



(19) **UA** (11) **73 507** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 7/42, 31/404, 31/427, C**
07D 209/12, 209/14, 209/18,
405/12, 417/12

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001128827, 24.05.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.08.2005

(30) Приоритет: 27.05.1999 IL 130169

(46) Дата публикации: 15.08.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/IL00/00295, 20000524

(72) Изобретатель:

Лаудон Моше, IL,
Зисапель Нава, IL

(73) Патентовладелец:

НАЙРИМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ (1991) ЛТД., IL

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА, КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ (ВАРИАНТЫ) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к
1-(R¹)-2-(R²)-3-(Y-X-NH-A- или Z-A-)-4,5,6,7
-(R)₀₋₄-индолам и солям, полученным при их
взаимодействии с кислотами, где соединения
являются основными, А представляет собой C₁₋₄
алкилен, Х представляет собой >CH₂, >C=O
или >C=S. Значения остальных символов также
оговорены. В изобретении также описаны

фармацевтические косметические композиции, в
том числе и композиции для защиты кожи, в состав
которых входят указанные соединения.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2005, N 8, 15.08.2005. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 507** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 7/42, 31/404, 31/427,**
C 07D 209/12, 209/14, 209/18,
405/12, 417/12

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001128827, 24.05.2000

(24) Effective date for property rights: 15.08.2005

(30) Priority: 27.05.1999 IL 130169

(46) Publication date: 15.08.2005

(86) PCT application:
PCT/IL00/00295, 20000524

(72) Inventor:

LAUDON MOSHE, IL,
ZISAPEL NAVA, IL

(73) Proprietor:

NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD, IL

(54) **INDOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS (VARIANTS) AND THEIR USE**

(57) Abstract:

The invention relates to
1-(R¹)-2-(R²)-3-(Y-X-NH-A- or
Z-A)-4,5,6,7-(R)₀₋₄-indoles, and their acid
addition salts where the compounds are basic,
wherein A is C₁₋₄ alkylene, X is >CH₂, >C=O or >
C=S, and the other symbols have various defined

values, and to pharmaceutical, skin-protective
and cosmetic compositions which comprise them.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2005, N 8, 15.08.2005.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **73 507** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 7/42, 31/404, 31/427, C**
07D 209/12, 209/14, 209/18,
405/12, 417/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001128827, 24.05.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 27.05.1999 IL 130169

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.08.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/IL00/00295, 20000524

(72) Винахідник(и):
Лаудон Моше , IL,
Зісапель Нава , IL

(73) Власник(и):
НАЙРІМ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ (1991) ЛТД., IL

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛУ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ) ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:
Даний винахід стосується
1-(R¹)-2-(R²)-3-(Y-X-NH-A- або Z-A-)-4,5,6,7
-(R)₀₋₄-індолів, і їх адитивних кислотних солей,

де сполуки є основними, де А є C₁₋₄ алкіленом,
Х є >CH₂, >C=O або >C=S, а решта символів мають
різні визначені значення, а також фармацевтичних
шкірозахисних і косметичних композицій, що
включають данні сполуки.

Опис винаходу

Даний винахід стосується нових сполук, що є похідними індолу, фармацевтичних речовин, до складу яких вони входять, а також - використання даних сполук для виробництва медикаментів для лікування різноманітних хвороб.

Нові сполуки, описані в цій патентній заявці структурно та функціонально відносяться до мелатоніну, 3-(2-ацетаміноетил)-5-метоксііндол, - гормон, що виробляється пінеальними залозами. Мелатонін є найголовнішим гормоном, що виробляється пінеальними залозами у всіх хребтових. Для всіх ссавців, що досліджені на цей час, включаючи людину, очевидним є збільшення виробництва мелатоніну пінеальними залозами в нічний час; виробництво тілом мелатоніну різко знижується під впливом світла. Мелатонін бере участь в узгодженні відповідних фотоперіодів і психологічних процесів. Здатність тварин і людей реагувати на мелатоніновий сигнал може залежати від мелатонінових рецепторів. Мелатонін діє на ЦНС для впливу на нервові механізми через рецептори, розташовані в головному мозку. Крім цього, велика кількість досліджень вказує на існування прямих ефектів дії мелатоніну в периферійних органах через периферійні мелатонінові рецептори. Мелатонінові рецептори містяться в серці, легенях, залозі простати, білих кров'яних клітинах, сітчатці, слизовій, нирках, кишковому тракті і кров'яних судинах. Зразки радіоактивного мелатоніну, ін'єктовані щурам демонструють накопичення мелатоніну в головному мозку, слизовій, легенях, серці, гонадах та допоміжних статевих органах [Withyachumrannkul et al., Life Sci, 12:1757-65, 1986].

Синтез і секреція мелатоніну демонструє добовий ритм, що змінюється залежно від пори року, віку, наприклад, статевого дозрівання і старіння. Про це свідчить той факт, що мелатонін відіграє важливу роль в регулюванні багатьох нервових і ендокринних функцій, особливо таких, що мають добовий і річний ритмічний характер.

Мелатонін має відношення до багатьох розладів здоров'я людини. Деякі з них, як відомо, пов'язані із хронобіологічними аномаліями. Мелатонін використовувався для ресинхронізації позафазних добових ритмів, із місцевими фотоперіодичними циклами. Наприклад, розлади сну і бадьорості, викликані швидким перетином часових поясів, або пацієнти із синдромом затримки фази сну (СЗФС), зміни графіків робочих змін, або розлади, якими страждають сліпі пацієнти, можуть лікуватися із застосуванням мелатоніну або аналогів мелатоніну [див. патенти США №№4,600,723 і 4,666,086 Short et al. і 5,242,941 Lewy et al.]. Проте, виявляється, що мелатонін має прямі седативні/гіпнотичні властивості для звичайних людей [наприклад, Waldhauser et al., Psychopharmacology, 100: 222-226, 1990; Vollrath et al., Bioscience, 29:327-329, 1981; Dollins et al., Proc. Natl. Acad. Sci, 99:1824-1828, 1994; патент США №5,403,851 D'Orlando et al.]. На сьогоднішній день були ідентифіковані три типи мелатонінових рецепторів mt-1, MT-2 і Mel1c [Barrett et al., Biol. Signals Recept., 1999, 8: 6-14]. MT-2 знаходиться здебільшого в центральній нервовій системі, а mt-1 - також в ЦНС і периферійні органах, як нирки і урогінекологічний тракт [Dubocovich et al., IUPHAR media, London, UK, 187-93, 1998]. Відомі на даний момент підтипи є недостатніми для оцінки всієї великої різноманітності властивостей мелатоніну і додаткових підтипів рецепторів, що ще чекають на своє відкриття.

Мелатонін в багатьох експериментах із гризунами продемонстрував як анксиолітичні властивості [Golus i King, Pharmacol. Biochem. Behav., 41:405-408, 1992; Naranjo-Rodriguez et al., Soc. Neurosci. Abst., 18:1167, 1992; Golombek et al., Eur. J. Pharmacol, 237:231-236, 1993] і антинападні властивості [Brallowsky, Electroencephalo. Clin. Neurophysiol., 41:314-319, 1976; Fariello et al., Neurology, 27:567-570, 1977; Rudeen et al., Epilepsia, 21:149-154, 1980; Sugden, J. Pharmacol Exp. Ther., 227:587-591, 1983; Golombek et al., Eur. J. Pharmacol, 210:253-258, 1992].

Мелатонін є ефективним в лікуванні сильного нападоподібного головного болю із періодичними рецидивами і мігрень [Claustrat et al., Headache, 29:241-4, 1989]. Мелатонін може відігравати певну роль в інших психіатричних станах, зокрема в депресії, а також в маніакальних станах і шизофренії (див. Dobocovich, "Antidepressant Agents"; Патент США №5,093,352; Miles i Philbrick, Biol. Psychiatry, 23:405-425, 1988; Sandyk i Kay, Schizophr. Bull., 16:653-662, 1990]. В деяких випадках психіатричні розлади можуть мати в основі хронобіологічну етіологію (наприклад, сезонні розлади) і є визначеними кандидатами на лікування із застосування мелатоніну.

Мелатонін бере участь у регулюванні добових і річних змін температури тіла. Прийом мелатоніну ззовні людьми призводить до зниження внутрішньої температури тіла [Strassman et al., J. Appl. Physiol, 71:2178-2182, 1991; Cagnacci et al., J Clin. Endocrinol. Metab., 75:447-452, 1992]. Мелатонін так можливо має анальгезуючі властивості [Sugden, J. Pharmacol. Exp. Ther., 227:587-591, 1983]. Тому мелатоніно-подібні сполуки можуть бути корисними як альтернатива не-стероїдним протизапальним і жарознижуючим засобам, таким як аспірин, ацетамінофен та ібупрофен.

Відомо, що рівень мелатоніну знижується із збільшенням віку особи [Sack et al., J. Pineal Res., 4:379-388, 1986; Waldhauser et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 66:648-652, 1988; Van Coavorden et al., Am. J. Physiol., 260:E651-661, 1991], що може викликати певні розлади. Нейродегенеративні хвороби завжди асоціюються із віком, як, наприклад, хвороби Альцгеймера і Паркінсона, і можуть лікуватись із застосуванням мелатонінових сполук [Maurizi, Med. Hypotheses, 31:233-242, 1990; Sandyk, Int. J. Neurosci., 50:37-53, 1990; Skene et al., Brain Rev., 528:170-174, 1990].

Розлади сну в осіб похилого віку, як було доведено, реагують на лікування із застосуванням мелатоніну [Garfinkel et al., Lancet, 346:541-543, 1995; патент США №5,498,423 Zisapel]. Снодійні властивості мелатоніну (0,3-240мг) були підтверджені у людей при внутрішньовенному, інтраназальному і оральному застосуванні. Окрім

снодійної дії мелатонін при зовнішньому застосуванні може впливати на сон через перестановку фаз відповідно до біологічного годинника. Застосування мелатоніну прискорює засинання у пацієнтів із синдромом затримки фази сну, і синхронізує сон відповідно до циклів день-ніч у сліпих пацієнтів. Ефективність мелатоніну (0,3-5мг/ос) для лікування безсоння була підтверджена під час дослідів, що проводились здебільшого серед пацієнтів похилого віку, пацієнтів, що проходили лікування атенолом, пацієнтів із хронічними хворобами серця, більшість досліджених осіб має знижений або розлагоджений ритм мелатоніну. В деяких з цих досліджень використовувались препарати, що вивільняють мелатонін в нічний час, з метою знешкодження швидкого зникнення гормон і наслідуювання його ендогенних властивостей [Nutrition, 1998, 14:1-2; The Aging Male, 1998, 1:1-8]. Мелатонін, 3мг, що його давали пацієнтам, які страждали розладами сну і деменцією протягом 21 доби, значно знизили кількість епізодів неспання, а збуджений стан вночі значно заспокоювався [Biol. Signals Recept., 1999, 8(1-2): 126-31].

