



(51) МПК
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010108315/15, 05.03.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 05.03.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.03.2010

(45) Опубликовано: 27.08.2011 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2155036 C2, 27.08.2000. RU 2242471 C1, 07.12.2004. RU 2291867 C2, 20.01.2007. RU 2366658 C2, 10.09.2009. WO 00/12077 A1, 09.03.2000.

Адрес для переписки:

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора
 Попова, 14, Санкт-Петербургская
 Государственная химико-фармацевтическая
 академия

(72) Автор(ы):

**Абышев Азад Зиядович (RU),
 Крауз Владислав Алексеевич (RU),
 Ивкин Дмитрий Юрьевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

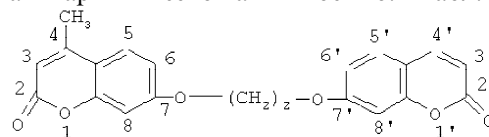
**Государственное образовательное
 учреждение высшего профессионального
 образования САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
 ГОСУДАРСТВЕННАЯ ХИМИКО-
 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ
 Федерального агентства по
 здравоохранению и социальному развитию
 (ГОУ ВПО СПХФА Росздрави) (RU)**

(54) АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ 4-МЕТИЛ-7,7'-ЭТИЛЕНДИОКСИ-2Н-1-ДИБЕНЗОПИРАН-2,2'-ДИОНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и фармации и касается нового антиаритмического средства на основе соединения гетероциклического ряда, производного 2Н-1-бензопиран-2-она, а именно - 4-метил-7,7'-этилендиокси-2Н-1-дибензопиран-2,2'-диона формулы 1.

Соединение обладает высокой антиаритмической активностью. 4 табл.



$C_{21}H_{16}O_6$ (I),

(1)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2010108315/15, 05.03.2010**(24) Effective date for property rights:
05.03.2010

Priority:

(22) Date of filing: **05.03.2010**(45) Date of publication: **27.08.2011 Bull. 24**

Mail address:

**197376, Sankt-Peterburg, ul. Professora Popova,
14, Sankt-Peterburgskaja Gosudarstvennaja
khimiko-farmatsevticheskaja akademija**

(72) Inventor(s):

**Abyshev Azad Zijadovich (RU),
Krauz Vladislav Alekseevich (RU),
Ivkin Dmitrij Jur'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

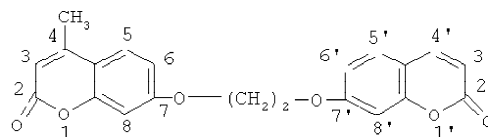
**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija SANKT-
PETERBURGSKAJa GOSUDARSTVENNAJa
KhIMIKO-FARMATsEVTIChESKAJa
AKADEMIJa Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiju (GOU
VPO SPKhFA Roszdrava) (RU)**

(54) ANTIARRHYTHMIC MEDICATION BASED ON 4-METHYL-7,7'-ETHYLENEDIOXY-2H-1-DIBENZOPYRAN-2,2'-DIONE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and pharmacy and deals with novel antiarrhythmic medication based on compound of heterocyclic series, 2H-1-benzopyran-2-on derivative, namely - 4-methyl-7,7'-ethylenedioxy-2H-1-dibenzopyran-2,2'-dione of formula



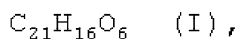
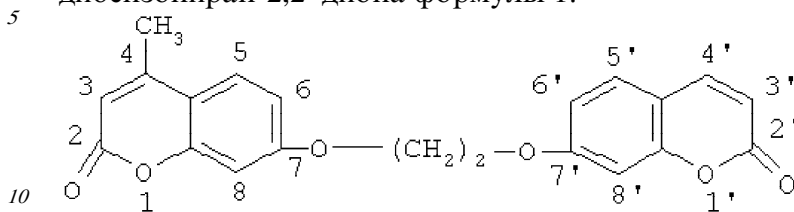
$$C_{21}H_{16}O_6 \text{ (I)}, \quad (1)$$

1.

EFFECT: compound possesses high antiarrhythmic activity.

4 tbl, 5 ex

Изобретение относится к медицине и фармации и касается нового антиаритмического средства на основе соединения гетероциклического ряда, производного 2Н-1-бензопиран-2-она, а именно - 4-метил-7,7'-этилендиокси-2Н-1-добензопиран-2,2'-диона формулы 1:



15 которое обладает выраженной антиаритмической активностью и может найти применение в медицинской практике при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

В медицинской практике при сердечных аритмиях рекомендован ряд препаратов: финоптин, различные лекарственные формы нифедипина, дилтиазем, амлодипин и др., - обладающих короткой и пролонгированной антикальциевой активностью [Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2000. Т.1. с.413-415; Кулешова Э.В. Антагонисты кальция и их роль при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы: Лекции // Вестник аритмологии. 1998. №10. с.50-58; 1999. №11. с.28-34].

