



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 681** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/27 A, A 61P 25/28 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98052705, 15.10.1996
(24) Дата начала действия патента: 16.12.2002
(30) Приоритет: 26.10.1995 DE 195 39 861.0
(46) Дата публикации: 15.12.2002
(86) Заявка PCT:
PCT/DE96/01951, 19961015

(72) Изобретатель:
Росток Ангелика, DE,
Тобер Кристина, DE,
Рундфельдт Крис, DE,
Барч Рени, DE

(73) Патентовладелец:
АСТА МЕДИКА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) 2-АМИНО-4-(4-ФТОРБЕНЗИЛАМИНО)-1-ЭТОКСИ-КАРБОНИЛАМИНОБЕНЗОЛ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, А ТАКЖЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к применению соединения (I) или его фармацевтически приемлемых солей для профилактики и лечения последствий хронической недостаточности мозгового кровообращения, в частности последствий инсультов, а также для лечения нейродегенеративных нарушений.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 1 6 8 1 C 2

U A 5 1 6 8 1 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 681** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/27 A, A 61P 25/28 B**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98052705, 15.10.1996

(24) Effective date for property rights: 16.12.2002

(30) Priority: 26.10.1995 DE 195 39 861.0

(46) Publication date: 15.12.2002

(86) PCT application:
PCT/DE96/01951, 19961015

(72) Inventor:

Rostok Angelica, DE,
Tober Kristina, DE,
Rundfeldt Kris, DE,
Barch Reny, DE

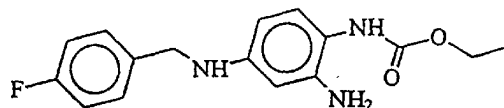
(73) Proprietor:

ASTA MEDICA ACTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) **2-AMINO-4-(4-FLUOROBENZYLAMINO)-1-ETOXY-CARBONYLAMINO BENZENE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF CONSEQUENCES OF ACUTE AND CHRONIC REDUCED CIRCULATION IN BRAIN, IN PARTICULAR STROKES, AND FOR TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS**

(57) Abstract:

The disclosure relates to the use of compound (I) or its pharmaceutically usable salts for the prophylaxis and treatment of sequelae of chronic reduced circulation in the brain, in particular strokes, and for the treatment of neurodegenerative disorders.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 12, 15.12.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 51681 C2

UA 51681 C2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 681** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/27 A, A 61P 25/28 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98052705, 15.10.1996

(24) Дата набуття чинності: 16.12.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 26.10.1995 DE 195 39 861.0

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.12.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/DE96/01951, 19961015

(72) Винахідник(и):
Росток Ангеліка , DE,
Тобер Крістіна , DE,
Рундфельдт Кріс , DE,
Барч Рені , DE

(73) Власник(и):
АСТА МЕДІКА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) 2-АМІНО-4-(4-ФТОРБЕНЗИЛАМІНО)-1-ЕТОКСИ-КАРБОНІЛАМІНОБЕНЗОЛ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НАСЛІДКІВ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ЗНИЖЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ РОЗЛАДІВ

(57) Реферат:

Винахід відноситься до медицини, зокрема до застосування сполуки (I) або її фармацевтично прийнятних солей для профілактики та лікування

наслідків хронічного зниження мозкового кровообігу, зокрема інсультів, а також лікування нейродегенеративних розладів.

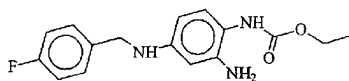
(I)

U A 5 1 6 8 1 C 2

U A 5 1 6 8 1 C 2

Опис винаходу

Даний винахід стосується використання 2-аміно-4-(4-фторбензиламіно)-1-етоксикарбоніламінобензолу згідно з Формулою I



(I)

або його фармацевтичне прийнятних солей для виготовлення фармацевтичного препарату для профілактики та лікування наслідків гострого та хронічного зниження мозкового кровообігу та нейродегенеративних розладів.

Сполука I виявляє себе як протисудомний засіб. Вона має широкий спектр впливу на різного роду експериментальне викликані судоми та у генетичних тваринних моделях, її ефективність щодо тварин є вищою за ефективність багатьох застосовуваних протисудомних засобів. Крім того, її вплив було відзначено як міорелаксуючий, жарознижуючий та анальгетичний (DE 42 00 259).