Нещодавно ми відкрили, що лікування мелатоніном може бути успішним не тільки для поліпшення якості сну, але також може призводити до покращення загального стану пацієнтів-діабетиків, що підтверджувалось зниженням рівнів HbA1c після тривалого лікування.

Щоденне введення мелатоніну самцям щурів Sprague-Dawley, починаючи із середнього віку (10 місяців) і продовжуючи до похилого віку (22 місяці) шляхом розчинення у питній воді в концентрації 4 µg/мл, відновлювали пов'язані із віком підвищені відносні (% від ваги тіла) рівні ретроперінеального і придаткового жиру, а також рівні плазми інсуліну і лептину до рівня молодій тварини (4 місяці) [Rasmussen et al., Endocrinology, 1999, 140(2): 1009-12].

Навіть остеопороз може мати мелатонічні компоненти [Sandyk et al., Int. J. Neurosci., 62:215-225, 1992]. Фактично мелатонін розглядається як антистресовий гормон і гормон, що знижує темпи старіння організму [Armstrong і Redman, Med. Hypotheses, 34:300-309, 1991; Reiter, Bioassays, 14:169-175, 1992]. Можливо завдяки його дії як вільного базового очищувача [Pooggeler et al., J. Pineal Res., 14:151-168, 1993] або завдяки його взаємодії із імунною системою [Maestroni and Conti, J. Neuroimmun., 28:167-176 1990; Fraschini et al., Acta. Oncol., 29:775-776 1990; Guerrero and Reiter, Endocr. Res., 18:91-113, 1992]. Мелатонін може захистити від ішемічного нападу [Cho et al., Brain Research, 755:335-338, 1997], знизити рівень відмирання клітин при хворобі [Pappola et al., J. Neurosci., 17:1683-90, 1997] і а також знизити ризик випадкової смерті дітей грудного віку під час сну у дітей із низьким рівнем ендогенного мелатоніну [патент Ізраїлю №№115861/2 і патент США №5,500,225 Laudon et al].

До зазначеного вище відносяться відкриття того, що мелатонін має онкостатичні властивості щодо широкого спектру ракових захворювань, найбільш дослідженим є його вплив на рецептори естрогену раку молочної залози [Blasak і Hill, J. Neural. Transm. Suppl., 21:433-449, 1986; Gonzalez et al., Melanoma. Res., 1:237-243, 1991; Lissoni et al., Eur. J. Cancer, 29A:185-189, 1993; Shellard et al., Br. J. Cancer, 60:288-290, 1989; Philo and Berkowitz, J. Urol., 139:1099-1102, 1988; див. патент США №. 5,196,435 Clemens et al. і 5,272,141 Fraschini et al.]. Також можливо, що мелатонін має антипроліферативні властивості щодо неракових клітин, а також може бути корисним при лікуванні доброякісних пухлин і проліферативних захворювань, як доброякісна гіперплазія простати [патент США №5,750,557 і європейський патент No. EP 0565296B Zisapel] і псоріазу.

Велика частина досліджень мелатоніну були присвячені вивченню його впливу на репродуктивні функції, зокрема видів, що розмножуються сезонно (як хом'яки і вівці), у яких, як відомо, мелатонін регулює народжуваність і статеве дозрівання, зимову сплячку, і колір шкури. Такі властивості можуть мати очевидно велике значення для тваринництва. В сфері репродуктивної секреції людини мелатонін може використовуватись: як контрацептивний і запліднюючий агент, для лікування передчасного статевого дозрівання, лікування пременструального синдрому і гіперпролактономії [Pevre et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 47:1383-1386, 1978; Purry et al., Am. J. Psychiatry, 144:762-766, 1987; Waldhauser et al., Clin. Endocrinol. Metab., 73:793-796, 1991; Bispink et al., Pineal Res., 8:97-106, 1990; Cagnacci et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 73:210-220, 1991; Voordouw et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 74:107-108, 1992; див. патенти США №№4,855,305 і 4,945,103 Cohen et al.; і 5,272,141 Fraschini et al.]. Схоже, що сполуки мелатоніну можуть бути корисними і щодо інших секреторних показань, зокрема таких, що мають відношення до гормону росту [Cramer et al., Arzeneim-Forsch, 26:1076-1078, 1976; Wright et al., Clin. Endocrinol., 24:375-382, 1986; Paccotti et al., Chronobiologica, 15:279-288, 1988; Valcavi et al., Clin. Endocrinol., 39:139-199, 1993]. Мелатонін може служити для зниження розмірів простати при її збільшенні (див. вище перелічені європейські патенти і патенти США Zisapel]. Мелатонін, що вводиться орально кастрованим молодим щурам, інгібував андроген-залежне зростання черевної простати і сім'яних пухирців [Gilad et al., J. Urol., 159:1069-73, 1998]. Нещодавно нами було доведено велику схожість рецепторів мелатоніну епітеліальних клітин простати людини, що може мати вплив на ріст клітин і їх життєздатність [Endocrinology, 137:1412-17, 1996].

Окрім пінеальних залоз, мелатонін виробляється оком. Нещодавно було доведено, що мелатонін бере участь у регулюванні внутрішньоочного тиску і може бути корисним при глаукомі [Samples et al., Curr. Eye Res., 7:649-653, 1988; Rhode et al., Ophthalmic. Res., 25:10-15, 1993].

Нирки також мають рецептори мелатоніну, і, як було доведено, мелатонін впливає на вазопресин і екстракцію сечовини [Song et al., FASEB J. 11:93-100, 1997; Yasin et al., Brain Res. Bull; 39:1-5, 1997].

Зрозуміло, що спектр терапевтичного застосування мелатоніну є досить широким. Відповідно, не зменшується інтерес до визначення нових сполук, що взаємодіють із мелатонінергічною системою як потенціальні терапевтичні засоби. Такі сполуки можуть запропонувати підвищену тривалість дії, вибірковість локалізації, і більш високу ефективність, порівняно із мелатоніном.

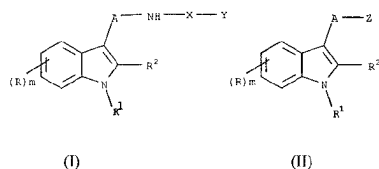
Нові сполуки, що є спорідненими із мелатоніном, але мають відмінні від мелатоніну фармакологічні і

фармакокінетичні властивості, як здається є досить важливими фармацевтичними засобами. Наприклад, див. патент США №5,403,851, в якому описано використання змінених триптамінів, фенілапкіламінів і споріднених сполук для лікування ряду фармацевтичних показань, включаючи розлад сну, ендокринні показання, розлади імунної системи і т. ін. Патентна заявка РСТ №WO87/00432 описує сполуки для лікування або запобігання псоріазу, які містять мелатонін або споріднені сполуки. В європейській патентній заяві №0330625A2 описано виробництво мелатоніну і його аналогів, для різних терапевтичних цілей, включаючи введення мелатоніну в комбінації із азидотимідом для лікування СНІДу. Аналоги мелатоніну, засновані на біоізохристичних властивостях нафталінового кільця і індольного кільця і були описані J. Med. Chem., 1992, 35:1484-1485; EP 662471 A2 950712 Depreux et al.; WO9529173 A1 951102 Ladlow et al.; U.S. Patents Nos. 5,151,446 Horn et al.; 5,194,614 Adrieux et al. і 5,276,051 Lesieur et al.

Ці свідчення вказує на те, що як агоністи так і антагоністи мелатоніну можуть мати потенційне терапевтичне використання для цілого спектру розладів і умов. Даний винахід стосується потреби в більш терапевтично селективних сполуках ніж мелатонін.

Повний зміст зазначених вище патентів і літературних джерел використано тут як посилання.

В одному з аспектів даний винахід представляє сполуки за формулою, (I) і (II):



і їх додаткові кислотні солі, де ці сполуки є основними де:

кожний R незалежно обирається із галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, NR'R'', нітро, арил, арил-C₁₋₄алкіл, або арил-C₁₋₄алкокси, і кожний з R' і R'' є незалежно H або C₁₋₄алкілом, або R'=R''=CICH₂CH₂, або NR'R'' утворює насичене гетероциклічне кільце, що містить 3-8 компонентів, і m=0-4;

R¹ обирається з водню, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканойлу, арил-C₁₋₄алканойлу або арил-C₁₋₄алкілу; R² обирається з водню, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, арил, арил-C₁₋₄алкілу, арил-C₁₋₄алкокси і NR'R'' як зазначено вище;

A є C₁₋₄алкіленом;

X є >CH₂, >C=O або >C=S;

Y є 2-фурилом, 2-дегідротрифурілом, 2-тетрагідротрифурілом або (2-R^o-COO-)фенілом, будь-який з них може бути замінений 1-2 заміниками обраними з C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, OH, NR'R'' як зазначено вище або нітро, або Y є стирілом, який може бути замінений кільцем з двох елементів, незалежно обраних з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, OH, NR'R'' як зазначено вище, нітро, арил, арил-C₁₋₄алкіл, або арил-C₁₋₄алкокси;

R^o є C₁₋₄алкілом або NR'R'' як зазначено вище;

Z обирається з 2-(p-(3,5-діоксоізотоксазолідин-4-ілметіл)феноксид)етиламіно, p-(3,5-діоксоізотоксазолідин-4-ілметіл)феноксид, 2-(p-(2,4-діоксоізотоксазолідин-5-ілметіл)феноксид)етиламіно, p-(2,4-діоксоізотоксазолідин-5-ілметіл)феноксид, 2-(p-(3,5-діоксоізотоксазолідин-4-іліденеметил)феноксид)етиламіно, p-(3,5-діоксоізотоксазолідин-4-іліденеметил)феноксид, 2-(p-(2,4-діоксоізотоксазолідин-5-іліденеметил)феноксид)етиламіно, p-(2,4-діоксоізотоксазолідин-5-іліденеметил)феноксид, 3,5-діоксоізотоксазолідин-4-ілметіламіно, 2,4-діоксоізотоксазолідин-5-ілметіламіно і цинамоїлокси, який може бути заміщений кільцем з до двох заміників незалежно обраних з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, OH, NR'R'' як зазначено вище, нітро, арилу, арил-C₁₋₄алкілу, або арил-C₁₋₄алкокси; і

кожний арил є фенілом, що є незаміщеним, або заміщеним 1-3 заміниками обраними з галогену, C₁₋₄алкілу і C₁₋₄алкокси.

В конкретному втіленні винаходу Y може бути стирілом, на вибір замінений кільцем з до двох заміників незалежно обраних з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, OH, NR'R'' як зазначено вище, нітро, арил, арил-C₁₋₄алкіл, або арил-C₁₋₄алкокси; і/або Z може бути цинамоїлокси, на вибір замінений кільцем з до двох заміників незалежно обраних з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, OH, NR'R'' як зазначено вище, нітро, арилу, арил-C₁₋₄алкіл, або арил-C₁₋₄алкокси.

