



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89542

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 59/00

C07D 209/00

A61K 31/00

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

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АМІДІВ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБІВ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

1

(21) а200800476

(22) 14.01.2008

(24) 10.02.2010

(46) 10.02.2010, Бюл.№ 3, 2010 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ШТРИГОЛЬ В'ЯЧЕСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ, СТИХАРНИЙ ОЛЕГ ОЛЕГОВИЧ, ЦАПКО ДАР'Я ДМИТРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 31653 C2 15.12.2000

UA 55085 C2 17.03.2003

SU 749063 A1, 10.09.1996

WO 03/082853 A1, 09.10.2003

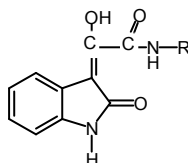
WO 2007044560, A2, 19.04.2007

Синтез, властивості та фармакологічна активність N-R-амідів 2-оксоіндолін-3-глюксілових кислот / В.В. Болотов, С.В. Ковальова, В.І. Степаненко, Д.Ю. Матвієнко // Фізіологічно активні речовини.- 1999.-№1(27).-С.51-54.

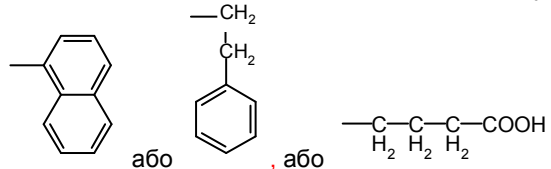
2

Cook; Pollock; Journal of the Chemical Society; 1949; р 3007-3011

(57) Застосування амідів 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти загальної формули



де R представляє радикал формули



як засобів церебропротекторної дії.

Винахід відноситься до фармації і медицини, а саме до засобів з церебропротекторною дією.

Профілактика та лікування церебрального інсульту є однією з найбільш актуальних та пріоритетних медичних та соціальних проблем. Порушення мозкового кровообігу посідає третє місце серед найчастіших причин інвалідності та смертності населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно реєструється 100-300 випадків інсультів на кожні 100000 населення, що є величезним економічним тягарем. Лідерами за частотою є порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом - до 80% випадків. Відповідно до цього існує значна потреба в лікарських препаратах, що захищають головний мозок від ішемії та можуть бути застосовані для профілактики ішемічного інсульту.

У більшості випадків хворі з порушенням мозкового кровообігу повинні приймати ліки протягом

тривалого часу, тому головними рисами цих лікарських засобів повинні бути висока ефективність при малій дозі та найменша кількість побічних дій. Асортимент препаратів, що захищають ішемізований мозок та мають вищезазначені властивості, є обмеженими. Тому створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

Найчастіше в терапії цереброваскулярних захворювань призначають препарати, що покращують мозковий кровообіг, антиагреганти, антигіпоксанти та препарати з нейротрофічним та ноотропним ефектом. В сучасних умовах хворим з порушенням мозкового кровообігу з лікувальною та профілактичною метою часто призначають ноотропний препарат пірацетам [1].

Пірацетам покращує гемодинаміку в ішемізованих ділянках мозку, а також за рахунок активізації енергетичних процесів призводить до збіль-

(13) C2

(11) 89542

(19) UA

шення стійкості тканин головного мозку до гіпоксії.

Проте цей препарат може викликати несприятливе збудження центральної нервової системи, підвищену дратівливість, порушення сну, диспепсичні явища; він здатний також загострювати перебіг коронарної недостатності, ініціювати алергічні реакції та збільшувати масу тіла. Його заборонено застосовувати у хворих на гостру ниркову недостатність, у дітей з цукровим діабетом.

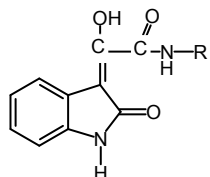
Відомим препаратом, який також широко застосовується при порушеннях мозкового кровообігу, є мексидол [2]. Він проявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором. Мексидол підвищує резистентність до порушення мозкового кровообігу.

