

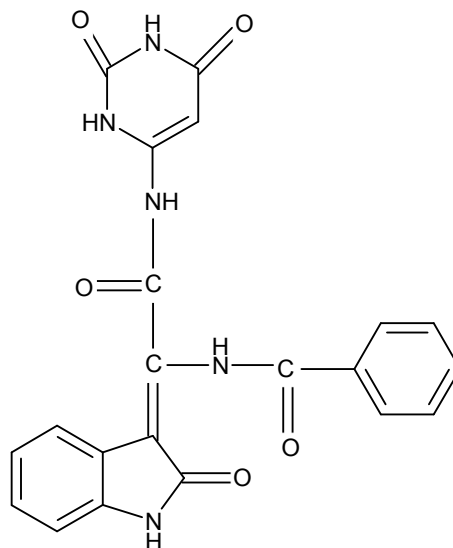


УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **64878** (13) **U**(51) МПК
C07C 233/65 (2006.01)
A61P 21/06 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54)** 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, що проявляє анаболічну дію

1

2

(21) u201104097**(22)** 05.04.2011**(24)** 25.11.2011**(46)** 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.**(72)** АЛЕКСЄЄВА МАРІАННА ОЛЕКСАНДРІВНА,
АЛТУХОВ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КОЛІ-
СНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, СИТНИК КОСТЯН-
ТИН МИХАЙЛОВИЧ, БЕРЕЗНЯКОВА АЛЛА ІЛЛІВ-
НА, БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ**(73)** НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ**(57)** 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 за-
гальної формули:

що проявляє анаболічну дію.

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до 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 нестероїдні, так і стероїдні 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 загальноз-

міцнюючій та біостимулюючій дії, здатні чинити сприятливий вплив при лікуванні практично будь-якого захворювання.

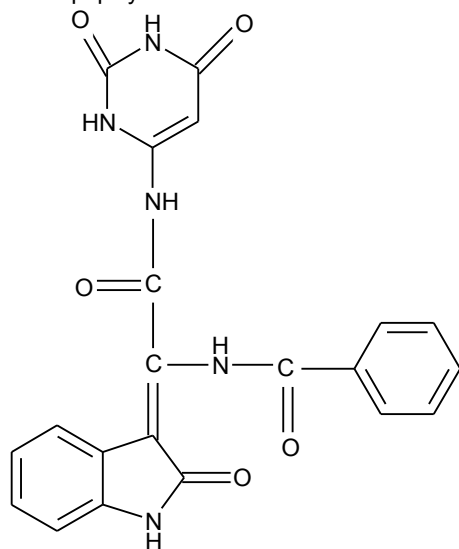
У 70-х роках минулого століття для лікування захворювань, що були причиною білкових порушень або виникаючих на їх основі, широке розповсюдження знайшли лікарські засоби стероїдної структури [1]. Однак поряд з активним впливом на білковий обмін ці засоби мають виразний андрогенний ефект, який суттєво 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 нестероїдні структури. Існує великий перелік засобів, які проявляють різний ступінь анаболічної дії, але вона не є для них специфічною: метилурацил, пентоксил, калію оротат, аденозинтрифосфорна кислота, кислота аденолінова, карнітину хлорид та

(13) **U**(11) **64878**(19) **UA**

ін. Найбільш вибірково на анаболічні процеси в організмі впливає лише калію оротат [1].

В основу корисної моделі поставлено задачу 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 $N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ у 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 $N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ -кристалічну речовину з температурою плавлення $280\text{-}282^{\circ}\text{C}$. Брутто-формула $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$.

Корисна модель 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 $N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$. Вихід 1,95 г (94%). $T_{\text{пл.}} = 280\text{-}282^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: C 60,48; H 3,79; N 16,69. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$. Вираховано, %: C 60,43; H 3,62; N 16,78.

Приклад 2. Андрогенну дію заявленої сполуки $N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ у 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 ($N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ і препарат порівняння - калію оротат. Їх вводили у вигляді суспензії з твіном-80. Контрольний - 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 м. levatorani та додаткові статеві залози (простату та сім'яні пухирці), а також м. 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 м. levatorani та андрогенно-анаболічний коефіцієнт. Андрогенну дію досліджуваного

$N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ у вивчали також за загальноприйнятою методикою [2], визначаючи масу специфічних органів-мішеней: м. levatorani 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 $N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ у. 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 $N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ у і калію оротату дорівнює 0.

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

Таким чином, заявлена сполука $N-[(1Z)-2-[(2,6\text{-діоксо-}1,2,3,6\text{-тетрагідропіримідин-4-іл)аміно}]-2\text{-оксо-}1\text{-}(2\text{-оксо-}1,2\text{-дигідро-}3H\text{-індол-}3\text{-іліден)етил}]\text{бензамід}$ проявляє виражену анаболічну дію без андрогенної активності при низькій токсичності, одержується за доступною технологією, може бути одержаною в промислових умовах з використанням стандартного обладнання, доступ-

них 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-іл)ен)етил]бензаміду використовуються вітчизняні субстанції.

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)ен)етил]бензаміду (сполука 1) та калію оротату на масу досліджуваних органів щурів ($M \pm m$), $n=10$

Умови дослід- ду	Маса досліджуваних органів, г					
	m. levatorani	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, (10,7 мг/кг)	9,50±0,22*	2,06±0,12*	2,90±0,2*	4,90±0,12*	5,50±0,36*	6,57±1,8*
Гонадектомія + калію оро- тат, (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: * - $p < 0,05$ - по відношенню до 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)ен)етил]бензаміду (сполука 1) та калію оротату на щурах ($M \pm m$), $n=10$

Умови дос- ліду	ED ₅₀ , мг/кг	Анаболічна актив- ність		Андрогенна активність		Андрогенно- анаболічний коефіцієнт	LD ₅₀ при внутрішньо- шлунковому введенні, мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний терапевтичний індекс (за калію орота- том)
		Вага m. levatorani, мг/100 г маси тіла	Вага m. levatorani, %	Вага прида- ткових ста- тевих залоз, мг/100г маси тіла	Вага прида- ткових ста- тевих залоз, %				
Гонадектомія (контроль)	-	18,4±0,7	100	15,5±0,65	100	-	-	-	-
Гонадектомія + сполука 1	10,7	26,5±0,7*	144±5Л	15,4±0,50	99,6±2,9	0	3583	335	1,8
Гонадектомія + калію оро- тат	28,0	24,3±0,6*	132±2,9	16,2±0,60	104,0±3,1	0	5200	186	1,0

Примітка: * - $p < 0,05$ - по відношенню до контролю

Джерела інформації

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. - Т.І. - 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.