20 Однако все известные препараты обладают большей или меньшей частотой побочных эффектов, в частности финоптин до 10%, а нифедипин до 30%, проявляющихся в виде отечности голеней, гипотонии, изменения частоты сердечных сокращений и др.

Кроме того, за последние годы отмечено, что использование коротко действующих дигидропиридинов, особенно нифедипина, может увеличивать риск развития злокачественных опухолей, инфаркта миокарда и смерти у больных артериальной гипертонией [Кулешова Э.В. Антагонисты кальция и их роль при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, 2002: В 2 ч.; Furberg C.O., Psaty B.M., Meyer J.V. Circulation. 1995. V.92. P.1326-1331; Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. // JAMA. 1995. V.274. P.620-625; Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H. et al. // Lancet 2000. V.356 (9246). P.1970-1974].

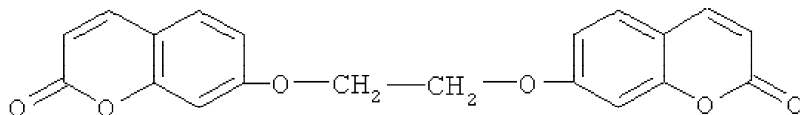
В опытах на животных также была установлена эмбриотоксичность дилтиазема и большинства антагонистов 1,4-дигидропиридинового ряда. При длительной терапии дилтиаземом, нифедипином и фелодипином в ранние сроки беременности описаны случаи внутриутробной гибели плода и аномалии развития скелета у новорожденных. Поэтому дилтиазем и все 1,4-дигидропиридиновые производные первого и второго поколения противопоказаны в любые сроки беременности [Svensson A. // Clin. Exp. Hypertension. 1993. V.15. P.1353-1361; Lowe S.A., Rubin P.C. // J.Hypertension. 1992. V.10. P.201-207].

45 В связи с вышеизложенным проблема поиска новых антагонистов ионов кальция из других групп гетероциклических соединений (не 1,4-дигидропиридинового ряда), обладающих выраженной антиаритмической активностью, остается актуальной для практической медицины, особенно для клинической кардиологии.

50 К настоящему времени синтезировано значительное число производных 2Н-1-бензопиран-2-она и для некоторых из них изучены физико-химические и фармакологические свойства [Патент №2242471 РФ, 7 МПК С07D 311/06, С07D 407/12, А61К 31/352, А61Р 9/06. Производные 2Н-1-бензопиран-2-она, проявляющие

антикальциевую активность].

Наиболее близким по структуре, физико-химическим и фармакологическим свойствам к заявляемому средству является 7,7'-этилендиокси-2Н-1-дibenзо-пиран-2,2'-дион (II) - (прототип) под торговым названием диуманкал [Патент №2155036 РФ, 7 МПК А61К 31/35. Средство для лечения ишемической болезни сердца / Абышев А.З., Дьячук Г.И.; Патент №2187303 РФ, 7 МПК А61К 31/352, А61Р 9/10. Способ получения таблеток диуманкала-forте по 0,01 г/ Абышев А.З., Агаев Э.М., Марищенко О.В.].



(II)

Соединение II одобрено Фармакологическим Государственным комитетом МЗСР РФ (протокол №10 от 27.06.96) и приказом Министра здравоохранения разрешен к применению в медицинской практике в виде таблеток по 0,01 г (диуманкал-forте) для лечения ишемической болезни сердца у взрослых (приказ №202 от 14.07.97).

Диуманкал обладает антикальциевой активностью и отличается от антагонистов кальция фенилалкиламинового и 1,4-дигидропиридинового рядов более высокой активностью (30 мг/сут.) и низкой токсичностью ($LD_{50}=2500$ мг/кг).

Следует отметить, что представитель фенилалкиламинов - финоптин активен в дозах 240-480 мг/сут., 1,4-дигидропиридинов - нифедипин - 30-60 мг/сут. и бензотиазепинов - дилтиазем - 240-360 мг/сут.

Диуманкал одновременно проявляет антикальциевую и антиаритмическую активность, однако последнее свойство недостаточно выражено.

Известно, что не все вещества, обладающие способностью блокировать кальциевые каналы, имеют выраженную антиаритмическую активность. Так, производное 1,4-дигидропиридина нифедипин - блокатор кальциевых каналов. Однако механизм его действия связан с увеличением коронарного кровотока, снижением силы сердечных сокращений, работы сердца и потребности миокарда в кислороде, а не с антиаритмическим действием, выраженным крайне слабо.

