



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60514 (13) U

(51) МПК (2011.01)

C07C 227/14 (2006.01)

A61K 31/191 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) МЕТИЛОВИЙ ЕСТЕР N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ

1

2

(21) u201013360

(22) 10.11.2010

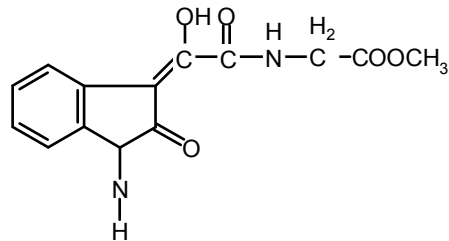
(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ТЮПКА ТЕТЯНА ІВАНІВНА, ЛОЙ ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, КОЛІСНИК ЮЛІЯ СЕРГІЇВНА, МІЩЕНКО АННА ВОЛОДИМИРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Метилловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти загальної формули



який проявляє протизапальну дію.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема до метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, який проявляє протизапальну дію.

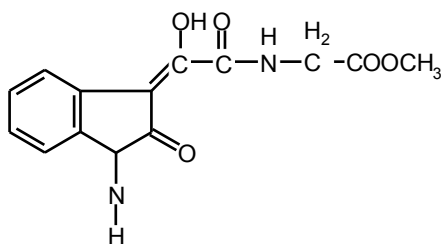
Сучасні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) відносяться до числа «симптоматичних» лікарських засобів, які широко застосовуються майже в усіх галузях медицини. Щорічно у світі виписується понад 60 млн. рецептів на ці препарати, проте фактично число хворих, які використовують НПЗП, набагато більше. Це пов'язано з унікальним поєднанням вираженого анальгетичного, протизапального і жарознижуючого ефектів, притаманних НПЗП, що дозволяє активно використовувати їх у лікуванні різноманітних захворювань. Однак, застосування НПЗП може призводити до розвитку серйозних побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту (множинні ерозії, виразки,

кровотечі), нирок (лікарська нефропатія), бронхів (бронхоспазм), системи крові (анемія, лейкопенія, вплив на агрегацію тромбоцитів) та ін. Побічні дії НПЗП зустрічаються приблизно у 25 % випадків і становлять велику проблему для пацієнтів, що значно обмежує їх застосування (Е.А. Подплетня, В.И. Мамчур Механізми гастродуоденотоксичності нестероїдних протизапальних засобів //Журн. АМН України, 2005. - Т. 11, № 1. - с. 47-62.).

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

Завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти загальної формули:

(19) UA (11) 60514 (13) U



який проявляє високу протизапальну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти і абсолютного метилового спирту у присутності сульфатної кислоти.

Одержують метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти - кристалічну речовину з температурою плавлення 236-238°C. Брутто-формула C₁₃H₁₂N₂O₅.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

До 0,52 г (0,002 моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти додають 10 см³ абсолютного метанолу та 0,2 см³ кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'яють протягом 90 хв., охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують з етанолу. Вихід: 0,53 г (96 %). T_{пл.}=236-238°C. ЯМР ¹H, δ, м.д., (J, Гц): 16.10 (1H, с, OH-енол), 11.91 (1H, с, NH-індол), 10.01 (1H, с, NH-амід), 8.10 (1H, с, 4-H), 6.90-7.19 (3H, к, 5,6,7-H), 4.10 (2H, д, NHCH₂), 3.64 (3H, с, OCH₃). Знайдено, %: С 56,75;

Н 4,47; N 10,27. C₁₃H₁₂N₂O₅. Вирахувано, %: С 56,52; Н 4,38; N 10,14.

Приклад 2.

Вивчення протизапальної дії метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти проводили на моделі ексудативного карагенінового запалення задньої лапки на білих нелінійних щурах масою 180-200 г за допомогою онкометра (Простой специфический скрининг химических веществ: Метод, рекомендации /Под ред. Ф.П. Тринуса. - К., 1985. - 78 с.). Досліджувану сполуку вводили внутрішньошлунково за 1 годину до введення карагеніну у вигляді тонкодисперсної суспензії, стабілізованої Твіном-80, у дозі 8 мг/кг. Протизапальну активність оцінювали за антиексудативним ефектом, тобто здатністю заявленої сполуки зменшувати набряк задньої лапки дослідних тварин на момент максимального його прояву (через 4 години після субплантарного уведення 0,1 мл 1 % водного розчину карагеніну). Протизапальну активність визначали за формулою:

$A = 100 \% - (P_d \times 100 \%)$; P_к, де:

A - протизапальна активність;

P_д - приріст об'єму лапи у дослідній групі;

P_к - приріст об'єму лапи у контрольній групі.

Результати вивчення протизапальної активності метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти та препарату порівняння вольтарену наведені у табл. 1.

Таблица 1

Вивчення протизапальної активності метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (I) у порівнянні з вольтареном

Сполука	ЕД ₅₀ , мг/кг	Приріст об'єму лапки через 3 год., мм	Протизапальна активність, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	8,0	0,33±0,02	76,7	650
вольтарен	8,0	0,55±0,01	61,3	112

Як видно з табл. 1, метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти має виражену протизапальну активність. При попередньому одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 8,0 мг/кг заявлена сполука вірогідно зменшує запальний набряк і має набагато нижчу токсичність ніж вольтарен.

Заявлена сполука метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової

кислоти проявляє виражену протизапальну активність при низькій токсичності, може бути одержаною за доступною технологією і синтезованою у промислових умовах з використанням стандартного обладнання, доступних екологічно-безпечних реактивів, має 96 % вихід. У синтезі метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти використовуються вітчизняні реактиви.