



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100772** (13) **C2**  
(51) МПК

**C07C 233/65** (2006.01)  
**C07D 209/04** (2006.01)  
**C07D 239/24** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/166** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61P 21/06** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 04098</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Алексєєва Маріанна Олександрівна (UA), Алтухов Олександр Олександрович (UA), Колісник Сергій Вікторович (UA), Ситнік Костянтин Михайлович (UA), Березнякова Алла Іллівна (UA), Болотов Валерій Васильович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>05.04.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна (UA)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.01.2013</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 87019 C2; 10.06.2009 UA 90357 C2; 26.04.2010 UA 200815156 C2; 10.07.2009 UA 99014 C2; 10.07.2012 UA 38064 U; 25.12.2008 UA 55085 A; 17.03.2003 RU 2005131317 A; 27.02.2006 WO 2004/009547 A1; 29.01.2004 US 2003069245 A; 10.04.2003 Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Минск «Беларусь» 1988. - Том 2. - с.123-124
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.10.2012, Бюл.№ 19</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.01.2013, Бюл.№ 2</b>	

**(54)** **N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)етил]бензамід, що проявляє анаболічну дію**

**(57) Реферат:**

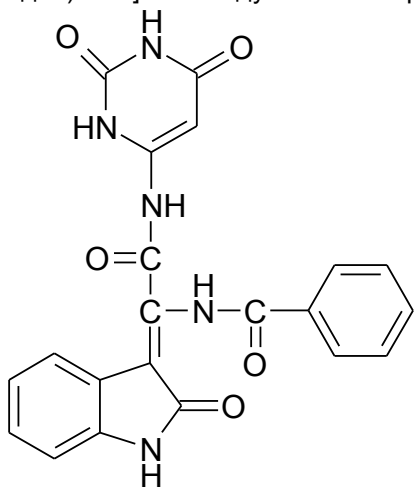
N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)етил]бензамід, що проявляє анаболічну дію

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)етил]бензаміду, що проявляє анаболічну дію.

UA 100772 C2

В основу винаходу поставлена задача створення хімічної сполуки, що проявляє високу анаболічну дію без андрогенної активності при низькій токсичності і може використовуватись як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Суть винаходу полягає у одержанні індивідуальної хімічної сполуки N-[(12)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-ілден)етил]бензаміду загальної формули



що проявляє анаболічну дію.

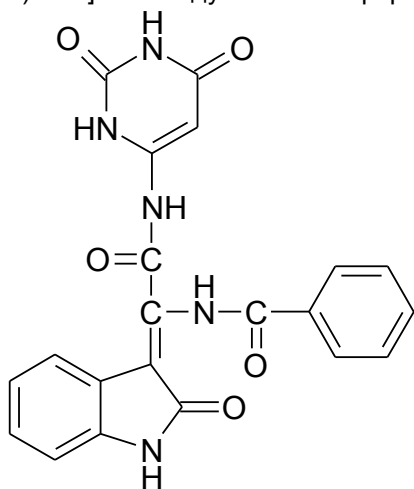
Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, а саме нових індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду, що проявляє анаболічну дію.

Анаболічні препарати як нестероїдної, так і стероїдної структури необхідні для корекції порушень білкового обміну, які виникають у результаті численних патологічних процесів (інфекційних, метаболічних) і є наслідком або зниження синтезу білка, або посилення його утилізації. Тому велике значення у клінічній практиці має використання анаболічних засобів, яким властиво коригувати подібні зміни білкового обміну. У зв'язку з цим є очевидним, що коло медичних показань до застосування анаболічних засобів буде постійно розширюватися, оскільки вони, завдяки своїй загальнозміцнюючій та біостимулюючій дії, здатні чинити сприятливий вплив при лікуванні практично будь-якого захворювання.