В іншому аспекті винахід надає фармацевтичну формулу, що включає, принаймні один фармацевтично прийнятний розріджувач, консервант, солюбілізатор, емульгатор, ад'ювант, і/або носій, а також, принаймні один член групи, що складається із сполук за даним винаходом, як зазначено вище і фармацевтично прийнятних солей.

В ще одному аспекті винахід пропонує шляхи використання, принаймні, одного члена групи, що складається із сполук за даним винаходом, як зазначено вище і фармацевтично прийнятних солей для виробництва медикаментів для використання в тваринництві, профілактики або лікування захворювань простати, кардіоваскулярних розладів, центральної нервової системи і психіатричних розладів, хронологічних розладів, ендокринних показань, неопластичних станів, імунної системи, станів, пов'язаних із старінням організму, офтальмологічних захворювань, нападоподібного головного болю із періодичними рецидивами і мігренью, а також дерматологічних захворювань.

Без обмеження всього загалу сполук за даним винаходом, підгрупа переважних сполук, визначених тим фактом, що у формулі (I), m є 1 а R є заміником в 5-положенні індольного кільця. Інша підгрупа даних сполук визначається за тим фактом, що у формулі (I) застосовується, принаймні одна з наступних мов, а саме: m є 1 і

UA 73507 C2
R є 5-метокси; і/або А є CH₂CH₂, і перебуває в межах цієї групи, ілюстративні втілення сполук за даним винаходом, зокрема, де R¹=R²-H, є наступними:

Х є -CO- і Y є 2-фурилом; або Х є -CO- і Y є 2-тетрагідрофурилом; або

Х є -CH₂- і Y є 2-тетрагідрофурилом; або Х є -CO- і Y є 2-ацетоксифеніл;

або Х є -CO- і Y є 3,4-дегідроксистирилом; або Z є 3,4-дегідроксинамоїлокси.

Фармацевтична сполука за даним винаходом є такою, що переважно характеризується принаймні однією з наступних властивостей: (i) вона є придатною для орального, ректального, парентерального, трансбукального, внутрішньолегового (наприклад, шляхом інгаляції) або крізьшкірного вживання;

(ii) вона має дозовану форму, кожна доза включає кількість зазначеного, принаймні одного компонента і в межах 0,0025-1000мг;

(iii) вона є сполукою з контрольованим звільненням, в якій зазначений, принаймні, один компонент звільнюється із заздалегідь встановленою швидкістю.

В фармацевтичних сполуках за даним винаходом, фармацевтично прийнятні розріджувачі, консерванти, солюбілізатори, емульгатори, ад'юванти і носії є речовинами, що традиційно використовуються для приготування фармацевтичних або ветеринарних сполук. Дані фармацевтичні сполуки можуть бути пристосованими для використання як людьми, так і тваринами.

Для орального застосування фармацевтичні сполуки можуть використовуватися наприклад, у формі таблеток, капсул, емульсій, розчинів, сиропів або суспензій. Для парентерального застосування сполуки можуть використовуватися у формі ампул, або навпаки - у вигляді суспензій, розчинів або емульсій із водянистою або жирною основами. При необхідності суспендування, стабілізації і/або дисперсії агентів треба брати до уваги факт розчинності, або, навпаки, активності агентів в основах для конкретного втілення. Сполуки також додатково можуть містити, наприклад, фізіологічно сумісні консерванти і антиоксиданти.

Фармацевтичні сполуки також можуть використовуватися як супозиторії із використанням основ, що зазвичай використовуються для виготовлення супозиторіїв, як, наприклад, масло какао, чи інші гліцериди. Навпаки, сполуки можуть бути виконані в формі контейнерів, коли активні агенти буду вивільнятися повільно всередині тіла, протягом заздалегідь визначеного терміну.

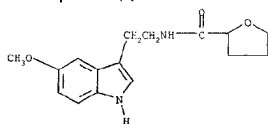
Сполуки за даним винаходом, в подальшому можуть вводитись із застосуванням трансбукальної, внутрішньолегової або крізьшкірної систем введення.

Шляхом подальшого розроблення або вивчення станів, що досліджуються в даний момент, може бути розроблена система лікування введенням даних сполук, таких показань, як наприклад стани, що включають доброякісні і пухлинні збільшення простати, і імпотенцію; кардіоваскулярні розлади включаючи гіпотензію, відсутність коагуляції крові і захисту від ішемічних нападів; психіатричні розлади і розлади центральної нервової системи, як, наприклад, розлади сну, епілепсію і інші конвульсивні розлади, страх, психіатричні хвороби, невропатію, нейродегенеративні захворювання, як, наприклад, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, підвищення температури і анальгезію; хронобіологічні розлади, наприклад, розлади біоритмів внаслідок перельоту через декілька часових поясів, добові розлади сну, як синдром затримки фази сну, проблем, пов'язаних із графіком робочих змін, а також сезонні розлади, наприклад, сезонні емоційні розлади (СЕР); ендокринні показання, як, наприклад, контрацепція і безплідність, дострокове статеве дозрівання, передменструальний синдром, гіперпролактонемія, і дефіцит гормону росту; протизапальні показання, наприклад, ревматоїдні артрити; неопластичні захворювання, включаючи, наприклад, рак і інші проліферативні захворювання; розлади імунної системи, включаючи СНІД; стани, пов'язані із старінням; офтальмологічні захворювання; алергічні захворювання, як наприклад, астма; нападopodobний головний біль із періодичними рецидивами і мігрень; лікування пізньої дискензії, розлади, пов'язані із діабетичною стабілізацією і втратою ваги (лептин, ожиріння); і може використовуватись, як допоміжний засіб для тваринництва, наприклад, для регулювання плідності, статевого дозрівання, кольору шкіри.

Вважається, що сполуки за даним винаходом, (і, зокрема, такі, де у формулі (I) Y є на вибір заміщеним стирилом, як зазначено вище, і в формулі (II) Z є на вибір заміщеним цинамоїлокси), що свідчать про те, що вони можуть бути корисними, завдяки, тому, що мають антиоксидантну активність і активність очищення від радикалів і, таким чином, даний винахід включає шкіро-захисні і косметичні сполуки для місцевого застосування, як, (шляхом простих пояснювальних прикладів) мазей, кремів, бальзамів і лосьйонів, що включають, принаймні одну сполуку, згідно із даним винаходом, разом із, принаймні одним розріджувачем, носієм і ад'ювантом.

Далі винахід пояснюється за допомогою наступних прикладів.

Приклад 1. 5-метокси-3-(2-(тетрагідро-2-фурамід)етил)індол (MLP-79)



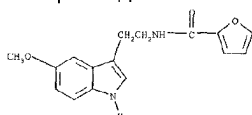
5-метокситриптамін (540мг, 2,84ммоль) було розведено в бензолі (5мл). Суміш охолоджували на крижаній бані і розчині тетрагідро-2-фурилі хлориду (390μl, 3,7ммоль) із повільним додаванням бензолу (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і розводили ефіром (25мл). Розчин екстрагували водою (25мл), розчином NaHCO₃ (2X25мл) і насичували розчином NaCl (25мл), просушували (MgSO₄) і видаляли розчинник in vacuo. Подальше очищення досягалось за рахунок колонкової хроматографії на силікагелі. Розчин був 50% етил ацетатом в CH₂Cl₂. Збирали фракції по 10мл і продукт елюювали пофракційно

19-32. Отриманий продукт був олією. Вихід продукту 220мг (-30%).

ЯМР (CDCl_3): $\delta=1,71-22,8$ (m, 4H, CH_2CH_2); 2,94 (t, $J=6,8\text{Гц}$, 2H, CH_2CH_2); 3,59 (q, $J=6,8\text{Гц}$, 2H, CH_2NH); 3,70-3,82 (m, 2H, CH_2O); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 4,32 (dd, $J_1=8,3\text{Гц}$, $J_2=5,8\text{Гц}$, 1H, $\text{C}=\text{OCHO}$); 6,75 (шир. s, 1H, CH_2NH); 6,85 (dd, $J_1=8,75\text{Гц}$, $J_2=2,45\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,05 (s, 1H OCH); 7,10 (dd, $J_1=3,45\text{Гц}$, $J_2=0,72\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,26 (d, $J_1=8,75\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 8,17 (s, 1H, NH).

ІЧ (чист.): $\nu=3395$ (NH), 3302 (NH), 2936, 2868, 1651, (CO амід), 1532 ($\text{CH}=\text{CH}$), 1484, 1215, 1066.

Приклад 2. 5-метокси-3-(2-(2-фурамід)етил)індол (MLP-76)

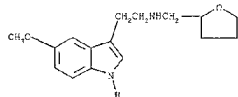


5-метокситриптамін (300мг, 1,57ммоль) було розведено і бензолі (5мл). Суміш охолоджували на крижаній бані і розчині 2-фуриол хлориду (190 μl , 1,9ммоль) із повільним додаванням бензолу (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і розчиняли ефіром (25мл). Розчин екстрагували водою (25мл), розчином NaHCO_3 (2X25мл) і насичували розчином NaCl (25мл), висушували (MgSO_4) і видаляли розчинник in vacuo. Подальше очищення досяглось за рахунок колонкової хроматографії на силікагелі. Розчинник - 50% етил ацетат в CH_2Cl_2 . Збирали фракції по 10мл і продукт елюювали пофракційно 10-18. Отриманий продукт був олією, що кристалізувалась CH_2Cl_2 (0,5мл) при -8°C . Вихід продукту 220мг (50%) т.р. $89-90^\circ\text{C}$.

ЯМР: (CDCl_3): $\delta=3,03$ (t, $J=6,75\text{Гц}$, 2H, CH_2CH_2); 3,75 (q, $J=6,2\text{Гц}$, 2H, CH_2NH); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 6,52 (шир. s, 1H, CH_2NH); 6,46 (dd, $J_1=3,46\text{Гц}$, $J_2=1,75\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$); 6,86 (dd, $J_1=8,75\text{Гц}$, $J_2=2,45\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,04 (d, $J=1,76\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$); 7,05 (s, 1H, $\text{O}=\text{CH}$); 7,10 (dd, $J_1=3,45\text{Гц}$, $J_2=0,72\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,26 (d, $J_1=8,75\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 8,17 (s, 1H, NH).

ІЧ (KBr): $\nu=3361$ (NH), 3260 (NH), 1630 (CO амід), 1594 ($\text{CH}=\text{CHO}$), 1535, ($\text{CH}=\text{CHO}$), 1295, 1211.

