

*Рекомендована д.м.н., професором С.Ю.Штриголем*

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

## ЗВ'ЯЗОК “СТРУКТУРА – АНТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ” У РЯДУ ПОХІДНИХ 2-БЕНЗАМІДО-2-(2-ОКСОІНДОЛІНІЛДЕН-3)-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

С.В.Колісник, Н.М.Кононенко, Д.В.Гаман, О.М.Котенко

Національний фармацевтичний університет

**Представлено результати пошуку сполук-антигіпоксантів у ряду похідних 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолінілден-3)-оцтової кислоти. Виявлено субстанція, яка має виражену антигіпоксичну активність. Для досліджуваного ряду сполук встановлено зв'язок “структурна – антигіпоксична активність”.**

Проблема гіпоксії є широко розповсюдженим явищем, яке виникає як в умовах дефіциту кисню у зовнішньому середовищі, так і внаслідок найрізноманітніших патологій, пов'язаних з порушенням функцій дихальної та серцево-судинної систем, а також транспортної функції крові [13-15]. При цьому відбувається зниження постачання кисню в тканини до рівня, недостатнього для підтримання функцій метаболізму та структури клітини [11, 16, 18]. Це визначає актуальність проблеми та її важливість для практичної та теоретичної медицини. Серед різних методів корекції гіпоксичних станів найбільший інтерес викликає фармакологічний захист з використанням препаратів метаболічного обміну, дія яких спрямована на підтримку енергетичного резервного стану [17, 19]. Таким чином, актуальним є пошук нових засобів, які чинять антигіпоксичну дію і використання яких дозволило б підвищити ступінь резистентності клітин життєво важливих органів до гіпоксії та таким чином знизити відсоток розвитку постгіпоксичних енцефалопатій. Такі препарати отримали назву “Антигіпоксанти” [2, 12].

Відомим антигіпоксичним засобом є мексидол [1]. Він проявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембронопротектором. У продовженні робіт щодо вивчення похідних 2-(2-оксоіндолінілден-3)-оцтової кислоти, які являють собою перспективну групу для вивчення антигіпоксичної активності [7, 9, 10] та створення на їх основі ефективних антигіпоксантів, ми поставили за мету дослідити вплив на антигіпоксичну активність сполук введення в молекулу бензамідного угруповання.

Мета роботи – виявлення антигіпоксичної дії у нових похідних 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолінілден-3)-оцтової кислоти і встановлення зв'язку між структурою молекули і фармакологічною активністю.

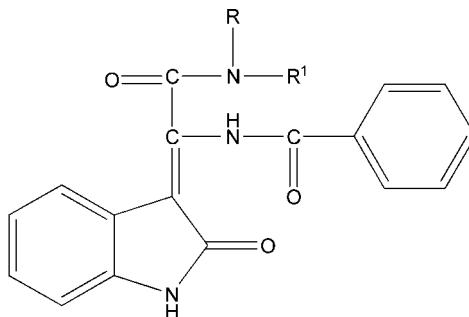
### Матеріали та методи

Об'єктом вивчення були 2-(бензамідо)-2-(2-оксоіндолінілден-3) оцтова кислота (КГ), її азлактон (АГ) та N-R,R<sup>1</sup> аміди 2-(бензамідо)-2-(2-оксоіндолінілден-3) оцтової кислоти загальної формулі, яка показана на схемі. Ці речовини були синтезовані на кафедрі аналітичної хімії НФаУ під керівництвом проф. В.В.Болотова [3-5] (схема).

Антигіпоксичну активність досліджуваних сполук та препарату порівняння мексидолу вивчали у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях масою 15-22 г в умовах гострої гемічної гіпоксії за стандартною моделлю [8]. Гостру гемічну гіпоксію викликали підшкірним введенням нітрату натрію в дозі 200 мг/кг.

Оцінку антигіпоксичної активності проводили за показником середньої тривалості життя експериментальних тварин за умов профілактичного введення досліджуваних сполук.

