УДК 615.015:577.15/.17:57.017.732

М.О. Алєксєєва, О.О. Алтухов, С.В. Колісник, А.І. Березнякова, В.В. Болотов, І.Ю. Тищенко

Національний фармацевтичний університет

ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА-АНАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ» У РЯДУ ПОХІДНИХ (2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3Н-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Представлені результати пошуку сполук анаболіків у ряду похідних (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот. Виявлена субстанція, яка має виражену анаболічну активність. Для досліджуваного ряду сполук встановлено зв'язок «структура-анаболічна активність».

Ключові слова: анаболічна активність; похідні (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот; m. levator ani

ВСТУП

До анаболічних засобів разом з гормонами, коферментами, вітамінами і вітаміноподібними речовинами, амінокислотами та іншим відносять також ноотропи, антигіпоксанти та актопротектори. Деякі препарати з групи ноотропів (ноотропіл, пантогам) мають виражену анаболічну дію і підвищують працездатність. Антигіпоксанти — клас сполук, які підвищують стійкість організму до нестачі кисню. З цієї групи привертає увагу оксибутират натрію як препарат, який має значну анаболічну дію. Актопротектори — група синтетичних препаратів (бемітил), які попереджують розвиток втоми і підвищують працездатність. Безпосередня анаболічна дія актопротекторів на м'язові тканини виражена слабко, однак вони чинять сильну опосередковану дію, так як дозволяють різко підвищити навантаження, які і дають безпосередньо анаболічний ефект. Під дією актопротекторів підвищується вміст глікогену у м'язах, печінці і серці. Актопротектори таким чином є анаболіками непрямої дії.

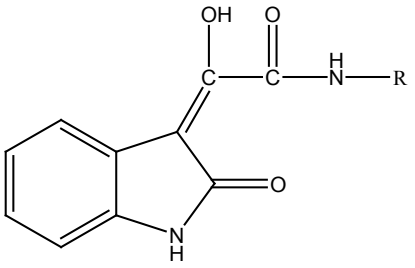
Сполуки з 2-оксоіндоліновим фрагментом у молекулах є відомою групою біологічно активних сполук, які виявляють високу фармакологічну активність [8,9,11-13]. При проведенні скринінгових досліджень похідних (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот були виявлені речовини, яким притаманна висока ноотропна, антигіпоксична і актопротекторна дія [1,2,4-7]. Ця обставина дозволила зробити попередній висновок про можливість наявності у даного класу сполук анаболічної активності.

© *М.О. Алєксєєва, О.О. Алтухов, С.В. Колісник, А.І. Березнякова, В.В. Болотов, І.Ю. Тищенко, 2011*

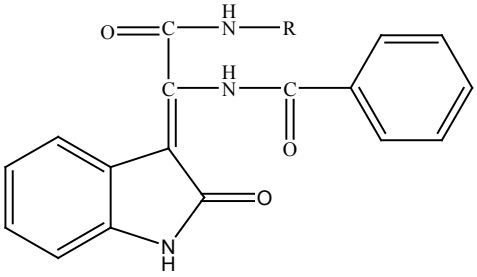
Мета роботи полягала у виявленні в ряду похідних (2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтових кислот сполук, які проявляють високу анаболічну активність і не чинять андрогенної дії, і встановлення зв'язку між структурою молекули і фармакологічною активністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом вивчення були похідні 2-гідроксиі-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової (загальна формула (I) та 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової (загальна формула (II) кислот, синтезовані на кафедрі аналітичної хімії НФаУ під керівництвом проф. В.В. Болотова (табл. 1).



(I)



(II)

Визначення анаболічної активності досліджуваних сполук проводили за методикою Herschberger [10]. Препаратом порівняння був обраний калію оротат, який має анаболічну актив-