Приклад 3. 5-метокси-3-(2-(тетрагідро-2-фурилметиламіно)етил)індол (MLP-92)

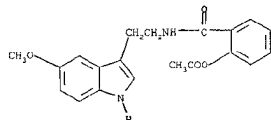


Тетрагідро-2-фуриол хлорид (0,56г, 4,2ммоль) в сухому ТГФ по краплях додавали при перемішуванні до розчину 5-метокситриптаміну HCl (90,94г, 4,15ммоль) і триетиламіну (1,2мл, 8,2ммоль) в ТГФ (10мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Додали етил ацетат (25мл) і розчин промивали водою, 5% HCl , 5% NaHCO_3 , водою і насичували розчином NaCl . Розчин висушували на MgSO_4 і видаляли розчинник під зниженому тиску. Залишок (0,3г, вихід - 30%) ідентифікували як амід. А розчин аміду (0,285г, 0,99ммоль) в сухому ТГФ (10мл) додавали по краплях до розчину LiAlH_4 (94мг) в сухому ТГФ (10мл), що перемішували, в атмосфері аргону. Реакційну суміш підігрівали на рефлюксі протягом 18 годин і охолоджували до 0°C . Додавали воду (1мл); нерозчинні солі видаляли шляхом фільтрації і промивали водою з ефіром (3X10мл). органічну частину вимивали насиченим NaCl розчином (20мл) а розчинник висушували (MgSO_4) і видаляли. Залишок (0,178г, вихід - 65%) очищали миттєвою хроматографією з використанням силікагелю (елюювали CH_2Cl_2 : CH_3OH 92:8 з вмістом порядку 0,03% NH_3). Фракції по 10мл збирали і продукт елюювали пофракційно 11-18. Отримали продукт у вигляді світло-жовтої олії.

ЯМР: (CDCl_3): $\delta=1,45-2,23$ (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1,75 (ss*, 2H, 2NH_2); 2,65-2,85 (m, 2H, CH_2NH); 2,99 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3,70-3,86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{O}-$); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,88-4,16 (m, 1H, $\text{CHO}-$); 6,85 (dd**, $J_1=8,75\text{Гц}$, $J_2=2,45\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,05 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7,05 (dd, $J_1=4,85\text{Гц}$, $J_2=2,45\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,26 (d, $J=11,25\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,98 (s, 1H, NH). Додавання трифлурацетатної кислот змінювало спектр, в спосіб трансформації вільних амінів в похідні амонію. Найбільшою зміною було зникнення аміно піків в 1,75 і 7,98.

ІЧ (чист.): $\nu=3397$ (NH), 3292 (NH), 2936, 2828, 1624, ($\text{CH}=\text{CH}$), 1585, 1486, 1455, 1441, 1215, 1066. шир. с*=шир. синглет; dd**=подвійний дублет.

Приклад 4. 5-метокси-3-(2-(2-ацетоксибензамідо)етил)індол (MLP-77)

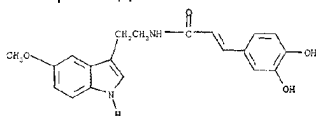


5-метокситриптамін (400мг, 2,1ммоль) було розведено в бензолі (5мл). Розчин охолоджували на крижаній бані і потроху додавали розчин ацетилсаліцилоїл хлориду (500мг, 2,5ммоль) в бензолі (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і розводили ефіром (25мл) Розчин екстрагували водою (25мл), розчином NaHCO_3 , (2X25мл) і насичували розчином NaCl (25мл), висушували (MgSO_4) і видаляли розчинник in vacuo. Подальше очищення досяглось за рахунок колонкової хроматографії на силікагелі. Розчинник - етил ацетат CH_2Cl_2 (4:5). Збирали фракції по 10мл і продукт елюювали фракціями 7-10. В результаті отриманий продукт був олією, що кристалізувалась із CH_2Cl_2 (0,5мл) при -8°C . Вихід 270мг (40%). М.Р= $120-121^\circ\text{C}$.

ЯМР. (CDCl_3): $\delta=1,95$ (s, 3H, CH_3CO); 3,03 (t, $J=6,6\text{Гц}$, 2H, CH_2CH_2); 3,79 (q, $J=5,6\text{Гц}$, 2H, CH_2NH); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 6,42 (шир. s, 1H, CH_2NH); 6,86 (dd**, $J_1=8,75\text{Гц}$, $J_2=2,45\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,05 (s, 1H $\text{C}=\text{CH}$); 7,04 (d, $J_1=8,75\text{Гц}$, 1H, ароматич. H); 7,29-7,23 (m, 2H, ароматич. H); 7,71 (td***, $J_1=8,75\text{Гц}$, $J_1=8,75\text{Гц}$,

J2=2,45Гц, J3=1,25Гц, 1H, ароматич. H); 7,43 (dd, J1=9Гц, J2=6,5Гц, ароматич. H); 8,05 (s, 1H, NH).
ІЧ (KBr): ν =3421(NH), 3344 (NH), 1745, (C=O ester), 1642 (C=O амід), 1530, (CH=CH), 1485, 1218.
dd**=подвійний дублет; td***=потрійний триплет.

Приклад 5. Кавової кислоти 5-метокситриптамід

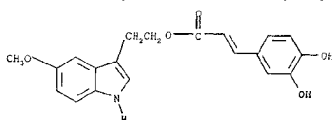


3,4-дегідроксикоричну кислоту (1,13г, 6,27ммоль) розчиняли в тіоніл хлориді (25мл) і розчин перемішували протягом 5 годин при 40-60°C. Розчинник видаляли, залишок розчиняли в добре висушеному етил ацетаті і розчин повільно додавали до розчину 5-метокси триптаміну (1,2г) в бензолі, що також містив етиламін (1мл). Розчин перемішували протягом ночі, додавали воду (10мл) і знову перемішували протягом 15 хвилин. Розчинники видаляли, залишок розчиняли в етил ацетаті і розчин промивали послідовно водою, насиченою NaHCO_3 , водою із розсоллом, а потім висушували Na_2SO_4 . Видаляли розчинник і продукт очищали колонковою хроматографією з використанням 1:9 метанол/дихлорметану. Процес очищення повторювали три рази для видалення супутніх продуктів. Фракції ідентифікували як кавову кислоту 5-метокситриптамід і піддавали подальшому очищенню шляхом рекристалізації із розчину етил ацетат/гексан. В результаті отримали речовину у вигляді білих кристалів (вихід порядку 60%).

ЯМР (CD_3OD): d=2,85 (t, 2H, J=7,25Гц, CH_2NH); 3,43 (t, 2H, J=7,25Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 6,23 (d, 1H, J=15,5Гц, $-\text{CHCONH}$); 6,64 (dd, J1=11,25Гц, J2=2,5Гц, 1H, ароматич. H, кавов.); 6,63 (dd, J1=8,75Гц, J2=2,5Гц, 1H, ароматич. H триптил); 6,78 (dd, J1=8,75Гц, J2=2,5Гц, 1H, ароматич. H, триптил c); 6,95 (s, 1H $-\text{N}-\text{C}=\text{CH}$); 6,92 (dd, J1=19,5Гц, J2=2,45Гц, 1H, ароматич. H, кавов.); 7,10 (d, J=7Гц, 1H, ароматич. H, кавов.); 7,28 (d, J=15,5Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$). Протони груп OH і NH побачити неможливо, оскільки спектр брали в метанолі, де ці протони замінюються дейтерієм розчиннику. Продукт, кавової кислоти 5-метокситриптамід, позначали MLP-88.

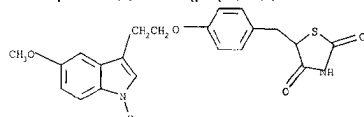
Приклад 6. Кавової кислоти 5-метокситриптофол складний ефір

Готується аналогічно до прикладу 5, із заміною еквівалентної кількості 5-метокситриптофолу 5-метокситриптаміном. В результаті речовина має наступну структуру:



^1H NMR (CdCl_2) λ (ppm) 7,9 (bs, NH), 7,6 (d, H-4), 7,4 (m, H-1, H-3), 7,25 (m, H-9, H-10), 7,05 (m, H-2, H-11), 6,85 (d, H-8), 6,37 (d, H-5), 4,48 (tr, 2H-6), 3,86 (s, 3H-Ome), 3,13 (tr, 2H-7), 2,31 (s, 6H-Oac).

Приклад 7. 2-(p-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметіл)фенокси)етил-5-метоксііндол

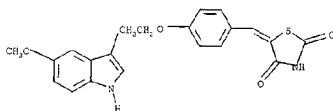


(а) Приготування похідного матеріалу

В спеціально приготованій колбі розчиняли 25г (0,131ммоль) 5-метокситриптофолу в 300мл диметилацетаміді (DMA), і до цього розчину додавали 17,1г (0,138ммоль) p-флуоробензальдегід і 36,2г карбонату калію, і в подальшому - ще 120мл DMA. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім при 100°C протягом 264 годин. Потім суміш охолоджували, додавали до 500мл води і енергійно перемішували протягом однієї години, до утворення світло-жовтої твердої речовини. Суспензію екстрагували загалом об'ємом 2,5 л етил ацетату, із додаванням NaCl до водянистого прошарку для спрощення сепарації. Комбінований органічний шар висушували сульфатом соди і концентрували in vacuo для додавання приблизно 110г темно-коричневої рідини, із деяким вмістом DMA. Рідину розчиняли в 500мл толуолу, фільтрували і додавали до фільтрату 500мл води і перемішували. Додавали декілька крапель 20% NaOH для надання лужного pH, потім додавали NaCl для запобігання утворенню емульсії. Після перемішування протягом однієї години відділяли органічний шар. Екстракцію толуолом повторювали двічі. Комбіновані органічні шари випаровували до повного висихання in vacuo до отримання 30 г коричневої олії, що очищували хроматографією на 500 г силікагелю, з використанням наступних градієнтів елюювання: 1 1 хлороформ; 1 1 95:5 хлороформ/ацетон; 3 1 90:10 хлороформ/ацетон; 500мл 84:16 хлороформ/ацетон; 1 1 80:20 хлороформ/ацетон; 200мл 50:50 хлороформ/ацетон; 300мл 40:60 хлороформ/ацетон. Об'єднані фракції, що містять 3-(2-p-формілфеноксиетил)-5-метоксііндол (TLC: 90:10 хлороформ/ацетон R_f =0,21; жовта пляма) випаровували in vacuo до отримання 12,3г коричневої олії, яку використовували на подальших стадіях.