Тварин утримували в стандартних умовах вівірю при постійній температурі та вологості по-



Схема

- 1Г.** R=H, R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph; **2Г.** R=H, R<sup>1</sup>=нафтил-1;  
**3Г.** NRR<sup>1</sup>=піперидин-1-іл; **4Г.** R=H, R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>);  
**5Г.** NRR<sup>1</sup>=4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл;  
**6Г.** NRR<sup>1</sup>=4-бензилпіперазин-1-іл; **7Г.** R=H, R<sup>1</sup>=3-MePh;  
**8Г.** R=H, R<sup>1</sup>=All; **9Г.** NRR<sup>1</sup>=морфолін;  
**10Г.** NRR<sup>1</sup>=4-метилпіперазин-1-іл; **11Г.** R=H, R<sup>1</sup>=Ph;  
**12Г.** R=H, R<sup>1</sup>=Bn; **13Г.** R=H, R<sup>1</sup>=4-MePh; **14Г.** R=H, R<sup>1</sup>=2-MePh.

Таблиця 1

Антигіпоксична активність похідних  
2-бензамідо-2-(2-оксоіндоліліден-3)  
оцтової кислоти ( $\bar{X} \pm S_x$ ; n=10)

Шифр сполуки	Середня тривалість життя, хв	Активність відносно контролю, %	Активність відносно мексидолу, %
КГ	59±0,15	164	107*/**
АГ	69±0,64	191	125**
1Г	81±0,38	225	147**
2Г	72±0,79*	164	131**
3Г	59±0,15	164	107*/**
4Г	68±0,28	189*	127**
5Г	70±0,20	195*	124**
6Г	49±0,24*	136	89
7Г	72±0,26	200	131*/**
8Г	44±0,48*	112	80
9Г	48±0,42*	133	87
10Г	49±0,62*	136	89
11Г	51±0,32*	142	93
12Г	52±0,30	142	94
13Г	48±0,68	133	87
14Г	42±0,36	117	76
Контроль	36±0,42	100	65
Мексидол	55±0,52*	153	100

Примітки: 1. \* p<0,05 по відношенню до контролю;  
2. \*\* p<0,05 по відношенню до мексидолу.

вітря з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів інших наукових цілей [6].

Кожну речовину досліджували на 10 тваринах. Усі отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірною вважали різницю показників при p<0,05 [8].

## Результати та їх обговорення

Результати вивчення антигіпоксичної активності досліджуваних сполук та мексидолу наведені у табл.

Аналіз результатів фармакологічних досліджень показав, що 2-бензамідо-2-(2-оксоіндоліліден-3)-оцтова кислота (КГ) має антигіпоксичну активність на рівні 84% від активності препарату порівняння мексидолу, а замикання азлактонового циклу у сполуки АГ, яка є вихідною при синтезі досліджуваних амідів, підвищує активність до 117%.

Анілід 11Г проявляє активність на рівні 93%, введення метильного радикалу в орто- і пара- положення бензольного кільця ариламідного фрагменту знижує активність (сполуки 13Г і 14Г) до 68 і 85%, відповідно, а в мета-положення (7Г) дещо підвищує її — до 110%. Найбільш активним з досліджених ариламідів виявився нафтиlamід 2Г з активністю 121%.

Активність бензиламіду 12Г є майже рівною активності препарату порівняння мексидолу; подовження ланцюга на одну метиленову ланку приводить до підвищення активності — фенілетиламід 1Г виявився найактивнішим з усіх досліджуваних амідів, його активність склала 122%. Аліламід 8Г, який містить подвійний зв'язок в аліфатичному ланцюгу, виявився неефективним.

Досліджувані гетериламіди (3Г, 5Г, 6Г, 9Г, 10Г) виявилися майже неактивними, за винятком піперазинаміду 5Г, антигіпоксична активність якого на рівні мексидолу.

Таким чином, у результаті проведених досліджень була виявлена нова хімічна речовина, яка за антигіпоксичною активністю перевищує препарат порівняння мексидол, а також активність досліджених раніше похідних 2-гідрокси-(2-оксоіндоліліден-3)-оцтової кислоти.

