



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95533 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
C07D 209/34 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-4-АМІНОБУТАНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ПРО-
ЯВЛЯЮТЬ НООТРОПНУ ДІЮ

1

2

(21) а200913537

(22) 25.12.2009

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІС-
НИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ
ЮРІЙОВИЧ, ШАТІЛОВ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИ-
РОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(56) UA 31653 A, 15.12.2000

UA 55085 A, 17.03.2003

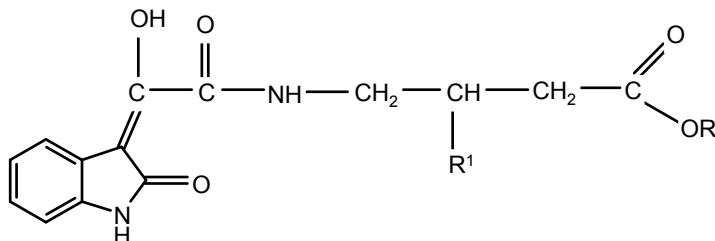
UA 38064 U, 25.12.2008

SU 749 063 A1, 10.09.1996

EA 005620 B1, 30.10.2003

WO 03/082853 A1, 09.10.2003

WO 2008/025735 A1, 06.03.2008

Ковальова С.В. Синтез, властивості та біологічна
активність ефірів та амідів 2-
оксоіндолінкарбонових кислот: Автореф. дис.
канд. фармац. наук. – Харків, 1999. – 19 с.(57) Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-
оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти загальної
формули:де R = H, R¹ = C₆H₅ (I) або R = C₂H₅, R¹ = H (II), що
проявляють ноотропну дію.

Винахід належить 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 перебіг коронарної недостатності, ініціювати алергічні реакції та збільшувати масу тіла. Його

(13) C2

(11) 95533

(19) UA

заборонено застосовувати у хворих на гостру ниркову недостатність та у дітей до 1 року.

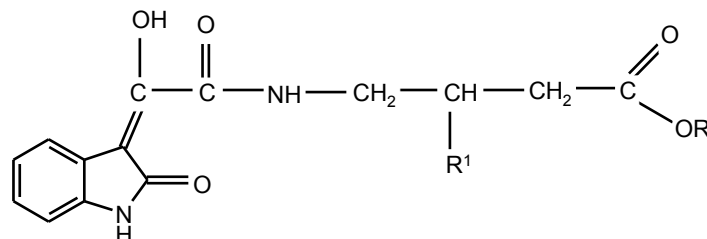
Відомим препаратом, який також широко застосовується при порушеннях пам'яті, є мексидол [4]. Він проявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором. Мексидол підвищує резистентність до порушення мозкового кровообігу.

Недоліком препарату є розвиток алергічних реакцій, блювання, сухість слизової оболонки ро-

тової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності.

В основу винаходу поставлена задача 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:



де $R = H$, $R^1 = C_6H_5$ (I) та $K = C_2H_5$, $R^1 = H$ (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-оксіацетової 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.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. До 2,33 г (0,01 моль) етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетової кислоти додають 1,79 г (0,01 моль) 3-феніл-4-амінобутанової кислоти, 10 см³ ДМФА та 1,4 см³ (0,01 моль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять протягом 60 хв., охолоджують, виливають у воду, підкислену кислотою хлоридною до pH 3-4. Через 12 годин жовтий осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і перекристалізують з етанолу. Вихід: 2,9 г (80 %). $T_{пл.} = 216-218$ °C. Спектр ЯМР *H 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-4), 7,27-6,85 (8H, м, H-4,5,6+5H-аром.), 3,40 (3H, м, CH₂CH+CH), 2,65 (2H, м, CHCH₂). Знайдено, %: C 65,74; H 4,78; N 7,75. C₂₀H₁₈N₂O₅. Вираховано, %: C 65,57; H 4,95; N 7,65.

Приклад 2. До 0,5 г (0,0017 моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-4-амінобутанової кислоти додають 10 см³ абсолютного етанолу та 0,2 см³ кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'ятять протягом 90 хв., охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують з етанолу. Вихід: 0,46 г (84 %). $T_{пл.} = 199-201$ °C. Спектр ЯМР *H 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, %: C 60,54; H 5,79; N 8,92. C₁₆H₁₈N₂O₅. Вираховано, %: C 60,37; H 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 15-20 г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/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 12 мг/кг. Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньошлунково у дозі 200 мг/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, 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно, n=7.
3. Сполука I + скополамін, n=7.
4. Сполука II + скополамін, n=6.
5. Пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n=6.

Мишей групи інтактного контролю навчали УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв. після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латент-

ний період безумовного рефлексу - входу до темної камери, де у мишей викликали УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 години вдруге визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хв., вважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180 сек.

Як показники ноотропної дії вибрано 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* Стюдента, внутрішньогрупових - за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі - за кутовим перетворенням Фішера. Результати дослідження наведені в таблиці.

Таблиця

Вплив похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-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 + 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 УПРУ. 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 7 сек. 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 пірацетама). 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-оксіацетил]-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.: МОРІОН, 2008. - Т.ІІ. - С.-114.

5. Пат. № 55085 (2002) Україна // Бюл. - № 3. - 2002.

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.