(b) Приготування проміжних сполук

До 12,3г (0,0417ммоль) продукту стадії (а), розчиненого в 500мл толуолу, в колбі, додавали 8,4г (0,0717ммоль) 2,4-тіазолідинедіон, і суміш перемішували протягом 30 хвилин, з додаванням 50мл толуолу для спрощення розчинення. Додавали піперидин (5,2мл), температуру збільшили до 110°C і суміш перемішували при цій температурі протягом, приблизно, трьох годин. Після охолодження, випав жовтий осад; який було відфільтровано, і промито етилацетатом і висушено до отримання твердої речовини жовтого кольору 11г 2-(p-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілденеметил)фенокси)етил-5-метоксііндол за формулою



¹H NMR (DMSO-d₆, 200МГц) δ 2,90 (t, J=5,6Гц, 2H, CH₂CH₂), 3,78 (t, J =5,6Гц, 2H, CH₂CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,84 (dd, J₁=1,8Гц, J₂=5,5Гц, 1H, ароматичний Н), 7,15 (d, J=1,8Гц, 1H, ароматичний Н), 7,49 (br s, 1H, NH), 7,57 (dd, 1H, J₁=1,0Гц, J₂=6,0Гц, CH=), 7,62-7,85 (m, 6H, ароматичний Н). Спосіб недостатньо чутливий ля визначення другого NH протону. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 50МГц) δ 28,45 (CH₂), 55,42 (CH₃), 61,04 (CH₂), 101,48 (CH, ароматичний С), 111,55 (CH, ароматичний С), 112,18 (CH, ароматичний С), 115,44 (С, ароматичний С), 122,64 (CH, ароматичний С), 125,92 (CH, ароматичний С), 129,75 (2С, 1 ароматичний С і 1С=), 130,38 (С, ароматичний С), 130,60 (CH, ароматичний С), 130,65 (С, ароматичний С), 131,58 (CH, ароматичний С), 131,62 (CH, CH=), 140,58 (С, ароматичний С), 154,23 (С, ароматичний С), 168,02 (С, С=О), 168,12 (С, С=О).

(с) 2-(p(2,4-діоксотізоксазолідин-5-ілметіл)фенокс)етіл-5-метоксііндол.

В атмосфері аргону, 70мл 1,4-діоксану зрошували в спеціальній колбі, потім додали 1г продукту зі стадії (b), до отримання через 30 хвилин прозорого розчину, який охолоджували до 50 °С, а після додавання 70мл метанолу, колбу зберігали при температурі 50°С. В другу колбу вмістили в атмосфері аргону, 1г Mg, покритого метанолом; додали два кристали йоду, і після початку піноутворення суміш почали перемішувати до зникнення кольору забарвлення. Речовину із першої колби додали до другої колби і температуру підвищили до 64 °С. Після цього додали 1,4г Mg протягом 4 годин, і реакційну суміш залишили для зрошення протягом 5 діб, до конверсії, як було визначено УФ >95%. Суміш охолоджували і додали до 500мл 20% розчину NH₄Cl, екстрагували 3X200мл дихлорметану, промивали 5% будь-якої кількості лимонної кислоти і випаровували з обертанням до отримання твердої речовини, яку розчиняли в метанолі і кристалізували при -18 °С. Таким чином отримали 400мг зазначеної в заголовку речовини у вигляді жовтих кристалів.

¹H NMR (DMSO-d₆, 200МГц) δ 2,88 (t, J=5,6Гц, 2H, CH₂CH₂), 3,20 (dd, J₁=6,2Гц, J₂=8,8Гц, 1H, CH₂CH), 3,27 (brs, 1H, NH), 3,46 (dd, J₁=3,1Гц, J₂=8,8Гц, 1H, CH₂CH), 3,73 (t, J=5,6Гц, 2H, CH₂CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (brs, 1H, NH), 4,95 (dd, J₁=3,1Гц, J₂=6,2Гц, 1H, CHCH₂), 6,82 (dd, J₁=1,8Гц, J₂=5,5Гц, 1H, ароматичний Н), 7,13 (d, J=1,8Гц, 1H, ароматичний Н), 7,35-7,55 (m, 6H, ароматичний Н).

Сполуки Прикладів 8-11, представлені нижче, були приготовані аналогічно Прикладу 5, із заміною еквівалентних кількостей 3,4-дигідроксидинамової кислоти вказаного Прикладу відповідною заміщеною по кільцю цинамовою кислотою. Сполуки визначаються за вихідними матеріалами і способом приготування. Отримані сполуки охарактеризовані за допомогою результатів випробувань, що проводяться як показано в Експерименті 13 (Таблиця 12) нижче.

Приклад 8: N-цинамоїл-5-метокситриптамін (формула IIA: R¹=R²=H, (R)_m=5-метокси, A=CH₂CH₂, Z¹=-NH-X-Y, X⇒C=O, Y=стирил)

Приклад 9: (N-(4'-гідроксидинамоїл)-5-метокситриптамін) (формула IIA: R¹=R²=H, (R)_m=5-метокси, A=CH₂CH₂, Z¹=-NH-X-Y, X⇒C=O, Y=4-гідроксистиріл)

Приклад 10: (N-(4'-гідроксидинамоїл)-5-метокситриптамін) (формула IIA: R¹=R²=H, (R)_m=5-метокси, A=CH₂CH₂, Z¹=-NH-X-Y, X⇒C=O, Y=4-гідроксидинамоїл)

Приклад 11: (N-(3',4'-диметоксидинамоїл)-5-метокситриптамін) (формула IIA: R¹=R²=H, (R)_m=5-метокси, A=CH₂CH₂, Z¹=-NH-X-Y, X⇒C=O, Y=3,4-диметоксистиріл)

Біохімічне і біологічне тестування сполук за даним винаходом

З метою подальшої ілюстрації даного винаходу і його переваг наводять наступні конкретні експерименти, які є лише ілюстративними і жодним чином не обмежують винахід.

Експеримент 1: Активність очищення від радикалів та активність щодо перекисного окиснення ліпідів

Вільні радикали є відомим фактором, який відповідає за старіння клітин, зокрема шкіри. Вони утворюються в основному за молекулярного кисню і індуюються, наприклад, атмосферними забруднювачами і/або ультрафіолетовим випромінюванням [Stohs SJ, The role of free radicals in toxicity and disease, J basic Clin Physiol Pharmacol 1995; 6 (3-4):205-28]. Також ілюстративними є ліпопероксидазні радикали, що є продуктами окиснення мембранних ліпідів і позаклітинного заліза, які шляхом реакції з пероксидом водню і супероксидом аніонного радикала, накопиченого поза клітиною, сприяють утворенню гідроксильних радикалів.

Активність очищення від радикалів була проаналізована на дублікатах згідно з Blois, M.S., Nature, 1958, 181:1199. Реакційна суміш містила 3мл 0,1мМ DPPH (в 95% етанолі) і 0,5мл тестованої суміші. Після 20 хвилин інкубування при кімнатній температурі був визначений A₅₁₇. Активність очищення вимірювалась при збільшенні A₅₁₇ DPPH радикалу, визначеного як процентне вираження контрольного значення. Результати наведені в наступній таблиці.

Таблиця 1	
Активність очищення на радикалах DPPH (антиоксидантна дія)	
Додавання (10 _μ M)	Відносний коефіцієнт активності очищення, порівняно з вітаміном Е (токоферол)
Вітамін Е (токоферол)	1
Кавова кислота	2,8
Кавової кислоти 5-метокситриптамін	3,2
Вітамін С (аскорбінова кислота)	1

Мелатонін	0,25
-----------	------

Експеримент 2: Активність очищення від радикалів: спосіб ABTS

Вимірювання активності очищення катіонного радикалу 2,2'-азінобіс(3-етилбензотіазолін-6-сульфонату) (ABTS) за способом N.J.Miller, C.Casteluccio, L.Tijburg, C.Rice-Evans, FEBS Letters, 1996, Vol.392, p.40-44. ABTS^{•+} утворюється внаслідок пероксидної дії метміоглобіну в присутності ABTS, з використанням метміоглобіну (2,5 μ M), H₂O₂ (75 μ M) і ABTS (150 μ M) (кінцеві концентрації). Поглиначі радикалів зменшують ABTS^{•+}, як спостерігається шляхом придушення абсорбції ABTS^{•+}, такою мірою як дозволяє здатність поглинання радикалів досліджуваною субстанцією. Крива поправок для тесту ABTS була отримана шляхом вимірювання активності тестових розчинів токоферолу в етанолі з концентрацією 0,5, 1, 1,5, 2,5 і 5мМ. Результати наведені в Таблиці 1А.

Таблиця 1А	
Додавання (10 μ M)	Відносний коефіцієнт активності очищення, порівняно з вітаміном Е (токоферол)
Вітамін Е	1
Кавова кислота 5-метокситриптамід	3,0
Кавової кислоти 5-метокситриптофоловий ефір	3,7
Мелатонін	4,4

Експеримент 3: Дослідження активності перекисного окиснення ліпідів Самців щурів SPRD (CDBR) вагою 182-220г, які мали вільний доступ до їжі, умертвляли шляхом декапітації і швидко виймали мозок (за винятком мозжечку) і вміщували у льодяний буфер Кребса рН 7,4. Мозки подрібнювали ножицями і гомогенізували у 10 об'ємах буферу Кребса рН 7,4 у скляному тefлоновому гомогенізаторі. Гомогенати використовували безпосередньо для всіх дослідів. Гомогената інкубували при 37°C протягом 20хв. в 1мл буферу Кребса рН 7,4, що містив різні концентрації MLP-8 8 і порівняльної сполуки бутілгідрокситолуолу (BHT). Реакції ініціювали додаванням Fe⁺⁺. Розчини заліза готували безпосередньо перед використанням. Інкубацію припиняли додаванням 50 μ л 90% трихлороцтової кислоти, потім додавали 100 μ л з 100мМ BHT з метою запобігання подальшому каталізованому залізом утворенню реактивних продуктів окиснення тіобарбітурової кислоти (TBAR). Після центрифугування (1200g, 10хв.), 0,5мл супернатанту видаляли і додавали до 0,5мл 0,97% тіобарбітурової кислоти. Реакційні суміші інкубували протягом 20хв. на киплячій водяній бані, охолоджували і реактивні продукти окиснення тіобарбітурової кислоти (TBAR) виявляли за допомогою флуориметру Shimadzu RF-5001 (Довжина хвилі збудження 532нМ, Випромінювання: 553нМ).

Основні стандартні розчини (1мМ) кавової кислоти 5-метокситриптаміду готувались в ДМСО. Значення IC₅₀ впливу кавової кислоти 5-метокситриптаміду на залежне від заліза перекисне окиснення ліпідів визначалося кривою концентрація-відповідь з лінійною регресією. IC₅₀ складало 0,85 μ M, що свідчило про високу потужність кавової кислоти 5-метокситриптаміду в інгібуванні перекисного окиснення ліпідів. Ці дані свідчать, що кавової кислоти 5-метокситриптамід здатний запобігати перекисному окисненню ліпідів, що викликається іонами заліза. Надлишкове залізо відоме як фактор здатний спричиняти надмірну окисну шкоду. Перекисне окиснення ліпідів є наслідком такої окисної шкоди і показано, що воно супроводжує низку патологій людини [Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. Drugs Aging 2001 ;18(9):685-716].

У наведених вище Експериментах 1, 2 і 3 активність очищення від радикалів двох сполук згідно з винаходом була продемонстрована в різних тестах, які надають вагомі підтвердження їх потенційної застосовності в захисті шкіри, а також інших видів захисту від викликаних дією вільних радикалів хвороб, причому вказані сполуки виявляють більший потенціал у порівнянні з відомими антиоксидантами.

