, №2. - P. 151-157] протягом 3 діб. Контрольні миші отримували відповідну кількість персикової олії з Твіном-80.

Лабораторних тварин розподілили на 5 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль, n=6.
2. Контрольна патологія (модель амнезії) - скополамін, 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно, n=6.
3. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он 10 мг/кг + скополамін, n=4.
4. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он 100 мг/кг + скополамін, n=5.
5. Пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n=6.

Мишей групи інтактного контролю навчали УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хвилин після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу входу до темної камери, де у мишей формували УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 години повторно визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хвилин, вважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180 с.

В якості показників антиамнестичної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості, через 24 години після амнезуючого впливу скополаміну. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону та пірацетаму на пам'ять за тестом УРПУ

№ п/п	Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Антиамнестична активність, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
		вихідний	через 24 год		абсолютна	%
1	Інтактний контроль, n=6	17,2±5,6	148,1±20,9	-	5	83,3
2	Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), n=6	7,2±2,5	7,1±0,8	-	0	0
3	Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін, n=6	15,6±5,3	88,7±29,6*	57,9	1	16,7
4	2-метил-3-феніламіно-метилхінолін-4-он, 10 мг/кг + скополамін n=4	11,8±2,6	136,3±43,8*	91,6	3	75,0**
5	2-метил-3-феніламіно-метилхінолін-4-он, 100 мг/кг + скополамін n=5	14,4±6,9	126,0±35,1*	84,3	3	60,0**

* - $p<0,05$ за критерієм t Ст'юдента.
** - $p<0,05$ за кутовим перетворенням Фішера.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що в групі інтактного контролю за 24 години латентний період входу до темної камери збільшився у 8,6 рази, тобто сформувалась УПРУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хвилин, становила 83,3 %. У 100 % мишей, яких піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали повну амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них в темній камері, та в середньому за 7 с входили до неї. Пірацетам чинив антиамнестичну дію - достовірно збільшував латентний період входу до темної камери в середньому в 5,7 рази відносно вихідного стану та у 12,5 разів відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 1 тварина досягла критерію навченості.

2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он в дозі 10 мг/кг достовірно збільшував латентний період у середньому в 11,6 рази відносно вихідного стану та в 19,2 разів відносно показника групи контрольної патології. При цьому 75% тварин досягли критерію навченості. В дозі 100 мг/кг латентний період збільшувався в 8,75 рази відносно вихідного стану та у 17,7 разів відносно показника групи контрольної патології; тварин, що досягли критерію навченості - 60%. Важливо відмітити дозонезалежний

характер цього ефекту, що майже з рівним ступенем проявляється в обох застосованих дозах, які значно менші за діючу дозу пірацетаму. Таким чином, 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он є суттєво більш активним антиамнестичним засобом, аніж пірацетам.

Приклад 3. Гостру токсичність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів [Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. - Київ, 2001. - С.74-97] на білих мишах масою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах з метою знаходження середньосмертельної дози ($ЛД_{50}$). Отримані результати свідчать, що для 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону характерна низька токсичність ($ЛД_{50}$ > 10000 мг/кг), тобто за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова він належить до V класу - практично нетоксичних речовин.

Таким чином, результати дослідів свідчать, що 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он має виражені антидепресивні та антиамнестичні властивості при низькій токсичності. Це дозволяє вважати, що застосування заявленої сполуки в клінічних умовах у хворих на депресію з супутнім погіршенням пам'яті здатне покращити ефективність лікування.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський Підписне Тираж 23 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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