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

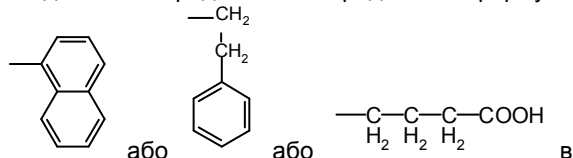
Відомі похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти: N-нафтиламід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I), N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (II), які проявляють антигіпоксичну та антоксидатну дію [3] і N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-масляна кислота (III), що характеризується протизапальною і анальгетичною активністю [4].

Завданням винаходу є розширення арсеналу церебропротекторних засобів за рахунок застосування амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за новим призначенням в якості церебропротекторних засобів для покращення якості лікування порушень мозкового кровообігу та одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



де R представляє радикал формули



якості церебропротекторних засобів.

Авторами вперше було виявлено церебропротекторну дію зазначених амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на моделі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у піддослідних тварин. Церебропротекторні властивості наведених амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти не відомі з джерел літератури.

Церебропротекторна дія амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти може бути пов'язана як з підвищенням стійкості центральної нервової системи до гіпоксії та антиоксидантним впливом на головний мозок, так і з покращенням мозкового

кровообігу.

Сполуки I, II, та III утворені взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і відповідних амінів в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі ДМФА.

Сполуку I одержують наступним чином: до розчину 1,16г (0,005моль) етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у 3мл диметилформаміду додають 0,72г α -нафтиламіну (0,005моль). 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 1,52г (98%).

Сполуку II одержують: 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%).

Сполуку III одержують: до 0,52г (0,005моль) γ -аміномасляної кислоти в 3мл диметилформаміду додають 0,7мл (0,005моль) триетиламіну. Кип'ятять на електроплиті зі зворотним холодильником протягом 10-15хв. До реакційної суміші додають 1,16г (0,005моль) етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і продовжують кип'ятіння ще 20хв. Суміш переносять у воду, підкислену хлористоводневою кислотою до pH3-4. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою до pH7 і кристалізують із водного діоксану. Вихід 1,43г (98%).

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Вивчення церебропротекторної дії сполук I, II, та III проводили на білих щурах на моделі церебральної ішемії, що викликана незворотним перев'язуванням обох загальних сонних артерій (білатеральна каротидна оклюзія), у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом.

Для визначення церебропротекторної активності використано режим профілактичного введення сполук I-III. Їх вводили внутрішньощлунково протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної суспензії в персиковій олії, стабілізованій Твином-80 у дозі 12мг/кг. Подібні дози за даними літератури забезпечують антиоксидантну та антигіпоксичну дію. Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньощлунково також протягом 3 діб у дозі 200мг/кг, яка є адекватною для експериментальної оцінки церебропротекторної дії. Контрольні тварини отримували відповідну кількість персикової олії з Твином-80.

Лабораторних тварин (рандомбредні щури самці масою 250-350г) розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Контрольна група - білатеральна каротидна оклюзія, n=44.
2. (I)+ білатеральна каротидна оклюзія, n=10.
3. (II)+ білатеральна каротидна оклюзія, n=11.

4. (III)+ білатеральна каротидна оклюзія, n=9.
 5. Пірацетам (200мг/кг внутрішньочеревинно)+ білатеральна каротидна оклюзія, n=16.

Тварини контрольної групи протягом зазначеного часу одержували еквівалентний об'єм розчинника - персикову олію з Твіном-80. Модель це-

ребральної ішемії відтворювали під нембуталовим наркозом (40мг/кг внутрішньочеревинно), перев'язуючи обидві загальні сонні артерії. При цьому кровопостачання головного мозку відбувається лише за рахунок хребетних артерій.

