



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87019 (13) C2

(51) МПК

C07D 209/04 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-(2(ФЕНІЛЕТИЛ)АМІД-2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ З АНТИГІПОКСИЧНОЮ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, ДІУРЕТИЧНОЮ ДІЄЮ

1

(21) а200708419

(22) 23.07.2007

(24) 10.06.2009

(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, UA, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, UA, БЕРЕЗНЯКОВА АЛЛА ІЛЛІВНА, UA, ШЕВЦОВ ІГОР ІВАНОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56) UA 55085 A, 15.03.2003

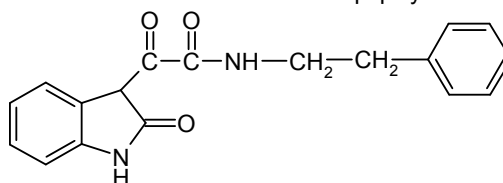
SU 749063 A1, 10.09.1996

WO 03/082853 A1, 09.10.2003

2

Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 2002. – Т.1.– С.170, 477-479, – Т.2.–С. 186-187

(57) N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти загальної формули



з антигіпоксичною, протизапальною, діуретичною дією.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти з антигіпоксичною, протизапальною, діуретичною дією.

Киснева недостатність спостерігається при ряді патологічних станів (ішемічній хворобі серця, порушеннях функцій мозку, легень, печінки, нирок, очей, патології плоду та ін.). Нерідко гіпоксія не тільки ускладнює перебіг захворювання, але й визначає його результат.

В останні роки великий інтерес викликають фармакологічні засоби, які поліпшують утилізацію кисню організмом, зменшують потребу в ньому органів і тканин, і тим самим сприяють зменшенню гіпоксії і підвищенню стійкості організму до кисневої недостатності. Такі препарати отримали назву антигіпоксанти.

Сучасна номенклатура засобів з комплексною антигіпоксичною, протизапальною та діуретичною дією дуже обмежена, а для існуючих препаратів характерна наявність побічних ефектів, що свідчить про необхідність подальшого пошуку нетоксичних та достатньо ефективних препаратів. Їх використання має широкі перспективи, оскільки вони нормалізують основу життєдіяльності клітини - її енергетику, а у критичних станах можуть запо-

бігати розвитку незворотних змін в органах і вносити вирішальний вклад у порятунок хворого.

Відомі лікарські засоби з окремими видами фармакологічної активності: антигіпоксичний засіб мексидол, засіб з діуретичною та антигіпоксичною дією гіпотіазид, засіб з протизапальною дією вольтарен (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 2002. - Т.1. - С.170, 477-479, - Т.2. - С.186-187).

Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких головний біль, біль у животі, висипання на шкірі, гіпокаліємія і гіпохлоремія (гіпотіазид), ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (вольтарен).

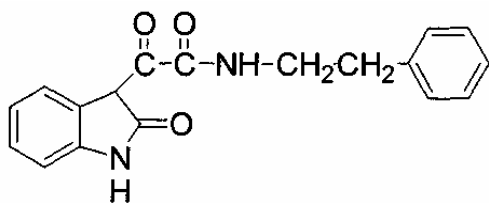
В основу винаходу поставлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу антигіпоксичну, протизапальну, діуретичну активність при низькій токсичності і може використовуватись як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти загальної формули:

(13) C2

(11) 87019

(19) UA



який проявляє високу антигіпоксичну, протизапальну, діуретичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і β-фенілетиламіну в еквімолекулярних співвідношеннях в середовищі ДМФА.

Одержують N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти - кристалічну речовину з температурою плавлення 250-252°C. Брутто-формула C₁₈H₁₆N₂O₃.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

До розчину 1,16г (0,005моль) етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у 3мл диметилформаміду додають 0,61г (0,005моль) β-фенілетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин. Реакційну масу охолоджують, виливають у воду, а осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану. Вихід 1,51г (98%).

Приклад 2

Антигіпоксичну активність N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та препарату порівняння - мексидолу вивчали у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях масою 18-22г в умовах гострої гіпобаричної гіпоксії за стандартною моделлю.

Оцінку антигіпоксичної активності проводили за показником середньої тривалості життя експе-

риментальних тварин за умов профілактичного введення досліджуваних сполук та ДЛ₅₀.

Результати вивчення антигіпоксичної активності та гострої токсичності заявленої сполуки та мексидолу наведені у табл.1.

Таблиця 1

Вивчення антигіпоксичної активності та токсичності N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I) та мексидолу у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість життя, % до контролю	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	18,6	225,0	1583
мексидол	140,0	153,0	405

За антигіпоксичною дією N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти перевищує мексидол та має набагато нижчу токсичність. Антигіпоксичний індекс, який характеризує широту терапевтичної дії у N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти майже у 30 разів більший, ніж у препарату порівняння.

Приклад 3

Вивчення протизапальної активності N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проводилось на моделі гострого карагенінового запалення на лабораторних мишах масою 18-22г та оцінювалось по здатності інгібувати розвиток набряку лапок до моменту максимального його прояву (через 3 години після введення флогогену). Результати вивчення протизапальної активності N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та препарату порівняння вольтарену наведені у табл.2.

Таблиця 2

Протизапальна активність N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I) та вольтарену

Сполука	ЕД ₅₀ , мг/кг	Приріст об'єму лапки через 3год., мм	Протизапальна активність, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	18,6	0,19±0,06	40,2	1583
вольтарен	8,0	0,21±0,04	51,6	112

Як видно з табл.2 N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти має виражену протизапальну активність: при попередньому одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 18,6мг/кг вірогідно зменшує запальний набряк у мишей. При цьому за антиексудативною дією він незначно поступається вольтарену. Слід зазначити, що гостра токсичність N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти нижче токсичності рефренс-препарату в 14 разів.

Приклад 4

Вивчення діуретичної активності заявленої сполуки проводилось за методом Є.Б. Берхіна на білих щурах-самцях масою 180±20г. В якості препарату порівняння використовували гіпотіазид. За показник інтенсивності сечовиділення брали кількість сечі, виділеної тваринами за 4 години у перерахунку на 100г маси тіла. Результати вивчення діуретичної активності заявленої сполуки та гіпотіазиду описані в табл.3.

Таблиця 3

Діуретична активність N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I) та гіпотіазиду у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	18,6	154,0	1583
гіпотіазид	20,0	218,0	1800

За даними табл.3 N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проявляє достатньо виражений діуретичний ефект при низькій токсичності.

Заявлена сполука N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проявляє виражену антигіпоксичну, протизапальну і діуретичну

активність при низькій токсичності, здобувається за доступною технологією, може бути одержана в промислових умовах з використанням стандартного обладнання, доступних екологічно-безпечних реактивів, має 98% вихід, у синтезі N-(2-фенілетил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти використовуються вітчизняні субстанції.