Известно действующее вещество заявляемого средства: 4-метил-7,7'-этиленди-окси-2Н-1-дibenзопиран-2,2'-дион [Патент №2242471 РФ, 7 МПК С07D 311/06, С07D 407/12, А61К 31/352, А61Р 9/06. Производные 2Н-1-бензопиран-2-она, проявляющие антикальциевую активность/ Абышев А.З., Агаев Э.М.]. В патенте описан синтез 4-метил-7,7'-этилендиокси-2Н-1-дibenзопиран-2,2'-диона в ряду других производных, подтверждено его строение. Однако в описании не приведены сведения о фармакологической активности и токсичности конкретно этого соединения, без чего нельзя говорить о допустимости создания лекарственного средства на основе этой субстанции.

Задача изобретения - расширение арсенала антиаритмических средств, поиск нового средства на основе гетероциклических соединений ряда 2Н-1-бензопиран-2-она, имеющего низкую токсичность и обладающего более выраженной антиаритмической активностью, чем соединения, применяющиеся в медицинской практике, а именно фенилалкиламины, 1,4-дигидропиридины и бензотиазепины, и чем наиболее близкий аналог (прототип) - диуманкал.

Указанная задача достигается созданием антиаритмического средства на основе 4-метил-7,7'-этилендиокси-2Н-1-дibenзопиран-2,2'-диона.

Изобретение иллюстрируется примерами синтеза и исследования антиаритмической

активности.

Пример 1. Методика синтеза 4-метил-7,7'-этилендиокси-2Н-1-добензопиран-2,2'-дион (1).

5 В двухгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 100 мл ДМФА, соответствующие навески 7-оксибензопиран-2-она, 4-метил-7-(2'-бромэтиленокси)-бензопиран-2-она и углекислого калия. Реакционную смесь нагревают на масляной бане (от 80°C до 110°C) при постоянном перемешивании
10 в течение 2 часов, после чего охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают водой, и остаток перекристаллизовывают из этанола. При этом получают индивидуальное вещество брутто формулы $C_{12}H_{16}O_6$ (1) с т.пл. 208-210°C с хорошим выходом - 89%.

15 ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 1720 (-C=O), 1610, 1530, 1500 (-CH=CH-), 1450, 1405 (-O-CH₂-), 1360 (-CH₃).

ПМР-спектр (CDCl₃, δ , м.д.): 6,30 и 7,10 (д, J=9,5 Гц, Н-3,3' и Н-4), 6,20 (с, Н-3'), 7,50 и 7,40 (д, J=8,5 Гц, Н-5,5' и Н-6,6'), 6,90 (с, 8,8'), 4,50 (с, -O-CH₂CH₂-O-), 2,40 (с, =C-CH₃).

Приведенные спектральные данные полностью согласуются со структурой 1.

20 Пример 2. Определение острой токсичности и сравнительной эффективности различных антагонистов кальция на мышах.

Определение острой токсичности проводят по методу Прозоровского [Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакол. и токсикол. 1978. №4. С.497], а именно: для определения ЛД₅₀ каждой субстанции берут 4 группы белых беспородных мышей по 3 животных в каждой. Исследуемые вещества вводят внутрибрюшинно в различных дозах и по таблице определяют острую токсичность. Проводят также скрининг-исследование с целью определения оптимального времени и доз исследуемых субстанций (АДВ-125 - лабораторный код алкильного производного заявляемого средства), которые вводили
30 до инъекции раствора кальция хлорида в дозе, вызывающей 100-процентную летальность животных. Результаты эксперимента, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о том, что заявляемое средство относится к низкотоксичным, эффективная доза пересчитывалась в дальнейших экспериментах с мышью на крыс.
35

Пример 3. Испытание антиаритмической активности заявляемой субстанции на хлорид кальциевой модели у крыс.

40 Данное соединение в дозе 0,05 мг/кг вводят группе белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г (10 особей) в хвостовую вену. Контрольной группе крыс вводят равновеликий объем воды для инъекций с добавлением твина-80. Через 2 минуты после этого животным вводят внутривенно 330 мг/кг хлорида кальция в виде 10% раствора. Препаратами сравнения являются верапамил (10 мг/кг), нифедипин (1 мг/кг) и диуманкал (0,1 мг/кг). Электрокардиограмму регистрируют во II стандартном отведении. Учитывают процент крыс с аритмией, с нарушением проводимости, длительность аритмии и процент гибели животных.
45 Экспериментальные данные достоверно свидетельствуют о более высокой антиаритмической активности заявляемого соединения, чем у препаратов сравнения. Результаты представлены в табл.2.

50 Пример 4. Испытание антиаритмической активности представленного соединения на оуабаиновой модели у крыс.