Проблема, пов'язана з багатьма протисудомними препаратами, насамперед такими посилюючими ГАМК речовинами, як фенолбарбітал, діазепам, клоназепам, а також фенітоїн, що блокує натрієві канали, полягає у тому, що вони негативно впливають на розумову працездатність. Через посилення інгібування у мозку разом з протисудомним впливом спостерігається гальмування центральної нервової системи (седативний ефект), який знижує можливості рецепторного апарату пацієнта.

Ці протисудомні засоби, таким чином, не можуть бути перспективними ані для експериментів на тваринах, ані для лікування пацієнтів. Наслідки зниження мозкового кровообігу, яке трапляється, скажімо, при інсультах, не послаблюються.

панами епілепсії також призводять до недостатнього забезпечення уражених ділянок мозку, яке, однак, пояснюється не зниженням кровообігу, а значною активацією клітин, через яку відбувається навантаження на кров'яні резерви, і постачання кров'ю стає недостатнім.

Тому існує потреба, у протисудомному засобі, який виявляє нейрозахисний вплив у навантаженому мозку.

Нейрозахисний вплив є необхідним також для лікування інших нейродегенеративних захворювань. До них належать, наприклад, хвороба Альцгеймера, хорея Гентингтона, розсіяний склероз, викликана СНІДом енцефалопатія та інші інфекційні форми енцефалопатії, спричинені вірусами краснухи, герпесу, бореліями та невідомими збудниками, хвороба Крейцфельда-Якоба, боковий аміотрофічний склероз (ALS), хвороба Паркінсона, спричинені травмами нейродегенерація та стани надмірного збудження нейронів, наприклад при медикаментозній абстиненції та інтоксикації, а також нейродегенеративні захворювання периферичної нервової системи, такі як поліневропатія та поліневрит.

Для лікування зниження мозкового кровообігу при інсультах на цей час застосовуються різні напрямки. Як профілактичні засоби можуть застосовуватися медикаменти, які стримують утворення тромбів і підвищують плинність крові, наприклад такі, як ацетилсаліцилова кислота. Щоправда, подібні заходи мають лише суто профілактичне значення, а для лікування вони не придатні.

У разі хронічного зниження мозкового кровообігу застосовують медикаменти, що розширюють судини подібно до антагоністів кальцію.

Для лікування інсульту як гострого зниження мозкового кровообігу можуть також застосовуватися препарати, що мають тромболітичну дію для усунення випадкового закупорення судин. Однак вони можуть застосовуватися лише тоді, коли ретельне обстеження однозначно показало, що причиною інсульту не є крововилив у мозок. У ході клінічних випробувань для лікування інсультів використовують препарати, що діють як антагоністи NMDA і безпосередньо гальмують надмірну активність клітин з недостатнім постачанням. Однак ці речовини виявляють високу ймовірність побічних ефектів. У даний час існує думка, що з цієї причини вони можуть застосовуватися лише для інтенсивної медичної допомоги після точного з'ясування діагнозу. До того ж, антагоністи NMDA через зниження пластичності головного мозку справляють негативний вплив на здатність до навчання. Тому, згідно з існуючою на цей час думкою, профілактичне застосування цих препаратів виключається, незважаючи на добрий профілактичний вплив, виявлений в експериментах на тваринах.

Задачею даного винаходу є приготування лікарського препарату з добрими нейрозахисними властивостями та незначною ймовірністю побічних ефектів для профілактики та лікування інсультів, зниження мозкового кровообігу та інших станів, пов'язаних з навантаженням нервових клітин.

Несподівано було виявлено, що сполука I продемонструвала значний нейрозахисний вплив в експериментах на тваринах.

Це відкриває небачені досі можливості профілактики та лікування наслідків гострого та хронічного зниження мозкового кровообігу, зокрема при інсульті, а також нейродегенеративних захворювань.