У 70-х роках минулого століття для лікування захворювань, що були причиною білкових порушень або виникаючих на їх основі, широке розповсюдження знайшли лікарські засоби стероїдної структури [1]. Однак поряд з активним впливом на білковий обмін ці засоби мають виразний андрогенний ефект, який суттєво обмежує їх клінічне використання. Крім того, ряд побічних ефектів анаболічних стероїдів, необхідність чіткого та жорсткого контролю за їх використанням, змушує шукати нові анаболічні препарати, але вже нестероїдної структури. Існує великий перелік засобів, які проявляють різну ступінь анаболічної дії, але вона не є для них специфічною: метилурацил, пентоксил, калію оротат, аденозинтрифосфорна кислота, кислота аденілова, карнітину хлорид та ін. Найбільш вибірково на анаболічні процеси в організмі впливає лише калію оротат [1].

В основу винаходу поставлена задача створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу анаболічну дію без андрогенної активності при низькій токсичності і може використовуватись як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Задача вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду загальної формули:



що проявляє анаболічну дію.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону і 6-амінопіримідин-2,4-(1H,3H)-діону в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі диметилформаміду при нагріванні.

Одержують N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензамід у формі кристалічної речовини з температурою плавлення 280-282 °С. Брутто-формула  $C_{21}H_{15}N_5O_5$ .

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

До розчину 1,45 г (0,005 моль) 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону в 10 мл диметилформаміду додають 0,64 г (0,005 моль) 6-амінопіримідин-2,4-(1H,3H)-діону. Реакційну суміш нагрівають протягом 60 хвилин, потім охолоджують і переносять у воду. Осад відфільтровують, висушують та кристалізують із діоксану. Одержують N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензамід. Вихід 1,95 г (94 %).  $T_{пл.} = 280-282$  °С. Знайдено, %: С 60,48; Н 3,79; N 16,69.  $C_{21}H_{15}N_5O_5$ . Вирахувано, %: С 60,43; Н 3,62; N 16,78.

## Приклад 2

Андрогенну дію заявленої сполуки N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду та препарату порівняння - калію оротату - вивчали у дослідях на 90 білих нелінійних статевонезрілих щурятах-самцях масою 50,0-60,0 г в за методикою Herschberger [2]. Під барбаміловим наркозом (60 мг/кг) в асептичних умовах проводили гонадектомію. Надалі тварин було поділено на три групи, дві з яких після виходу з наркозу вже в день операції отримували в ефективних дозах досліджувану сполуку N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензамід і препарат порівняння - калію оротат, їх вводили у вигляді суспензії з твіном-80. Контрольній - третій групі, вводили дистильовану воду в кількості 0,5 мл.

На 11-й день експерименту, через 24 години після останнього введення досліджуваної сполуки та калію оротату, у тварин під ефірним наркозом екстирпували *m. levator ani* та додаткові статеві залози (простату та сім'яні пухирці), а також *m. tibialis anterior*, серце, надниркові залози та печінку. Додаткові залози опускали у розчин Боуена на 24 години, а потім зважували. Інші органи та м'язи також зважували одразу після операції. Окрім цього, у всіх тварин встановлювали вагу тіла і після закінчення експерименту [3].

Загальними тестами, за якими судили про наявність або відсутність анаболічної дії, прийнято вважати зміни маси *m. levator ani* та андрогенно-анаболічний коефіцієнт. Андрогенну дію досліджуваного N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду вивчали також за загальноприйнятою методикою [2], визначаючи масу специфічних органів-мішеней: *m. levator ani* та вентральної частини передміхурової залози. Дані визначалися статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати вивчення андрогенної дії та анаболічної активності заявленої сполуки та калію оротату наведені у таблицях 1 та 2.

Аналіз отриманих результатів (табл. 1 і 2) свідчить про виражену анаболічну активність N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду. Це підтверджують масові коефіцієнти екстирпованих органів, які всі без виключення, мають тенденцію до збільшення маси (табл. 1). Крім того, отримані дані свідчать також про відсутність у заявленої сполуки, як і у калію оротату, андрогенної активності (табл. 2). Андрогенно-анаболічний коефіцієнт N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду і калію оротату дорівнює 0.

