



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92646** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБІВ З АКТОП-РОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ

1

(21) а200815305

(22) 30.12.2008

(24) 25.11.2010

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІС-НИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ДЕВ'ЯТКІНА ТЕТЯНА ОЛЕКСІЇВНА, ЛУЦЕНКО РУСЛАН ВОЛОДИМИРО-ВИЧ, СИДОРЕНКО АНТОНІНА ГРИГОРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-ВЕРСИТЕТ

(56) UA 31653 C2 15.12.2000

UA 55085 C2 17.03.2003

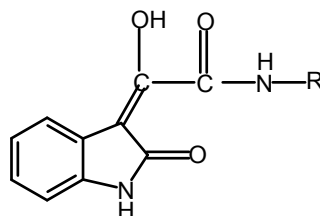
SU 749063 A1, 10.09.1996

WO 03/082853 A1, 09.10.2003

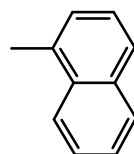
US 2003069245, A1, 10.04.2003

(57) Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксової кислоти загальної формули:

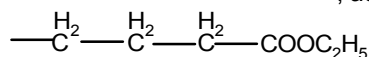
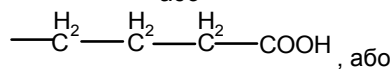
2



де R являє собою радикал формули



або



як засобів з актопротекторною дією.

Винахід відноситься до фармації і медицини, а саме до засобів синтетичного походження з актопротекторною дією.

Зміна оточуючого середовища і негативні еколого-професійні фактори можуть суттєво знижувати працездатність людини та збільшувати час виконання професійних обов'язків. Відновлення працездатності відповідає виведенню її на початковий рівень. Особливо додаткове напруження адаптаційних механізмів організму виникає при виконанні завдань професійної діяльності, які пов'язані з психоемоційними, фізичними навантаженнями та за умов впливу несприятливих екзогенних факторів. Існує значна потреба в пошуку і дослідженні нових хімічних сполук з актопротекторною активністю, придатних для створення на їхній основі ефективних і безпечних лікарських засобів з вказаною дією.

У більшості випадків пацієнти, що потребують фармакологічної корекції для підвищення працездатності

приймають ліки протягом тривалого часу, тому основними властивостями цих лікарських препаратів повинні бути висока ефективність і мінімальна кількість побічних ефектів при тривалому застосуванні. Асортимент препаратів, що підвищують працездатність людини в ускладнених умовах є обмеженими. Тому створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

З метою оптимізації фізичної працездатності застосовують стимулятори "мобілізуючого типу" (кофеїн, фенамін, первітин та ін.), стимулятори "економізуючого типу" (ацефен, АТФ, вітамінні препарати та ін.), адаптогени (екстракти левзеї, родіоли рожевої; настойки заманихи, аралії; пантокрин та ін.), антигіпоксанти (триметазидин, цитохром С та ін.), актопротектори (бемітил, етомерзол та ін.) [1]. Серед зазначених груп найбільш перспективним препаратом є бемітил.

(13) **C2**

(11) **92646**

(19) **UA**

Засіб стимулює метаболічні процеси в клітинах, синтез РНК і білків в результаті чого активується утворення ферментів, які забезпечують енергопродукцію, утилізацію метаболітів та антиоксидантний захист [2].

Незважаючи на достатню безпечність препарату, він може викликати психоактивуючу дію, порушення засинання, зміну поведінки людини і тварини у звичайних умовах і після фізичного навантаження. При застосуванні бемітилу виникає біль в епігастральній ділянці, диспепсичні розлади, алергічні реакції, гіперемія обличчя, нежить та головний біль. Його застосування протипоказане при гіпоглікемії.

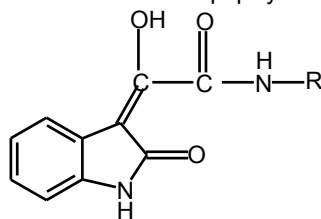
Також для стимуляції фізичної працездатності та її відновлення може використовуватись броматан [3], для якого також характерна протівірусна, протипаркінсонічна, антидепресивна, психостимулююча, стреспротективна, ноотропна дія.