Таблиця 1

ШИФРИ, ФОРМУЛИ ТА НАЗВИ ДОСЛІДЖУВАНИХ СПОЛУК — ПОХІДНИХ (2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Шифр субстанції	R	Брутто-формула	Хімічна назва
Похідні 2-гідрокси-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти (I)			
18	Нафтил	$C_{20}H_{14}N_2O_3$	2-Гідрокси-N-1-нафтил-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)ацетамід
38	CH_2COOH	$C_{12}H_{10}N_2O_5$	N-[2-Гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]гліцин
1407	CH_2COOEt	$C_{14}H_{14}N_2O_5$	Етил N-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]гліцинат
ГАК	$(CH_2)_3COOH$	$C_{14}H_{14}N_2O_5$	4-{[(2-Гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]аміно}бутанова кислота
Э-38	$(CH_2)_3COOEt$	$C_{16}H_{18}N_2O_5$	Етил 4-{[(2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]аміно}бутаноат
27	$(CH_2)_2C_6H_5$	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	2-Гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-N-(2-фенілетил) ацетамід
Похідні 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти (II)			
1g	C_6H_5	$C_{23}H_{17}N_3O_3$	N-[2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
78g	2,6-Діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідил	$C_{21}H_{15}N_5O_5$	N-[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
46g	CH_3	$C_{18}H_{15}N_3O_3$	N-[2-(метиламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
50g	C_6H_{13}	$C_{23}H_{25}N_3O_3$	N-[2-(гексиламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
2g	нафтил	$C_{27}H_{19}N_3O_3$	N-[2-(1-нафтиламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
30g	4-Гідрокси-1-нафтил	$C_{27}H_{19}N_3O_4$	N-[2-[(4-гідро-1-нафтил) аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
31g	5-Гідрокси-1-нафтил	$C_{27}H_{19}N_3O_4$	N-[2-[(5-гідро-1-нафтил) аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) етил]бензамід
4g	CH_2COOEt	$C_{21}H_{19}N_3O_5$	Етил N-[2-бензоїламіно-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден) ацетил]гліцинат

ність, але не виявляє андрогенної дії [3]. Калію оротат як попередник піримідинових основ є загальним стимулятором обмінних процесів, який застосовують при різноманітних захворюваннях, викликаних гострими та хронічними інтоксикаціями, при дистрофії міокарда, прогресуючій м'язовій та аліментарній дистрофії у дітей та іншій патології.

Вивчення анаболічного ефекту досліджуваних речовин проводили на інтактних білих щурятах-самцях предпубертатного періоду масою 55,0–60,0 г. Гонадектомію здійснювали під барбаміловим наркозом (60 мг/кг) в асептичних умовах. Експеримент був проведений на 160 тваринах по 10 щурят у кожній групі.

Контрольна група гонадектомованих тварин отримувала дистильовану воду; друга група — препарат порівняння калію оротат в ефективній дозі 28 мг/кг; інші тварини (14 груп) — досліджувані субстанції у дозі ED_{50} калію оротату. Введення субстанцій починали одразу після виходу щурят з наркозу.

Основними тестами, за якими були зроблені попередні висновки про наявність або відсутність анаболічної дії, були зміни маси m. levator ani та динаміки ваги тіла.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення наявності анаболічної активності досліджуваних сполук загальних формул (I) і (II) нами встановлено, що активність похідних 2-гідрокси-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти дещо нижча, ніж у похідних 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти. У цій групі найбільш активним виявився (2-фенілетил) ацетамід 27, активність якого наближається до активності калію оротату (табл. 2). Введення в молекулу (I) залишків амінокислот супроводжується спадом анаболічної активності. Бензаміди (II), які містять алкільні залишки, поступаються сполукам, до складу яких входить нафтильний радикал. Введення 2,6-діоксо-1,2,3,6-

Таблиця 2

АНАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ (2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Сполука (шифр)	Доза, мг/кг	Гостра токсичність при пероральному введенні	Анаболічна активність			Вага тварин, г	
			вага m. levator ani, мг/100 г маси тіла	вага m. levator ani, %	анаболічна активність, %	на початку експерименту	в кінці експерименту
2g	10,7	6500±352	25,1±072	141	37	54,3±2,91	77,9±4,14*
27	10,7	7440±453	23,8±0,93*	134	47	56,3±1,75	81,3±3,41*
78g	10,7	3583±275	26,5±0,7*	144	41	55,4±2,32	79,2±3,71*
Калію оротат	28,0	5200±245	24,3±0,6*	132	41	55,2±2,21	76,3±2,73*
Гонадектомія (контроль)	_	_	18,4±0,7	100	_	56,6±2,71	70,3±3,23*

Примітка: * — достовірність різниці відмінностей по відношенню до контролю складає $p<0,05$.