Фармакологічні дослідження

Мета дослідження сполуки I у моделях зі здатністю до навчання та нейрозахистом полягала в оцінці можливого впливу на ці параметри, бо сполука I, крім іншого, виявляє посилюючий вплив на ГАМК. Оскільки хворий на епілепсію пацієнт через неодноразові напади нерідко страждає від недостатньої здатності до навчання, ці досліді проводили на тваринах, яким було введено амнестичний фактор, який, таким чином, знижував їхню здатність до навчання. Для цього тварин або неодноразово піддавали електрошокові, або викликали алкогольний абстинентний синдром; для оцінки безпосереднього нейрозахисного впливу у тварин викликали хронічне зниження кровообігу у головному мозку через перекриття кровоносних судин. Усі ці

пошкодження призводять до зниження здатності до навчання, яке слід вважати за показник пошкодження нервових клітин. У цих моделях посилюючи ГАМК медикаменти протиепілептичної дії, такі як діацепам, та блокувальники натрієвих каналів, такі як фенітоїн, не виявляють ніякого позитивного ефекту, а при великих дозах трапляється навіть негативний вплив на здатність до навчання.

Моделі дослідження

Втрата здатності до навчання через зниження кровообігу у мозку

У цій моделі щурам під наркозом перекривали одну з шийних артерій (сонну артерію).

Тварини прокидалися після наркозу, і в результаті у них спостерігалось зниження здатності до навчання. Це було встановлено шляхом тестування зі стрибками. Під час цих дослідів тварини мали навчитися ухилитися від легкого електричного удару по ногах, про який їм заздалегідь повідомлялося акустичним сигналом, стрибнувши на вертикально звисаючу над підлогою паличку. Здатність до навчання вимірювали у відсотках за кількістю умовних реакцій (стрибків на паличку під час акустичного сигналу).

Інтактні та фіктивно прооперовані тварини (піддані наркозові з розтином у місцях проходження судин, але без накладання лігатури) дуже швидко з'ясували зв'язок між акустичним сигналом та наступним неприємним електричним ударом. Через 4 дні досліду з 10 спробами щоденно тварини реагували майже на кожний звуковий сигнал стрибками на вертикальну паличку.

Через накладання лігатури на ліву сонну артерію ця здатність до навчання знижується приблизно вдвічі.

Після внутрішньочеревного введення 2 мг/кг сполуки I за одну годину до кожної фази досліду тварини з лігатурами, незважаючи на існуюче ушкодження, несподівано виявляли таку ж саму, а тенденційно навіть кращу здатність до навчання, ніж непрооперовані тварини. Однак при попередньому введенні тваринам діацепаму (0,3мг/кг внутрішньочеревне, за 1 годину перед кожною фазою) здатність до навчання залишалася такою ж поганою, як і у тварин з ушкодженнями, яким препарати не вводилися.

Те ж саме стосується й протисудомного препарату фенітоїну (3 та 10мг/кг): здатність до навчання не покращується.

Покращення здатності до навчання, незважаючи на знижений мозковий кровообіг, є показником клітиннозахисної дії, оскільки здатність до навчання мають лише повністю функціонуючі нервові клітини.

Тому від сполуки I можна сподіватися клітинно-захисної дії, наприклад, навколо ділянки інфаркту, де також спостерігається зниження кровообігу, або щодо навантажених клітин, які страждають від відносної нестачі енергії.

Отже, існує можливість зниження обсягу інфаркту та шкоди від нього, а також виживання перевантажених клітин.

Лігатура лівої сонної артерії	1 день	2 день	3 день	4 день
2мг/кг сполуки I	20 ± 2,6	59 ± 7,7 *	64 ± 9,1 *	70 ± 6,5 **
Контрольна лігатура	16 ± 2,2	30 ± 3,7 **	36 ± 3,1 **	39 ± 3,8 **
Контрольна псевдолігатура	18 ± 2,0	55 ± 6,9	59 ± 5,9	62 ± 5,9
0,3мг/кг діацепаму	9 ± 1,8	37 ± 4,2 *	38 ± 5,1	44 ± 5,0
Контрольна лігатура	13 ± 3,0 *	30 ± 2,1 **	37 ± 2,6 **	38 ± 3,6 **
Контрольна псевдолігатура	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8
10мг/кг фенітоїну	13 ± 2,1	38 ± 4,2	45 ± 5,6	48 ± 4,4 *
3мг/кг фенітоїну	14 ± 1,6	38 ± 3,6	39 ± 4,1	42 ± 4,7
Контрольна лігатура	13 ± 3,0 *	30 ± 2,1 **	37 ± 2,6 **	38 ± 3,6 **
Контрольна псевдолігатура	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8

Значну різницю між фіктивно прооперованою контрольною групою та контрольною групою з лігатурами (t-Тест) позначено * p < 0,05 та ** p < 0,01.