Також, гостра токсичність N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду в 1,45 разу менша за таку калію оротату, а за широтою терапевтичної дії він перевищує останній в 1,8 рази.

Таким чином, заявлена сполука N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензамід проявляє виражену анаболічну дію без андрогенної активності при низькій токсичності, одержується за доступною технологією, може бути одержаною в промислових умовах з використанням стандартного обладнання, доступних екологічно-безпечних реактивів, має 94 % вихід. У синтезі N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду використовуються вітчизняні субстанції.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. - Т. 1. - 9-е изд., перераб. и доп. - М.: "Медицина", 1984. - С. 603-608.

2. Herschberger L. Myotrophyc activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator any muscle method/ L. Herschberger, G. Shipley, K. Meyer //Proc. Soc.Exp. Biol. Med. - 1953. - 83(1) - P. 175-180.

3. Експериментальне вивчення нових анаболічних засобів: Метод. рекомендації / Уклад. Л.В. Яковлева, С.М. Марчишин, Ю.Б. Лар'яновська та ін. - К.: Авіцена, 2007. - 320 с.

Таблиця 1

Вплив N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іл)ден)етил]бензаміду (сполука 1) та калію оротату на масу досліджуваних органів щурів ( $M \pm m$ ),  $n=10$

Умови досліджу	Маса досліджуваних органів, г					
	m. levator ani	простата	m. tibialis anterior	серце	нирки	печінка
Гонадектомія (контроль)	8,20±0,41	1,55±0,18	2,10±0,15	4,30±0,21	4,40±0,24	6,20±1,5
Гонадектомія + сполука 1, (10,7мг/кг)	9,50±0,22*	2,06±0,22*	2,90±0,2*	4,90±0,12*	5,50±0,36*	6,57±1,8*
Гонадектомія + калію оротат, (28 мг/кг)	9,30±0,25*	2,03±0,11*	3,10±0,32*	4,90±0,15*	5,20±0,26*	6,46±1,2*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  - відносно контролю

Таблиця 2

Анаболічна та андрогенна активність N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іл)ден)етил]бензаміду (сполука 1) та калію оротату на щурах ( $M \pm m$ ),  $n=10$

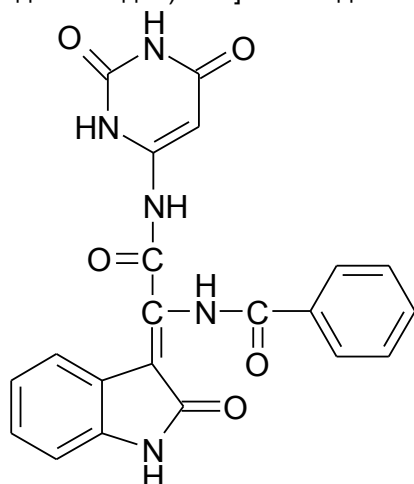
Умови досліджу	ED <sub>50</sub> , мг/кг	Анаболічна активність		Андрогенна активність		Андрогенно-анаболічний коефіцієнт	LD <sub>50</sub> при внутрішньо-шлунковому введенні, мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний терапевтичний індекс (за калію оротатом)
		Bara m. Levator ani, мг/100г маси тіла	Bara t. levator ani, %	Вага придаткових статевих залоз, мг/100г маси тіла	Вага придаткових статевих залоз, %				
Гонадектомія (контроль)	-	18,4±0,7	100	15,5±0,65	100	-	-	-	-
Гонадектомія + сполука 1	10,7	26,5±0,7*	144±5,1	15,4±0,50	99,6±2,9	0	3583	335	1,8
Гонадектомія+ калію оротат	28,0	24,3±0,6*	132±2,9	16,2±0,60	104,0±3,1	0	5200	186	1,0

Примітка: \* -  $p < 0,05$  - відносно контролю

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

N-[(1Z)-2-[(2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іл)ден)етил]бензамід загальної формули



що проявляє анаболічну дію.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601