Недоліком даного препарату є наявність психостимулюючої дії, виснаження енергетичних резервів організму, тому його відносять до допінгових препаратів.

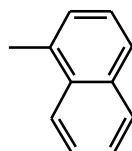
Відомі похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти: N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I), N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)- γ -аміномасляна кислота (II) [4], етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)- γ -аміномасляної кислоти (III) [5], які проявляють церебропротекторну та антигіпоксичну і діуретичну дію, відповідно.

Завданням винаходу є розширення арсеналу актопротекторних препаратів за рахунок застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за новим призначенням в якості актопротекторних засобів для покращення працездатності і фізичної витривалості в ускладнених гіпотермією умовах та одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

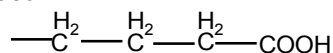
Поставлене завдання вирішується шляхом застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



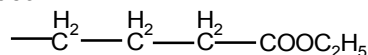
де R представляє радикал формули



або

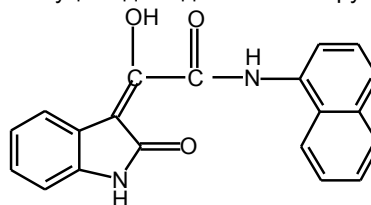


або



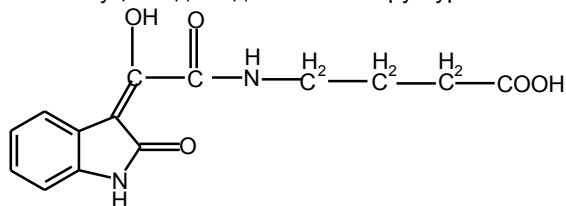
в якості засобів з актопротекторною дією.

Сполуці I відповідає хімічна структура:



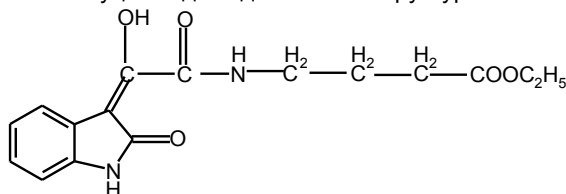
N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Сполуці II відповідає хімічна структура:



N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)- γ -аміномасляна кислота.

Сполуці III відповідає хімічна структура:



етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)- γ -аміномасляної кислоти.

Авторами вперше було виявлено актопротекторну дію у зазначених похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Актопротекторна дія похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти може бути пов'язана з активацією процесів гліколізу, гальмуванням утворення надлишку молочної кислоти, нормалізацією активності внутрішньоклітинних ферментів і модуляцією процесів тканинного дихання, як це показано за умов гіпоксії. Виявлена актопротекторна активність досліджуваних субстанцій, може реалізовуватись за рахунок економізації енергетичних процесів, зменшення накопичення недоокиснених продуктів метаболізму і підвищення адаптаційних можливостей організму тварин.

Наведені вище сполуки I та II утворені взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і відповідних амінів в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі ДМФА. Сполука III утворена етерифікацією сполуки II.

Сполука I може бути одержана наступним чином: до розчину етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у диметилформаміді додають α -нафтиламін. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин. Реакційну масу охолоджують, виливають у воду, підкислену хлоридною кислотою, а осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану. Вихід 98%.

Сполука II може бути одержана наступним чином: до γ -аміномасляної кислоти у диметилформаміді додають триетиламін. Кип'ятять на елект-

роплиті зі зворотним холодильником протягом 10-15хв. До реакційної суміші додають етиловий ефір 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і продовжують кип'ятіння ще 20хв. Суміш переносять у воду, підкислену хлоридною кислотою до рН 3-4. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою до рН 7 і кристалізують із водного діоксану. Вихід 98%.