Значну різницю між контрольною групою з лігатурами та інтактною групою позначено * p < 0,05 та ** p < 0,01.

Сполука I виявила помітний вплив не лише у цій моделі; викликане неодноразовим застосуванням електрошоку зниження здатності до навчання у випадку попереднього введення 2 мг/кг сполуки I за одну годину до досліду було не таким значним.

Тоді як на 4 день експерименту піддослідні тварини з ушкодженнями демонстрували лише 32 ± 2,9 % умовних реакцій, у тварин, яким вводили сполуку, показник умовних реакцій становив 45 ± 4,5 %.

Цей вплив спостерігався й у випадку попереднього введення препарату за 2 години. У цьому разі показник умовних реакцій зріс з 35 ± 3,7 % у контрольній групі до 52 ± 3,9 % в групі, де було введено сполуку.

Спостерігалось також поліпшення при зниженні здатності до навчання в результаті алкогольної абстиненції.

Сполука I, таким чином, може застосовуватися як високоспецифічна речовина для лікування наслідків гострого та хронічного зниження мозкового кровообігу, зокрема при інсультах, а також станів, що виникають під час та після навантаження на нервові клітини.

Завдяки незначним побічним ефектам, виявленим речовиною в експериментах на тваринах, сполука I може використовуватися також для профілактики згаданих вище захворювань.

Сполука I за структурою є подібною до флупіртину, центрального анальгетика, який вводять у клінічних умовах. І хоча при застосуванні флупіртину спостерігався NMDA-антагоністичний ефект (WO 95/05175), для сполуки I подібне в експериментах in vitro може бути виключено.

Не було виявлено ані будь-якої спорідненості з різними ділянками зв'язування NMDA-рецептора, ані будь-якого прямого впливу пропущеного крізь NMDA струму.

При поглибленому дослідженні центрального анальгетичного впливу сполуки I із застосуванням тесту з гарячою пластинкою виключається, на відміну від флупіртину, будь-який центральний анальгетичний вплив, виявлений флупіртином у середньоефективній дозі 30мг/кг у тесті з гарячою пластинкою на мишах.

Антагоністи NMDA можуть викликати важкі психічні розлади, такі як атаксія зі стереотипними симптомами.

Сполука I та спосіб її виготовлення є відомими (DE 42 00 259).

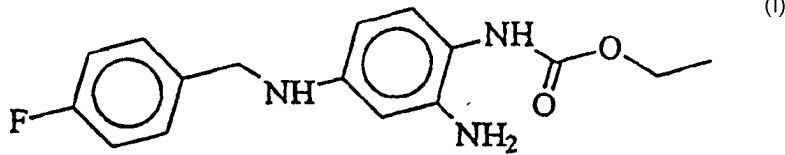
Сполука може бути введена традиційним способом у звичних формах, таких як таблетки, капсули, драже, пілюлі, гранули, сиропи, емульсії, суспензії та розчини з відповідними інертними, нетоксичними, фармацевтичне прийнятними носіями та/або допоміжними речовинами.

При цьому денна доза сполуки I для перорального або парентерального призначення має становити 50-500мг.

У разі необхідності припускаються відхилення від зазначеної кількості, залежно від ваги тіла та конкретного призначення.

Формула винаходу

1. Застосування сполуки формули I



або її фармацевтично прийнятних солей як активної речовини для виготовлення фармацевтичного препарату для профілактики та лікування наслідків хронічного зниження мозкового кровообігу, зокрема інсультів.

2. Застосування сполуки по п. 1, яке відрізняється тим, що сполуку використовують для виготовлення фармацевтичного препарату для лікування нейродегенеративних захворювань.

3. Застосування по п. 2, яке відрізняється тим, що до зазначених нейродегенеративних захворювань належать такі захворювання, як хвороба Альцгеймера, хорея Гентингтона, розсіяний склероз, боковий аміотрофічний склероз, хвороба Крейцфельда-Якоба, хвороба Паркінсона, а також викликана СНІДом енцефалопатія та інші інфекційні форми енцефалопатії, спричинені вірусами краснухи, герпесу, бореліями та невідомими збудниками, спричинені травмами нейродегенерація та стани надмірного збудження нейронів, наприклад при медикаментозній абстиненції та інтоксикації, а також нейродегенеративні захворювання периферичної нервової системи, такі як поліневропатія та поліневрит.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.