



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **51222** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 209/00
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

**(54) ПОХІДНІ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-4-АМІНОБУТАНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ПРО-
ЯВЛЯЮТЬ НООТРОПНУ ДІЮ**

1

(21) u200913536

(22) 25.12.2009

(24) 12.07.2010

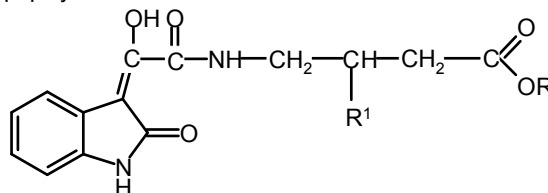
(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІС-
НИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ
ЮРІЙОВИЧ, ШАТІЛОВ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИ-
РОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

2

(57) Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти загальної формули:



де R=H, R¹=C₆H₅ (I) та R=C₂H₅, R¹=H(II),
які проявляють ноотропну дію.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти з ноотропною дією.

Профілактика та лікування порушень вищих психічних функцій, у тому числі пам'яті, є однією з найбільш актуальних та пріоритетних медичних і соціальних проблем. Вони зустрічаються при численних захворюваннях, зокрема при інсультах, нейротравмах, токсичних ураженнях головного мозку, хворобі Альцгеймера та ін. [1, 2]. Існує значна потреба в лікарських препаратах ноотропної дії, які здатні покращувати пам'ять. Тому створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

Найчастіше при порушеннях пам'яті застосовують ноотропні препарати. Одним з найбільш вживаних засобів даної групи є пірацетам [3]. Пірацетам покращує пластичний та енергетичний обмін, оптимізує гемодинаміку в головному мозку.

Проте цей препарат може викликати несприятливе збудження центральної нервової системи, підвищену дратівливість, порушення сну, диспепсичні явища; він здатний також загострювати пе-

ребіг коронарної недостатності, ініціювати алергічні реакції та збільшувати масу тіла. Його заборонено застосовувати у хворих на гостру ниркову недостатність та у дітей до 1 року.

Відомим препаратом, який також широко застосовується при порушеннях пам'яті, є мексидол [4]. Він проявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором. Мексидол підвищує резистентність до порушення мозкового кровообігу.

Недоліком препарату є розвиток алергічних реакцій, блювання, сухість слизової оболонки ротової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності.

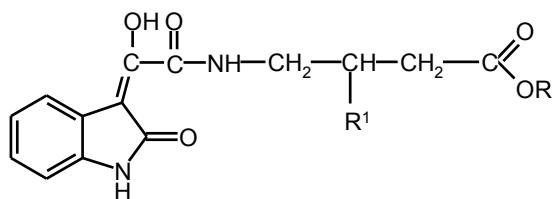
В основу корисної моделі поставлене завдання створення нових хімічних сполук, що проявляють високу ноотропну активність при низькій токсичності і можуть використовуватись як діючі речовини у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальних хімічних сполук - похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти загальної формули:

(13) **U**

(11) **51222**

(19) **UA**



де R=H, R¹=C₆H₅ (I) та R=C₂H₅, R¹=H(II).

Зазначені похідні являють собою N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-3-феніл-4-амінобутанову кислоту (сполука I), етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти (сполука II).

Сполука I утворена взаємодією еквімолярних кількостей етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти [5] і 3-феніл-4-амінобутанової кислоти в середовищі ДМФА у присутності еквімолекулярної кількості триетиламіну.

Сполука II отримана естерифікацією N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти етиловим спиртом.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. До 2,33г (0,01 моль) етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти додають 1,79г (0,01 моль) 3-феніл-4-амінобутанової кислоти, 10см³ ДМФА та 1,4см³ (0,01 моль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять протягом 60хв, охолоджують, виливають у воду, підкислену кислотою хлоридною до рН 3-4. Через 12 годин жовтий осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і перекристалізують з етанолу. Вихід: 2,9г (80%). Т_{пл.}=216-218°C. Спектр ЯМР ¹H 16,59 (1H, с, OH-єнол), 12,08 (1H, с, OH-к-та), 11,87 (1H, с, NH-індол), 9,63 (1H, с, NH-амід), 8,09 (1H, д, H-7), 7,27-6,85 (8H, м, H-4,5,6+5H-аром.), 3,40 (3H, м, CH₂CH+CH), 2,65 (2H, м, CHCH₂). Знайдено, %: С 65,74; Н 4,78; N 7,75. C₂₀H₁₈N₂O₅. Вирахувано, %: С 65,57; Н 4,95; N 7,65.