## ВИСНОВКИ

1. N-R,R<sup>1</sup> аміди 2-(бензамідо)-2-(2-оксоіндоліліден-3) оцтової кислоти є перспективним класом сполук, які проявляють антигіпоксичну активність.

2. Антигіпоксична активність похідних 2-бензойламіно-(2-оксоіндоліліден-3)-оцтової кислоти дещо вища, ніж у відповідних похідних 2-гідрокси-(2-оксоіндоліліден-3)-оцтової кислоти.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. — К.: Авиценна, 2004. — 16 с.
2. Зарубина И.В. // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2002. — Т. 1, №1. — С. 19-28.
3. Колесник С.В. // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. — 2011. — Т.6, №1. — С. 114-118.
4. Колісник С.В. // ЖОФХ. — 2010. — Т. 8, вип. 3 (31). — С. 65-70.
5. Колісник С.В. // ЖОФХ. — 2011. — Т. 9, вип. 2 (34). — С. 53-59.
6. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М.Кожемякін, О.С.Хромов, М.О.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова. — К.: Авиценна, 2002. — 156 с.
7. Пат. №87019 N-2(фенілетил)амід-2-оксоіндолін-гліоксилової кислоти з антигіпоксичною, протизапальною, діуретичною дією / В.В.Болотов, С.В.Колісник, А.І.Березнякова. — Заявка №а 2007 08419. — Заявл.: 23.07.2007. Опубл.: 10.06.2009. — Бюл. №11.

8. Сернов А.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 318-320.
9. Шевцов I.I. // Мед. хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
10. Шевцов I.I. // Клін. та експеримент. патол. — 2005. — Т. IV, №4. — С. 83-85.
11. Kavianipour M., Ronquist G., Wikstrom G., Waldenstrom A. // Acta Physiol. Scand. — 2003. — Vol. 178, №2. — P. 129-137.
12. Lambert I.H. // Acta Physiol. (Oxf). — 2006. — Vol. 187, №1-2. — P. 75-85.
13. Le N.A. // Curr. Opin. Lipidol. — 2006. — Vol. 17, №6. — P. 702-704.
14. Michiels C. // Am. J. Pathol. — 2004. — Vol. 164, №6. — P. 1875-1882.
15. Nikolsky I. // Фізіол. журн. — 2009. — Т. 55, №4. — С. 116-130.
16. Opie L.N. // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24, №20. — P. 1854-1856.
17. Tarzami S.T. // Circulation. — 2003. — Vol. 108, №19. — P. 2387-2392.
18. Willems L. // Exp. Gerontol. — 2003. — Vol. 38, №10. — P. 1169-1177.
19. Wang H. // Life Sci. — 2003. — Vol. 73, №17. — P. 2151-2160.

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

СВЯЗЬ “СТРУКТУРА – АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ” В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БЕНЗАМИДО-2-(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

С.В.Колесник, Н.Н.Кононенко, Д.В.Гаман, А.М.Котенко  
Представлены результаты поиска соединений-антигипоксантов в ряду производных 2-бензамидо-2-(2-оксоАндолилиден-3)-уксусной кислоты. Выявлена субстанция, которая имеет выраженную антигипоксическую активность. Для исследуемого ряда соединений установлена связь “структура – антигипоксическая активность”.

UDC 577.121.7:616-055.4:577.24

THE “STRUCTURE – ANTIHYPOTONATION ACTIVITY” RELATIONSHIP IN THE RANGES OF 2-BENZAMIDO-2-(2-OXOINDOLYLIDENE-3)-ACETIC ACIDS DERIVATIVES

S.V.Kolisnyk, N.M.Kononenko, D.V.Gaman, O.M.Kotenko  
The results of searching compounds-antihypoxants in the range of 2-benzamido-2-(2-oxoindolinylidene-3)-acetic acids derivatives have been represented. The substance with the marked antihypoxation activity has been found. The “structure – anti-hypoxation activity” relationship has been determined for a number of compounds investigated.