Таблиця

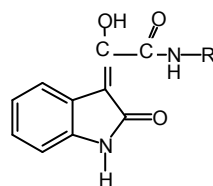
Вплив сполук I-III та пірацетаму на виживаність щурів за моделлю церебральної ішемії

| Варіанти дослідів (кількість тварин) | | Кількість тварин, що вижили (абсолютна /%) | | | | |
|---|-----|--|---------|---------|---------|----------------|
| | | 1 доба | 2 доба | 3 доба | 4 доба | 5 доба та далі |
| 1. Контроль - церебральна ішемія (n=44) | | 18/40,9 | 17/38,6 | 14/31,8 | 13/29,5 | 12/27,3 |
| 2. Сполука I, 12мг/кг+ церебральна ішемія (n=10) | | 7/70,0 | 7/70,0 | 7/70,0 | 7/70,0 | 7/70,0 |
| 3. Сполука II, 12мг/кг+ церебральна ішемія (n=11) | | 7/63,6 | 7/63,6 | 7/63,6 | 7/63,6 | 7/63,6 |
| 4. Сполука III, 12мг/кг+ церебральна ішемія (n=9) | | 6/66,7 | 6/66,7 | 6/66,7 | 6/66,7 | 6/66,7 |
| 5. Пірацетам, 200мг/кг (n=16) | | 8/50,0 | 8/50,0 | 6/37,5 | 6/37,5 | 6/37,5 |
| Статистична достовірність відмінностей | 1-2 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,01 | p<0,01 |
| | 1-3 | - | - | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |
| | 1-4 | - | - | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |
| | 1-5 | - | - | - | - | - |
| | 2-5 | - | - | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |
| | 3-5 | - | - | - | - | - |
| | 4-5 | - | - | - | - | - |

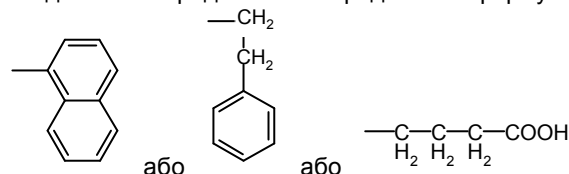
В якості критерію церебропротекторної дії обрано виживаність тварин. Цей інтегральний критерій, що дозволяє надійно верифікувати наявність захисної дії, є основою для подальшого вивчення її механізмів. Статистичну достовірність відмінностей розраховували за кутовим перетворенням Фішера. Результати дослідження наведені в таблиці.

Аналіз даних таблиці свідчить, що в контрольній групі за першу добу загинуло більше половини тварин, протягом 5 діб цей показник збільшився, остаточно виживаність становила близько 27%. У групі щурів, які одержували сполуки I-III, загинуло протягом першої доби лише 30-36,4% тварин, причому цей показник надалі залишився незмінним. Таким чином, виживаність у цих групах була максимальною і сягала від 63,6% (II) до 70% (I), тобто в 2,2-2,4 рази більше, ніж у контрольній групі (p<0,05). У тварин, які одержували пірацетам, протягом всього терміну спостерігали меншу летальність, ніж у контролі; виживаність була більшою в 1,37 рази, але ці відмінності не сягали статистичного достовірного рівня. Порівняно зі щурами, яким вводили пірацетам, виживаність тварин на тлі дії сполук I-III була більшою в 1,9 рази для субстанції (I) (p<0,05), в 1,7-1,8 разів для інших субстанцій, причому вірогідні відмінності мали місце починаючи з третьої доби після відтворення церебральної ішемії.

Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що на моделі церебральної ішемії амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



де R представляє радикал формули



чинять виражений церебропротекторний ефект при профілактичному введенні. Отримані результати дозволяють вважати, що застосування зазначених амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в клінічних умовах у хворих з порушенням мозкового кровообігу здатне значно покращити ефективність лікування.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2т. - Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - С.111-113.

2. Компендіум 2004 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОПОН, 2004. - С.Л-590.

3. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торянник Е.Л., Колісник С.В. Зв'язок "структура-дія-активність" у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Медична хімія. - 2006. - Т.8. - №1. - С.67-71.

4. Болотов В.В., Ковальова С.В., Степаненко В.І., Матвієнко Д.Ю. Синтез, властивості та фармакологічна активність N-R-амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилових кислот // Фізіологічно активні речовини. - 1999. - №1. - С.51-54.