Приклад 2. До 0,5г (0,0017 моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти додають 10см³ абсолютного етанолу та 0,2см³ кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'ятять протягом 90хв, охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують з етанолу. Вихід: 0,46г (84%). Т_{пл.}=199-201°C. Спектр ЯМР ¹H 16,70 (1H, с, OH-єнол), 11,83 (1H, с, NH-індол), 9,80 (1H, с, NH-амід), 8,09 (1H, д, H-4), 7,20-6,90 (3H, м, H-5,6,7), 4,01 (2H, к, OCH₂CH₃), 3,29 (2H, д, CH₂CH₂CH₂), 2,30 (2H, т, CH₂CH₂CH₂), 1,79 (2H, м, CH₂CH₂CH₂), 1,13 (3H, т, OCH₂CH₃). Знайдено, %: С 60,54; Н 5,79; N 8,92. C₁₆H₁₈N₂O₅. Вирахувано, %: С 60,37; Н 5,70; N 8,80.

Приклад 3. Вивчення ноотропної дії похідних N-(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-

амінобутанової кислоти (сполуки I, II) проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом за загальноновживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах самцях масою 15-20г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5мг/кг [6].

Для визначення ноотропної активності використано режим профілактичного введення досліджуваних сполук. їх вводили внутрішньошлунково протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної суспензії в персиковій олії, стабілізованій Твіном-80, у дозі 12мг/кг. Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньошлунково у дозі 200мг/кг протягом 3 діб. Контрольні миші отримували відповідну кількість персикової олії з Твіном-80.

Лабораторних тварин розподілили на 5 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль, n=7.
2. Контрольна патологія (модель амнезії) - скополамін, 1,5мг/кг внутрішньоочеревинно, n=7.
3. Сполука I + скополамін, n=7.
4. Сполука II + скополамін, n=6.
5. Пірацетам (200мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n=6.

Мишей групи інтактного контролю навчали УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30хв. після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу - входу до темної камери, де у мишей викликали УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6мА через електродну підлогу. Через 24 години вдруге визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3хв., вважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180сек.

В якості показників ноотропної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 години після амнезуючого впливу скополаміну. У разі обліку результатів у вигляді середня±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента, внутрішньогрупових - за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі - за кутовим перетворенням Фішера. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-4-амінобутанової кислоти у порівнянні з пірацетамом на пам'ять за тестом УРПУ.

№ п/п	Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, сек		Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
		вихідний	через 24 год	абсолютна	%
1	Інтактний контроль, n=7	17,2±5,0	148±21,1**	5	71,4
2	Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), n=7	7,3±2,7	7,0±0,7	0	0
3	Сполука I, 12 мг/кг + скополамін, n=7	20,7±5,1	160,9±20,7**	6	85,7
4	Сполука II, 12 мг/кг 4-скополамін, n=6	21,5±11,5	151,8±30,8**	5	83,3
5	Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін, n=6	15,8±5,5	89,0±30,0*	1	16,7
Достовірні відмінності між групами			p ₁₋₂ <0,001 p ₃₋₂ <0,001 p ₄₋₂ <0,01 p ₅₋₂ <0,02		p ₁₋₂ <0,001 p ₃₋₂ <0,001 p ₄₋₂ <0,001 p ₅₋₁ <0,05 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ <0,01

Примітка. Достовірні відмінності між вихідним станом та через 24 години після формування УРПУ: * - p<0,05; ** - p<0,001.

Аналіз даних табл.1 свідчить, що в групі інтактного контролю за 24 години латентний період входу до темної камери збільшився у 8,6 рази, тобто сформувалась УРПУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хвилин, становила 71,4%. У 100% мишей, яких піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали повну амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них в темній камері, та в середньому за 7сек. входили до неї. Пірацетам чинив антиамнестичну дію, тобто проявляв ноотропний ефект, який виражався у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери в середньому в 5,6 рази відносно вихідного стану та у 12,7 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 1 тварина досягла критерію навченості. Сполука I демонструвала більш виражений ефект - достовірно збільшувала латентний період у середньому в 7,8 рази відносно вихідного стану та в 23 рази відносно показника групи контрольної патології, а критерію навченості досягли 85,7% тварин (у 5,1 рази більше, ніж під дією пірацетаму). Сполука II чинила виражений ноотропний вплив: латентний період входу до темної камери збільшився у 7,1 рази порівняно з вихідним станом та у 21,7 рази відносно показника групи контрольної патології, а 83,3% мишей досягли критерію навченості. Цей показник у 5 разів вище, ніж у тварин, що одержували пірацетам. За ноотропною активністю сполуки I і II подібні одна до одної та значно

перебільшують пірацетам, оскільки чинять більший ефект у майже в 17 разів меншій дозі.

Отже, заявлені похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-4-амінобутанової кислоти на моделі скополамінової амнезії чинять виражений ноотропний ефект, а саме значно покращують пам'ять; їх можна одержувати в промислових умовах з використанням стандартного обладнання, доступних екологічно-безпечних реактивів, у їх синтезі використовуються вітчизняні субстанції.

Джерела інформації:

1. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т. 61. - № 4. - с. 3-9.
2. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. - Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во, 1990. - 368 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. - Т. 1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - с. 111-113.
4. Компендіум 2008 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОПОН, 2008. - Т.Н. - С.С-114.
5. Пат. № 55085 (2002) Україна // Бюл. - 2002. - № 3.
6. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2000. - с. 153-158.