Експеримент 4: Андроген-залежне збільшення простати

Дія сполук MLP-76,77, 79 і 92, за даним винаходом при оральному застосуванні щодо андроген-залежного збільшення простати, досліджували на дорослих кастрованих самцях щурів. Самців щурів (2,5 місяці) кастрували під анестезією і залишали видужувати протягом 7 діб. Протягом цього періоду, середня вага простати зменшилася приблизно на 75%. Починаючи із 7 доби після кастрації, щурам почали робити щоденні підшкірні ін'єкції або масляної основи (контроль) або масляної основи, що містить пропіонат тестостерону (1мг/кг ваги тіла на день), ін'єкції продовжували робити протягом 4 діб за 1 годину до вимкнення світла. Одна група щурів була поділена на дві підгрупи (3-4 на клітку), кожній підгрупі давали сполуку за даним винаходом, мелатонін (10мг розчинений в 100 Мл етанолу на літр питної води) або тільки основу (100 μ л етанолу на літр питної води) із питною водою. Друга група щурів була поділена на дві підгрупи (3-4 на клітку), кожній з підгруп давали або MLP-92, мелатоніну (0,1 або 0,01мг розчиненого в 100 μ л етанолу на літр питної води) або тільки основу (100 μ л етанолу на літр питної води) із питною водою. Було визначено, що кожний щур в підгрупі отримував речовину за даним винаходом, в обсязі приблизно 4мл розчину, тобто приблизно 40мкг похідних речовин на добу. На ранок після ін'єкції, щурів умертвляли, а сім'яні везикули і простату видаляли і зважували. Результати наведені в Таблицях 2 і 3.

Таблиця 2				
Вплив тестостерону і сполук за даним винаходом на вагу простати і сім'яних везикул кастрованих щурів				
(Юмг/л питної води)	Простата (мг/г вага тіла)	A	Сім'яні везикули (мг/г вага тіла)	B

Контроль (n=3)	0,27±0,07		0,73±0,05	
Тестостерон (n=4)	0,77±0,02		2,38±0,16	
Тестостерон+MLP-92 (n=4)	0,49±0,04	66	1,54±0,21	51
Тестостерон+MLP-77 (n=4)	0,57±0,05	40	2,69±0,49	-18
Тестостерон+MLP-76 (n=4)	0,49±0,09	66	1,82±0,25	44
Тестостерон+MLP-79 (n=3)	0,50±0,04	54	2,00±0,39	23
Тестостерон+мелатонін (n=3)	0,55±0,08	44	1,88±0,03	30
A=% інгібування стимульованого тестостероном росту (простати) B=% інгібування стимульованого тестостероном росту (сім'яні везикули)				

Таблиця 3				
Вплив тестостерону і різних доз MLP-92 на вагу простати і сім'яних везикул кастрованих щурів				
	Простата (мг/г вага тіла)	A	Сім'яні везикули (мг/г вага тіла)	B
Контроль(n=4)	0,36±0,11		0,59±0,03	
Тестостерон (n=4)	0,62±0,1		1,95±0,24	
Тестостерон (n=3) + MLP-92 0,01мг/л	0,57±0,04	19	1,57±0,25	28
Тестостерон (n=3)+MLP-92 0,1мг/л	0,46±0,1	62	1,45±0,13	37
тестостерон (n=3)+мелатонін 0,01мг/л	0,66±0,08	-15	1,81±0,28	10
тестостерон (n=3)+мелатонін 0,1мг/л	0,54±0,09	31	1,55±0,24	30
A=% інгібування стимульованого тестостероном росту (простати) B=% інгібування стимульованого тестостероном росту (сім'яні везикули)				

Тестостерон збільшував вагу сім'яних везикул і простати кастрованих тварин, порівняно із контрольними тваринами, що лікуванню не піддавалися. Мелатонін і чотири сполуки за винаходом значно знизили спровокований тестостероном приріст залози простати, в присутності тестостерону (Таблиця 2). MLP-92 і MLP-76 виявились більше дієвими, ніж MLP-79, MLP-77 і мелатонін. Дія як мелатоніну, так і MLP-92 щодо зростання простати, є залежними від дози, оскільки мелатонін був менш ефективним, ніж сполуки за винаходом (IC50=88nM, 230nM, для MLP-92 і мелатонін, відповідно). Даний експеримент демонструє пряму інгібуючу дію сполук за даним винаходом, що приймаються орально стосовно росту простати у дорослих щурів, що нагадує за своєю дією властивості мелатоніну.

Експеримент 5: Розповсюдження MLP-92 і MLP-77 в різних органах

Досліджувалося розповсюдження MLP-92 і MLP-77 в різних органах щура. 100mcl соляного розчину, що містить 1×10^6 dpm 125 I-мічених сполук за винаходом [механізм мічення описано Vakkuri et al., Acta Endocrinol., 106, 152-7, 1984] ін'єктували (в/ч) дорослим самцям щурів. Щурів умертвляли через 1 годину після ін'єкції і проводили розтин і зважування різних органів. Вміст радіоактивних похідних в різних органах щура (головний мозок, гіпоталамус, слизова, очі, щитовидна залоза, серце, легені, нирки, селезінка, яєчка, простата і сім'яні везикули) визначався за допомогою лічильника гамма-випромінювання і результати (Таблиця 4) наведені як dpm/г вологої ваги органу.

Таблиця 4				
Розповсюдження 125 I позначеного MLP-92 і 125 I MLP-77 в тілі дорослого самця щура через 1 годину після IP ін'єкції 6×10^6 dpm.				
	3 H-Мелатонін dpmX10 ³ /100г волога тканина	125 I-MLP-92 dpmX1000/г волога тканина	125 I-MLP-77 dpmX1000/г волога тканина	125 I-MLP-79 dpmX1000/г волога тканина
Гіпоталамус	0,6	1,02	3,3	0,6
Стовбур головного мозку		23	1,51	0,43
Передній мозок		0,33	0,75	0,3
Слизова	1,84	5	8,9	0,73
Око		1	6,7	1
Щитовидна залоза		1,54	10,9	2,5
Серце		1	7,42	1,66
Легені	0,74	1,77	14,4	1,83
Печінка		1,57	9	1,46
Селезінка		1,2	10	1,43
Нирки		2	15,3	2,46
Яєчка	0,6	1	8,9	1,4
Простата	1,0	6,14	18	2,23
Сім'яні везикули	1,0	0,8	5,6	1

Для порівняння наведені також результати аналогічних експериментів [Withyachumnarnkul et al, Life Sei.,

38: 1757-65,1986] з використанням ³H-мелатоніну.

Результати демонструють селективність накопичення MLP-92, 79 і 77 в простаті порівняно із високим рівнем накопичення мелатоніну в слизовій. Дані зразки збільшують ймовірність того, що сполуки за даним винаходом потенційно можуть мати терапевтичне використання для лікування доброякісних збільшень простати, і збільшень простати, викликаних новоутвореннями.

Експеримент 6: Запобігання глутамат-опосередкованому окиснювальному стресу в лінії клітин гіпокампу (HT22)

Зміни в потенціалі мітохондріальної мембрани оцінювалися на основі співвідношення властивостей флуоресцентного зразка 5,5'6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраетилбензімідазолкарбоціанін йодиду (JC-1) за методикою Nuydens et al, 1999, L of Neuroscience; 92, 153-9. Іморталізовані клітини гіпокампу миші (HT-22) зберігалися в модифікованому середовищі Дульбекко (DMEM) з додаванням 10% фетальної бичачої сироватки, обробленої трипсином. Клітини (3000 на ямку 96-ямкового планшету) культивували протягом 24 год. разом з DMEM, що містило 5мМ глутамату, і обробляли 10⁻⁷М сполук ML. Потім клітини завантажували у JC-1, і змінювали культуральне середовище на PBS, що містить 1г/л глюкози і 10⁻⁶М JC-1 на 10хв. при 37°C і промивали. Флуоресценцію вимірювали планшетним рідером при 480/530 і 530/590. Коефіцієнт інтенсивностей флуоресценцій є показником потенціалу мітохондріальної мембрани. Зменшення коефіцієнту 530/590:480/530 вказує на деполяризацію мітохондріальної мембрани, викликану аноксичною або іншою патологічною ситуацією, що веде до клітинного апоптозу. Результати (Таблиця 5) демонструють знижений глутаматом коефіцієнт флуоресценції. Мелатонін та дві сполуки за винаходом значно підвищили опосередковане глутаматом ураження мітохондрії. MLP-88 і MLP-77 виявили значно більший вплив ніж MLP-92, 2-(p-2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)феноксидетил-5-метоксіндол (**) і мелатонін. Ці дані демонструють запобігання сполуками MLP за винаходом опосередкованому глутаматом окиснювальному ушкодженню в нейрональних мозкових клітинах.

Таблиця 5				
Звичайні умови		+5мМ глутамат		
	Коефіцієнт JC-1		Коефіцієнт JC-1	% зміни глутамату
Контроль	2,46	Контроль	2,09	85
Мелатонін	2,48	Мелатонін	2,44	98
MLP-88	2,02	MLP-88	2,25	112
MLP-77	1,98	MLP-77	1,96	99
MLP-92	3,03	MLP-92	2,02	59
**	1,97	**	1,80	91

Експеримент 7: Протизапальна дія 5-метокси-3-(2-(2-ацетоксибензамідо)етил)-індолу (MLP-77) при індукованому зимозаном набряку лапи у мишей

Розділені групи мишей, n=8, обробляли буфером, піроксикамом (10мг/кг) або однією з доз 5-метокси-3-(2-(2-ацетоксибензамідо)етил)-індолу. Застосовні дози складали 20, 50 або 100мг/кг. Усі дози застосовувались оральним шляхом. Сполуки вводились після проведення підгострого лікування. На день 1 і день 2, що передували дню введення зимозану, обробку здійснювали о 9-тій та о 16-тій годині. Тварини мали вільний доступ до їжі між ранковим лікуванням і 15-ою годиною. В день експерименту п'яту обробку здійснили о 9-тій годині і ввели ін'єкцію зимозану внутрішньочеревинно о 10-ій годині, після чого спостерігали за утворенням набряку 24 години (див. нижче). Експеримент проводили двічі, тобто кінцева кількість тварин склала 16 в кожній групі. 0,05мл 2% зимозану вводили в праву задню кінцівку за допомогою підшкірної ін'єкції у підшову. Пухлину, викликану подразнювачем, вимірювали за допомогою ртутної плетизмометрії. Об'єм лапи спочатку вимірювали до введення зимозану, потім щогодини протягом 6-ти годин і через 24 години. Об'єм лапи виразили в одиницях. 1 одиниця відповідає 0,013мл, тобто 1,0мл=75 одиницям. Результати (Таблиця 6) демонструють протизапальну дію MLP-77.