Сполука III може бути одержана наступним чином: до N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-γ-аміномасляної кислоти додають абсолютний етиловий спирт і концентровану сульфатну кислоту і кип'ятять суміш протягом однієї години. Отриманий розчин виливають у воду. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою та кристалізують із етанолу. Вихід 98%.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Вивчення актопротекторної дії сполук I - III, проводили на білих щурах на моделі плавальної проби в умовах гіпотермії ($t+10^{\circ}\text{C}$) з додатковим навантаженням (10% від маси тіла) до появи ознак повної втоми (занурювання), реєстрували загальний час плавання (сек.) у співставленні з препаратом порівняння бемітилом.

Для визначення актопротекторної активності використано режим профілактичного введення сполук I - III. Їх вводили тваринам у дозі 12мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до початку тестування, попередньо речовини суспендували *ex tempore* у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор Твін-80. Тваринам контрольної групи вводили розчинник (вода для ін'єкцій, 1мл з емульгатором) і піддавали такому ж впливу, як і дослідних тварин. Подібні дози за даними літератури забезпечують антиоксидантну та антигіпоксичну дію. Препарат порівняння бемітил вводили внутрішньоочеревинно також за 1 годину до початку експерименту у дозі 50мг/кг, яка є адекватною для експериментальної оцінки актопротекторної дії.

В якості критерію актопротекторної дії обрано тривалість плавальної проби. Цей інтегральний критерій дає можливість надійно оцінити наявність профілактичного впливу і дає підґрунтя для подальшого вивчення його механізмів. Статистичну достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію t Стьюдента для незалежних вибірок. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тривалість плавальної проби у щурів за умов гіпотермії

Група (кількість) тварин	Тривалість плавальної проби, сек.
1. Інтактні (10)	251,1±31,8
2. Контроль (10)	265,1±38,2
3. Бемітил (10)	378,7±20,2 ***
4. Субстанція I (10)	392,1±9,5***
5. Субстанція II (10)	333,6±32,9 ***
6. Субстанція III (10)	352,5±25,7***

Примітки:

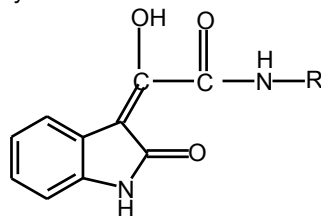
* - $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;

** $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

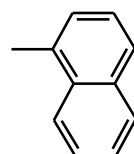
Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти III збільшувало тривалість плавальної проби в 1,4 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Профілактичне застосування субстанції II пролонгувало тривалість плавальної проби у щурів з додатковим навантаженням в умовах гіпотермії відповідно, в середньому, в 1,3 рази порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$). Субстанція I виявляла актопротекторну активність і сприяла збільшенню фізичної витривалості у щурів, на що вказувало зростання загального часу плавальної проби в 1,5 рази порівняно з показниками контрольної групи тварин ($p < 0,001$). Усі досліджувані субстанції за актопротекторною активністю не поступалися референту препарату бемітилу, який також вірогідно збільшував час плавальної проби у щурів.

Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що на моделі плавальної проби у щурів з додатковим навантаженням 10% від маси тіла за умов гіпотермії ($t+10^{\circ}\text{C}$) похідні 2-

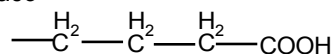
оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



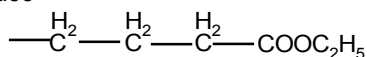
де R представляє радикал формули



або



або



при профілактичному введенні виявляють виражений актопротекторний ефект. Отримані результати дозволяють вважати, що застосування зазначених похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в ускладнених гіпотермією умовах праці здатні підтримувати високу працездатність.

Джерела інформації:

1. Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Самойлова Н.Н. - М.: Зеркало, 2002. - 120 с.

2. Регистр лекарственных средств России. - М.: «Инфармхим», 1993. - С. 235-236.

3. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана (обзор) / А.А. Спасов, Т.В. Хамидова, Л.И. Бугаева, И.С. Морозов // Химико-фармацевтический журнал. - 2000. - Т. 34, № 1. - С. 4.

4. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти// Вісник фармації. - 2008. - №3 (55). - С. 60-63.

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