Заявляемое вещество в дозе 0,05 мг/кг вводят внутривенно за 2 минуты до введения оуабаина в дозе 0,3 мг/кг. Электрокардиограмму регистрируют во II стандартном

отведении каждые 2 минуты в течение получаса. Эффективность определяют по способности предупредить гибель животных в процентах по отношению к гибели животных в группе контроля.

Заявляемое соединение не менее эффективно на данной модели, чем препараты сравнения. Результаты представлены в таблице 3.

Пример 5. Испытание антиаритмической активности заявляемого средства на модели аритмии желудочкового типа, вызываемой путем нарушения кровоснабжения миокарда.

Исследование проводят по методике острой окклюзии коронарной артерии у крыс. Наркотизированную эфиром крысу фиксируют на препаровальном столике и вскрывают грудную клетку в 4 подреберье слева. Под левую веточку аорты подводят лигатуру, концы нити выводят наружу и зашивают мышцы и кожу. Через 3 дня производят снятие ЭКГ во II стандартном отведении до затягивания нити и после. Субстанции и препараты сравнения вводят за 2 минуты до ишемизации миокарда. Наблюдают развитие признаков ишемии миокарда: снижение вольтажа зубца R, выраженный подъем интервала ST. Параметры выраженности ишемии оценивают критерием Стьюдента. Каждая группа животных состоит из 10 белых беспородных крыс-самцов. После проведения эксперимента животных вскрывают с целью подтверждения правильности операции [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под общей редакцией Р.У.Хабриева. 2-е Изд. М.: Медицина, 2005. С.421].

На основании полученных данных видно, что заявленное соединение снижало развитие признаков ишемии миокарда достоверно и в значительно большей степени, чем препарат сравнения. Результаты представлены в таблице 4.

Таким образом, заявляемое средство является низкотоксичным и более эффективным на приведенных моделях, чем препараты сравнения. Выявленные свойства позволяют рекомендовать его для проведения клинических испытаний как нового относительно безопасного антагониста кальциевых каналов с выраженным антиаритмическим действием с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику.

Таблица 1

Острая токсичность и сравнительная активность известных антагонистов кальция и изучаемых комбинированных гетероциклических соединений на хлорид кальциевой модели у мышей

Препараты	Доза, мг/кг	Время действия субстанций до инъекции раствора кальция хлорида (мин) и процент выживших животных (%)		ЛД ₅₀ , мг/кг
		2 мин	5 мин	
Кальция хлорид	330,0	0	-	-
Верапамил	10,0	50	30	41,0 (36-46)
Нифедипин	1,0	90	80	190,0 (150-230)
Диуманкал	0,1	50	100	2500,0 (2250-2750)
Заявляемое ср-во	0,1	100	100	760 (740-780)
АВД-125	0,1	40	30	1890 (1700-2080)

Таблица 2

Купирование аритмии у крыс на хлорид кальциевой модели

Препараты	Доза, мг/кг	Процент крыс с аритмией, %	Процент крыс с нарушением проводимости, %	Длительность аритмии, сек	Процент гибели животных, %
Кальция хлорид	330,0	100	100	50,1±5,2	100
Верапамил	10,0	60	50	46,5±4,1	50
Нифедипин	1,0	30	20	40,7±3,8	20

Диуманкал	0,1	70	40	42,2±3,5	50
Заявляемое ср-во	0,05	20	20	36,6±2,8	10
АВД-125	0,05	70	60	48,5±3,2	60

5

Сравнительная эффективность блокаторов кальциевых каналов по купированию аритмий у крыс на оуабаиновой модели				
Препараты	Доза, мг/кг	Процент крыс с аритмией, %	Процент крыс с нарушением проводимости, %	Процент гибели животных, %
Оуабаин	0,3	100	80	30
Верапамил	10,0	0	0	0
Диуманкал	1,0	0	0	0
Заявляемое ср-во	0,05	0	0	0
АВД-125	0,05	60	50	20

10

15

Сравнительная эффективность различных блокаторов кальциевых каналов по купированию аритмии на модели перевязки левой ветви аорты			
Препараты	Доза, мг/кг	Вольтаж зубца R (% к исходному уровню)	Выраженность подъема интервала ST (% к уровню контроля)
Растворитель	-	45,3	100,0
Нифедипин	1,0	57,1*	83,7*
Диуманкал	0,1	58,0*	81,9*
Заявляемое ср-во	0,1	59,4*	80,7*
АВД-125	0,1	54,1*	89,2*

* - p<0,05 по сравнению с контролем.

20

25

Формула изобретения

Антиаритмическое средство, включающее 4-метил-7,7'-этилендиокси-2Н-1-добензопиран-2,2'-дион в качестве активного вещества.

30

35

40

45

50