Таблиця 6					
		Середнє інгібування зростання об'єму лапи у порівнянні з контролем (сольовий буфер)			
Обробка		1год	2год	4год	24год
Піроксикам 10мг/кг		46*	52*	67*	22*
5-метокси-3-(2-(2-ацетоксибензамідо)етил)-індол	20мг/кг	13	23*	11	19*
5-метокси-3-(2-(2-ацетоксибензамідо)етил)-індол	50мг/кг	20	37*	14*	19*
5-метокси-3-(2-(2-ацетоксибензамідо)етил)-індол	100мг/кг	37*	37*	17*	23*
*=P<0,05					

*=P<0,05

Експеримент 8: Вплив 5-метокси-3-(2-(2-ацетоксибензамідо)етил)-індолу на інгібування тромбоцитної агрегації у кролів

П'ять тварин використали в групі обробки аспірином і 7 тварин - в групі, яку обробляли тестованими сполуками. Експерименти проводились автономно, зміни в швидкості агрегації порівнювались з контрольними значеннями тієї ж тварини до початку обробки. Перед введенням ліків контрольні зразки крові відбирали з вушної вени кроликів і вміщували в триглідрат цитрату натрію (1:9), і після цього відбір здійснювали кожну

годину протягом 5-ти годин. Для аналізу агрегації цільної крові 500 μ l цитратної крові розводили 500 μ l сольового буферу. Аналізи агрегації здійснювали за допомогою Двоканального агрегометра для цільної крові (Dual Channel Whole Blood Aggregometer) Chrono-Log Mod 540 VF. 10 μ l арахідонової кислоти (Sigma, розчиненої в людському альбуміні (100мг/мл) до 60мМ) додавали до розчину 1000 μ l цільної крові/сольового буферу і процес вимірювали за способом імідансу. Амплітуду кривої агрегації вимірювали за допомогою записувача стрічкової діаграми. Значення зчитували на першій і шостій хвилині, що відповідали 0 та 100% агрегації, відповідно. Дію, викликану сполуками, порівнювали із контрольними значеннями (перед обробкою тварин) і виражали у % (Таблиця 7)

Таблиця 7			
Години	Тромбоцитна агрегація (% інгібування)		
	5-метоксі-3-(2-(2-ацетоксibenзамідо)етил)-індол	50мг/кг	Аспірин 100мг/кг
1	36+4		100+0
2	56+12		100+0
3	44+12		97+2
4	22+10		96+2
5	16+9		88+2

MLP-77 виявився потужним інгібітором тромбоцитної агрегації з можливістю застосування як антикоагулянту. Експеримент 9: Зв'язування з ml-1 мелатоніновими рецепторами

Для цього експерименту використали курчат (Gallus domesticus) віком 12-ть днів. Курчат умертвляли між 13 і 17-ою годинами в день їх доставки. Мозок швидко видаляли і заморожували при -200°C і потім зберігали при -80°C. Мембрани готували за методикою, описаною Yuan і Pang (Journal of Endocrinology, 128. стор 475-482, 1991). 2-(¹²⁵I)йодомелатонін інкубували в присутності мембран у буферному розчині при pH 7,4 протягом 60 хв. при температурі 25°C. Після закінчення цього часу мембранну суспензію фільтрували (Whatman GF/C). Радіоактивність, що залишилась на фільтрі, визначається за допомогою Beckman. RTM. LS 6000 рідинного сцинтиляційного лічильника. Результати (Таблиця 8), отримані для окремих сполук за даним винаходом, наведені нижче:

Таблиця 8		
Сполука	Тестова концентрація (М)	% інгібування від контрольного специфічного зв'язування
Кавова кислота 5-метокситриптамін	1,0Е-06	53%
5-метоксі-3-(2-(2-ацетоксibenзамідо)етил)-індол	1,0Е-07	88%
5-метоксі-3-(2-(2-фурамід)етил)-індол	1,0Е-06	55%

Усі три сполуки за винаходом виявляють активність у зв'язуванні з ml-1 рецепторами мелатоніну. Експеримент 10: Вплив MLP-92 на вагу, жир та лептин

В цьому експерименті досліджувався вплив орально застосованої сполуки за винаходом MLP-92 на вагу тіла, жир та лептин у самців турів. Самців щурів (віком 2,5 місяці) розподіляли в підгрупи (5 на клітку). Кожній підгрупі давали або MLP-92 (1мг розведений в 100мл етанолу на літр питної води), або тільки буфер (100мл етанолу на літр питної води) через питну воду. Через 70 днів щурів умертвляли і внутрішній та бурий жир відділяли і зважували. Рівні лептину в плазмі вимірювали за допомогою набору RIA від Linco Research, Inc. (St. Charles, MO). Результати представлені в Таблиці 9.

Таблиця 9				
	Вага тіла	Внутрішньочеревинний жир/вага тіла X100	Бурий жир/Вага тіла X100	Лептин нг/мл
Контроль	425+24	0,73+0,09	0,53+0,04	10,82+1,33
MLP-92	413+48	0,63+0,15	0,58+0,07	6,07+1,71
Тест Р-значення	0,52	0,07	0,06	0,05

MLP-92 (1мг/л) збільшував вагу бурого жиру в порівнянні з контролем, придушував утворення внутрішньочеревинного жиру і плазмового лептину, без впливу на вагу тіла.

Даний експеримент вказує на пряму інгібуючу дію застосованого орально MLP-92 за винаходом на внутрішнє ожиріння дорослих щурів, яка нагадує дію мелатоніну [Wolden-Hanson et al, Endocrinology, 2000; 141:487-97].

Експеримент 11: Антидепресанта активність MLP-88 у тесті на примусове плавання (тест Порсолта) у мишей

Самців мишей Альбіно-Свісс (Albino-Swiss) вагою 25-29г вміщували по групах 10 на клітку при циклі день/ніч 12/12 год. (світло з 7.00 до 19.00), постійній температурі (22+/-2°C) з вільним доступом до їжі (стандартні лабораторні гранули, LSM, Basculit) і води. Дослідження проводили між 8-ою та 16-об годинами. Кожна група складалась з 10 мишей. MLP-88 розводили у 1% розчині Твін 80 і вводили в дозах 0,3, 3, 30 і 100мг/кг внутрішньочеревинно (в/ч). Контрольні тварини отримували буфер відповідно до того самого розкладу. Сполуку давали за 1год. до тесту. Мишей вкидали у скляні хімічні склянки, наповнені водою (температура 21-23°C) на 6см через 1год. після введення одиничної дози тестованої сполуки. Час нерухомості оцінювали протягом останніх 4-х хв. шестихвилинного випробування [Porsolt et al., 1977]. Воду в склянці міняли для кожної миші [Porsolt R.D., Bertin A., Jafre M : Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch. Int. Pharmacodyn., 1977, 327-336].

Результати виражені як середнє +/- СКП для 10 тварин. Дані були проаналізовані одностороннім ANOVA і

далі, що особливо важливо, за допомогою тесту Даннетта (Dunnett test) для подальших порівнянь (Таблиця 10).

MLP-88 в дозі 3мг/кг зменшував час нерухомості, так само як й іміпрамін (30мг/кг), який використовувався як порівняльні сполука. Вплив MLP-88 у дозі 30мг/кг був дуже схожим, але не досяг рівня статистичної значущості. Інші дози MLP-88 не вплинули на час нерухомості.

MLP-88 в дозі 3мг/кг виявляє антидепресантну дію (так само як й іміпрамін в дозі 30мг/кг) на мишей у тесті на примусове плавання.

Таблиця 10		
Антидепресанта активність MLP-88 у тесті на примусове плавання (тест Порсольта) у мишей		
Сполуки (мг/кг, в/ч)	Час нерухомості (сек.)	
	Середнє +/- СКП	P
Буфер	196,8+/-1,8	-
Іміпрамін (30)	163,4+/-7,4	<0,05
MLP-88 (0,3)	171,9+/-9,0	н.в.
MLP-88 (3)	167,9+/-8,4	<0,05
MLP-88 (30)	168,9+/-8,8	Н.В.
MLP-88(100)	180,4+/-7,8	Н.В.
	F (5,54)=2,531	
	α=0,05	

Біологічні дані для кавової кислоти 5-метокситриптофолового ефіру (Прикл.6) і 2-(p-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)фенокс)етил-5-метоксііндолу (Прикл.7) наводяться в Експерименті 12.

Експеримент 12 Антипроліферативна дія кавової кислоти 5-метокситриптофолового ефіру і 2-(p-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)фенокс)етил-5-метоксііндолу на клітини гліоми щурів С6

Клітини гліоми щурів С6 (56000 клітин/ямка) вмішували на 96-ямкові планшети і культивували в MEM з додаванням 10% фетальної телячої сироватки. Сполуки розчиняли в етанолі до концентрації 10мМ. Кінцеві концентрації одержували розведенням основних стандартних розчинів в культуральному середовищі. Як позитивний контроль використали цисплатин. Після 24 або 48 годин інкубації додавали розчин МТТ протягом 2 годин. Наприкінці, клітини лізували в лізисному буфері (відповідно до звичайного протоколу). Планшети зберігали впродовж ночі при температурі 37°C і підраховували при 570нМ.

Результати: Дані результати свідчать про те, що сполуки за винаходом значно знижують проліферацію клітин гліоми (С6).

Таблиця 11		
Антипроліферативна дія кавової кислоти 5-метокситриптофолового ефіру і 2-(p-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)фенокс)етил-5-метоксііндолу		
Тестована сполука	Вживаність клітин після 24 годин	Вживаність клітин після 48 годин
Кавова кислота 5-метокситриптофолового ефіру (Прикл. 6)	52,5% 50μМ 82% 10μМ	33,8% 50μМ 48,5% 10μМ
2-(p-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)фенокс)етил-5-метоксііндол (Прикл.7)	68% 50μМ	44% 50μМ
Цисплатин (60μМ)	67%	48%

Експеримент 13

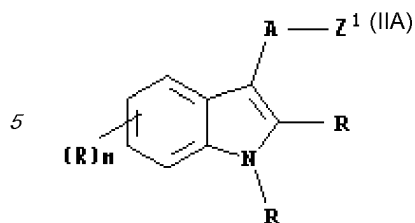
За методикою, наведеною вище, тести на перекісне окиснення ліпідів та тести на очищення від пероксиду водню були проведені зі сполуками Прикладів 8-11. Результати наведені в Таблиці 12 нижче.