тетрагідропіримідилу (сполука 78g) значно збільшує анаболічну активність. Цей амід за рівнем анаболічної дії перевершує калію оротат і є найбільш перспективним у даному ряду сполук. Таким чином, у результаті проведених досліджень виявлена нова хімічна речовина, яка за анаболічною активністю перевищує препарат порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти є перспективним класом сполук, які проявляють анаболічну активність.
2. Анаболічна активність похідних 2-гідрокси-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти дещо нижча, ніж у похідних 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-оцтової кислоти.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Березнякова М.Є. Зв'язок «структура-дія-активність» у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / М.Є. Березнякова, І.І. Шевцов, Е.Л. Торяник та ін.// Мед. хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
2. Кононенко Н.Н. Антигіпоксична та кардіопротекторна дія іноксарилу при різних видах гіпоксичних станів та адреналіновому пошкодженні міокарда / Н.Н. Кононенко, Д.В. Гаман, Т.І. Тюпка // Вісник фармації. — 2011. — №1(65). — С. 59-61.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. — Т.1. — 9-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1984. — С. 603-608.
4. Пат. на винахід № 91166 (2010) Україна // Б.в. — 2010. — № 12.
5. Пат. на винахід № 92646 (2010) Україна // Б.в. — 2010. — № 22.
6. Шатілов О.В., Штриголь С.Ю., Колісник С.В. та ін. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2009. — Т. 9, вип. 2(26). — С. 139-142.
7. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Вісник фармації. — 2008. — №4 (56). — С. 75-77.
8. Bouchikhi F. Synthesis and antiproliferative activities of isoindigo and azaisoindigo derivatives / F. Bouchikhi, F. Anizon, P. Moreau et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 43, №4. — P. 755-762.
9. Chande M.S. Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach / M.S. Chande, R.S. Verma, P.A. Barve et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1143-1148.
10. 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.
11. McComas C.C. Synthesis and activity of 1-(3-amino-1-phenylpropyl)indolin-2-ones: A new class selective norepinephzine reuptake inhibitors / C.C. McComas, A.T. Vu, P.E. Mahaney et al.// Bioorg. and Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18, №18. — P. 4929-4931.

12. Raj A.A. Synthesis, Antimicrobial and Antifungal Activity of a New Class of Spiro Pyrrolidines / A.A. Raj, R. Raghunathan, N.R. Sridevikumari et al. // Bioorg. and Med. Chem. — 2003. — Vol. 11, №3. — P. 407-419.

13. Yong S.R. Synthesis of novel 3'-spirocyclic derivatives and assessment of their cytostatic activities / S.R. Yong, A.T. Ung, S.G. Pyne et al. // Tetrahedron. — 2007. — Vol. 63, №25. — P. 5579-5586.

УДК 615.015:577.15/.17:57.017.732

М.А. Алексеева, А.А. Алтухов, С.В. Колесник, А.И. Березнякова, В.В. Болотов, И.Ю. Тищенко

СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-АНАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ (2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3Н-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Представлены результаты поиска анаболиков в ряду производных (2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-уксусных кислот. Выявлена субстанция, которая имеет выраженную анаболическую активность. Для исследуемого ряда соединений установлена связь «структура-анаболическая активность».

Ключевые слова: анаболическая активность; производные (2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-уксусной кислоты; m. levator ani

UDC 615.015:577.15/.17:57.017.732

M.A. Alekseeva, A.A. Altukhov, S.V. Kolisnyk, A.I. Bereznyakova, V.V. Bolotov, I.Yu. Tishchenko

CONNECTION «STRUCTURE-ANABOLIC ACTIVITY» IN SERIES OF DERIVATIVES OF (2-OXO-1,2-DIHYDRO-3H-INDOL-3-YLIDENE)- ACETIC ACIDS

The results of the search of anabolics in a number of derivatives of 2-oxo-1,2-dihydro-3N-indole-3N-ilyden of acetics acids have been presented. The substance, which has the expressed anabolic activity has been revealed. Connection «structure-anabolic activity» for the researched substances has been established.

Key words: anabolic activity; the derivatives of (2-oxo-1,2-dihydro-3N-indole-3-ilyden) of acetic acids; m. levator ani

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Кафедра патологічної фізіології
Тел. (057) 706-30-66

Надійшла до редакції:
04.05.2011