



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **58811** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**C07C 233/65** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2011.01)  
**A61P 43/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) **N-((1Z)-2-ОКСО-1-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3Н-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-2-[(ФЕНІЛЕТИЛ)АМІНО]ЕТИЛ)БЕНЗАМІД, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ ДІЮ**

1

2

(21) u201011765

(22) 04.10.2010

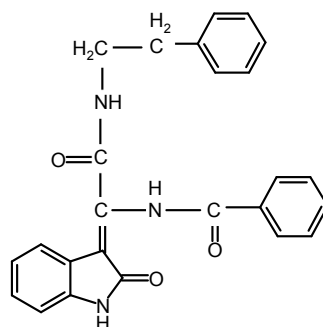
(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ,  
КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, АЛТУХОВ  
ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КОНОНЕНКО  
НАДІЯ МИКОЛАЇВНА, ГАМАН ДІНА  
ВОЛОДИМИРІВНА, КОЛІСНИК ЮЛІЯ СЕРГІЇВНА,  
РИБАЛКІН МИКОЛА ВІКТОРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

(57) N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил)бензамід загальної формули:



що проявляє антигіпоксичну активність.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил)бензаміду, що проявляє антигіпоксичну дію.

Проблема гіпоксії є широко розповсюдженим явищем, яке виникає як в умовах дефіциту кисню у зовнішньому середовищі, так і внаслідок самих різних патологій, пов'язаних з порушенням функцій дихальної та серцево-судинної систем, а також транспортної функції крові. При цьому відбувається зниження постачання кисню в тканини до рівня, недостатнього для підтримання функцій метаболізму та структури клітини. Це визначає актуальність проблеми та її важливість для практичної та теоретичної медицини. Серед різних методів корекції гіпоксичних станів найбільший інтерес викликає фармакологічний захист з використанням препаратів метаболічного обміну, дія яких спрямована на підтримку енергетичного резервного стану. Таким чином, актуальним є пошук нових засобів, які мають антигіпоксичну дію і використання яких дозволило би підвищити ступінь резистентності клітин

життєво важливих органів до гіпоксії та таким чином знизити відсоток розвитку постгіпоксичних енцефалопатій. Такі препарати отримали назву антигіпоксанти [1].

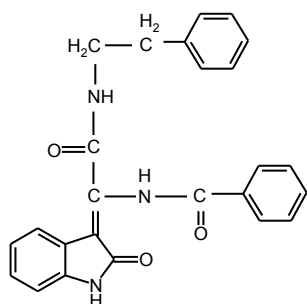
Відомим антигіпоксичним засобом є мексидол [2]. Він проявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором.

Недоліком препарату є розвиток алергічних реакцій, блювання, сухість слизової оболонки ротової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності.

В основу корисної моделі поставлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу антигіпоксичну активність при низькій токсичності і може використовуватись як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил)бензаміду загальної формули:

(19) **UA** (11) **58811** (13) **U**



що проявляє антигіпоксичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону і β-фенілетиламіну в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі етанолу при нагріванні.

Одержують N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензамід- кристалічну речовину з температурою плавлення 250-252°C. Брутто-формула C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

До розчину 1,45г (0,005моль) 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону в 15мл етанолу додають 0,61г (0,005моль) β-фенілетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним

холодильником протягом 40 хвилин, потім охолоджують. Осад відфільтровують, висушують та кристалізують із діоксану. Одержують N-((12)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензамід. Вихід 1,97г (96%). Т<sub>пл.</sub>=250-252°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 12,89 (1H, с, NH-індол), 11,05 (1H, с, NHCO), 8,99 (1H, с, CONH), 8,05-6,95 (14H, м, H-аром.), 3,52 (2H, к, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,98 (2H, к, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 72,87; H 5,23; N 10,09. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вираховано, %: C 72,98; H 5,14; N 10,21.

Приклад 2.

Антигіпоксичну активність заявленої сполуки N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензаміду та препарату порівняння - мексидолу вивчали у дослідях на білих нелінійних мишах-самцях масою 15-22г в умовах гострої гемічної гіпоксії за стандартною моделлю [3].

Оцінку антигіпоксичної активності проводили за показником середньої тривалості життя експериментальних тварин за умов профілактичного введення досліджуваних сполук та ЛД<sub>50</sub>.

Результати вивчення антигіпоксичної активності та гострої токсичності заявленої сполуки та мексидолу наведені у таблиці.

Таблиця

Вивчення антигіпоксичної активності та токсичності  
N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензаміду  
та мексидолу у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість життя, % до контролю	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
Заявлена сполука	18,6	186,4	3509
мексидол	100,0	156,8	405

Як видно з таблиці 1 N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензамід має виражену антигіпоксичну дію. За своєю активністю він перевищує мексидол та має набагато нижчу токсичність. Антигіпоксичний індекс, який характеризує широту терапевтичної дії N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензаміду майже у 46 разів більший, ніж у препарату порівняння.

Таким чином, заявлена сполука N-((1Z)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензамід проявляє виражену антигіпоксичну дію при низькій токсичності, одержується за доступною технологією, може бути одержаною в промислових умовах з використанням стандартного

обладнання, доступних екологічно-безпечних реактивів, має 96% вихід. У синтезі N-((12)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-2-[(фенілетил)аміно]етил}бензаміду використовуються вітчизняні субстанції.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2т. - Т.2. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. -С.182-184.

2. Компендіум 2007 - лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. - К.: МОПОН, 2007. - Т.1. - С.Л-856-Л857.

3. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. -М.: Наука, 2000. -352с.