Таблиця 12		
Біологічна активність	Назва сполуки	% інгібування при 10мМ
H ₂ O ₂ очищення	N-цинамоїл-5-метокситриптамін (Приклад 8)	1
	(N-(4'-гідроксицинамоїл)-5-метокситриптамін) (Приклад 9)	5
	(N-(4'-гідрокси-3'-метоксицинамоїл)-5-метокситриптамін) (Приклад 10)	41
	(N-(3',4'-диметоксицинамоїл)-5-метокситриптамін) (Приклад 11)	-5
Перекісне окиснення ліпідів	N-цинамоїл-5-метокситриптамін (Приклад 8)	8
	(N-(4'-пдроксицинамош)-5-метокситриптамін) (Приклад 9)	9
	(N-(4'-гідрокси-3'-метоксицинамоїл)-5-метокситриптамін) (Приклад 10)	27
	(N-(3',4'-диметоксицинамоїл)-5-метокситриптамін) (Приклад 11)	4

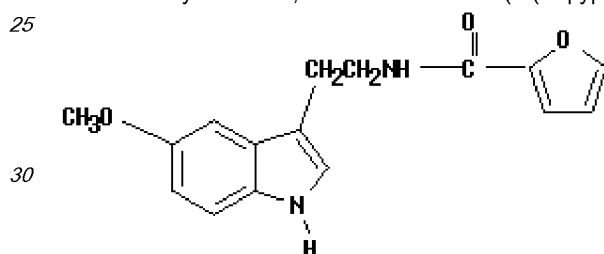
Даний винахід описано з посиланням на певні втілення, проте спеціалістам в даній галузі буде зрозумілим, що, існує можливість створення великої кількості модифікацій і варіантів. Таким чином даний винахід ні в якій мірі не обмежується будь-яким чином даними втіленнями, а ідея винаходу має сприйматися виходячи із духу і в об'ємі формули винаходу, яку подано далі.

Формула винаходу

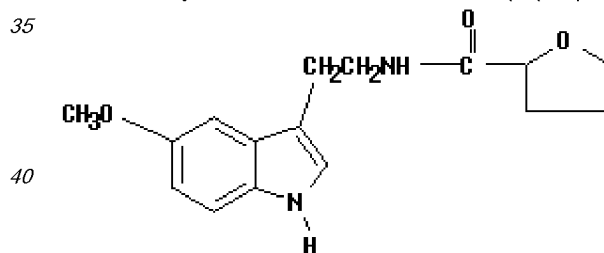
1. Сполуки за формулою (IIA):



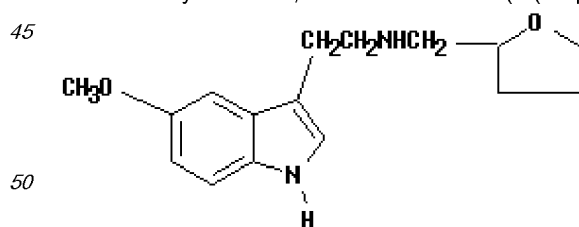
- 10 і їх кислотні адитивні солі, де дані сполуки є основними, які відрізняються тим, що:
 А є C_{1-4} алкіленом;
 Z^1 є $-NH-X-Y$ або дигідроксицинамоїлокси,
 X є $>CH_2$ або $>C=O$;
 Y є тетрагідрофурилом, фурилом, ацетоксифенілом або стирилом, заміщеним одним або більше гідрокси і
 15 метокси, за винятком наступних, де X є $>C=O$, а саме о-гідроксистирилом, р-гідроксистирилом, р-метоксистирилом, 3,4-диметоксистирилом і 4-гідрокси-3-метоксистирилом;
 $(R)_m$ є H або метокси і
 $R^1 = R^2 = H$,
 за умови, що коли $(R)_m$ є 5-метокси, тоді Z^1-A- може також бути
 20 2-(р-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)феноксі)етилем або 2-(р-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілденметил)феноксі)етилем.
 2. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що: Y є 2-фурилом, 2-тетрагідрофурилом або 2-ацетоксифенілом.
 3. Сполуки за п. 2, які відрізняються тим, що $(R)_m$ є 5-метокси.
 4. Сполуки за п. 2 або 3, які відрізняються тим, що А є CH_2CH_2 або $CH(CH_3)CH_2$.
 5. Сполука за п. 2, яка є 5-метокси-3-(2-(2-фурамідометил)етил)індолом і має формулу



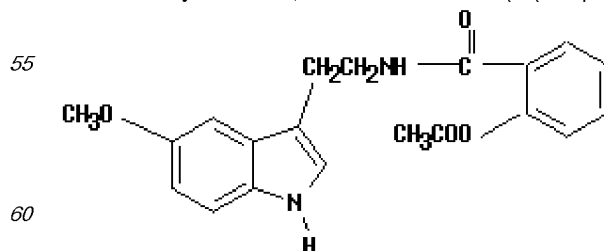
- 35 6. Сполука за п. 2, яка є 5-метокси-3-(2-(тетрагідро-2-фурамідометил)етил)індолом і має формулу



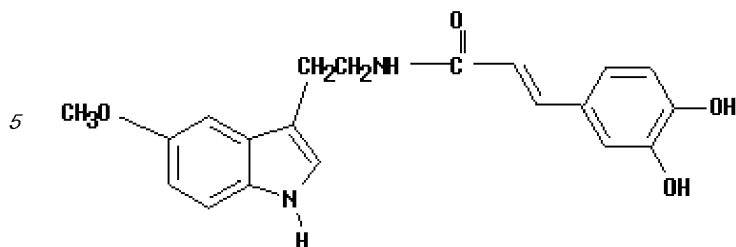
- 45 7. Сполука за п. 2, яка є 5-метокси-3-(2-(тетрагідро-2-фурилметиламіно)етил)індолом і має формулу



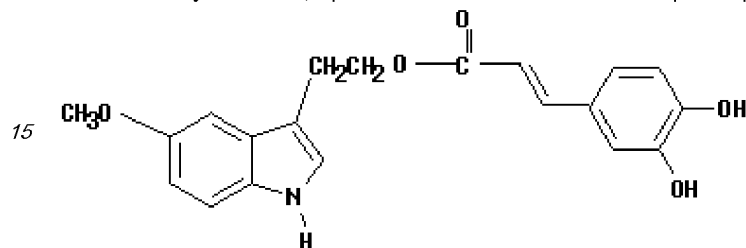
- 55 8. Сполука за п. 2, яка є 5-метокси-3-(2-(2-ацетоксифензамідометил)етил)індолом і має формулу



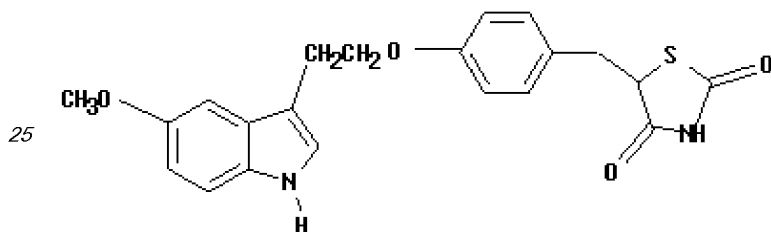
- 65 9. Сполука за п. 1, яка є кавової кислоти 5-метокситриптамідом і має формулу



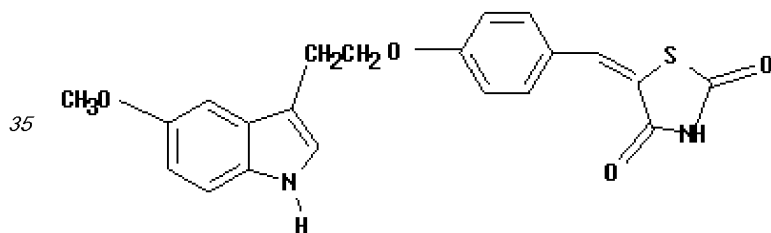
10 10. Сполука за п. 1, що є кавової кислоти 5-метокситриптофоловим ефіром і має формулу



20 11. Сполука за п. 1, яка є 2-(p-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)феноксі)етил-5-метоксііндолом і має формулу



30 12. Сполука за п. 1, яка є 2-(p-(2,4-діоксотізоксазолідин-5-ілденеметил)феноксі)етил-5-метоксііндолом і має формулу



40 13. Сполука формули (IIA) за п.1, вибрана з N-цинамоїл-5-метокситриптаміну, (N-(4'-гідроксицинамоїл)-5-метокситриптаміну), (N-(4'-гідрокси-3'-метоксидинамоїл)-5-метокситриптаміну) і (N-(3',4'-диметоксидинамоїл)-5-метокситриптаміну).

45 14. Фармацевтична композиція, що містить принаймні один фармацевтично прийнятний розріджувач, консервант, солюбілізатор, емульгатор, ад'ювант і/або носій, і принаймні один з компонентів групи, що складається зі сполук, як визначено в п. 1, і їх фармацевтично прийнятих солей.

50 15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка відрізняється тим, що має принаймні одну з наступних властивостей:

(i) є придатною для орального, ректального, парентерального, трансбукального, внутрішньолегового або черезшкірного введення;

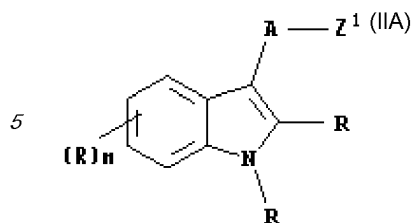
55 (ii) має дозовану форму, кожна з доз включає кількість зазначеного принаймні одного компонента, що знаходиться в межах 0,0025-1000 мг;

(iii) є композицією контрольованого вивільнення, де зазначений принаймні один компонент є таким, що вивільняється із заздалегідь визначеною швидкістю.

60 16. Композиція, вибрана з шкірозахисних і косметичних композицій для місцевого застосування, що містить принаймні одну сполуку формули (IIA), як визначено у п.1, що має активність, вибрану з антиоксидантної активності і активності очищення від радикалів, разом із принаймні одним розріджувачем, носієм і ад'ювантом.

65 17. Композиція, вибрана з шкірозахисних і косметичних композицій для місцевого застосування, що містить принаймні одну сполуку формули (IIA), як визначено у п.1, що має активність, вибрану з антиоксидантної активності і активності очищення від радикалів, разом із принаймні одним розріджувачем, носієм і ад'ювантом, де у формулі (IIA) Z¹ є дигідроксицинамоїлокси або -NH-X-Y, де Y є стирилом, необов'язково заміщеним одним або більше гідрокси і метокси, а інші позначення мають значення, визначені у п.1.

18. Застосування принаймні одного компонента з групи, що складається зі сполук формули (IIA), як визначено нижче, і їх фармацевтично прийнятих солей, де ці сполуки є основними, у виробництві медикаментів для застосування у лікуванні або профілактиці станів або захворювань, які піддаються лікуванню, що взаємодіє з мелатонінергічною системою, де у вказаних сполуках формули (IIA):



- 10 A є C₁₋₄ алкіленом;
 Z¹ є -NH-X-Y або дигідроксицинамоїлокси,
 X є >CH₂ або >C=O;
 Y є тетрагідрофурилом, фурилом, ацетоксифенілом або стирилом, заміщеним одним або більше гідрокси і метокси, за винятком наступних, де X є >C=O, а саме о-гідроксистирилом, р-гідроксистирилом, р-метоксистирилом, 3,4-диметоксистирилом і 4-гідрокси-3-метоксистирилом;
 15 (R)_m є H або метокси і
 R¹ = R² = H,
 за умови, що коли (R)_m є 5-метокси, тоді Z¹-A- може також бути 2-(р-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)феноксі)етилом або 2-(р-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілденметил)феноксі)етилом.

20 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 8, 15.08.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.