



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106105

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 09135

(22) Дата подання заявки: 25.07.2012

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.07.2014(41) Публікація відомостей
про заявку: 27.01.2014, Бюл.№ 2(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14

(72) Винахідник(и):

Болотов Валерій Васильович (UA),
Колісник Сергій Вікторович (UA),
Луценко Руслан Володимирович (UA),
Дев'яткіна Тетяна Олексіївна (UA),
Сидоренко Антоніна Григорівна (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 89542 C, 10.02.2010

UA 89551 C, 10.02.2010

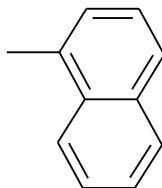
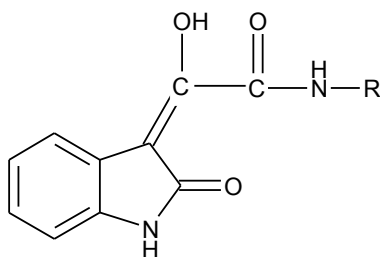
UA 90357 C, 26.04.2010

UA 92646 C, 25.11.2010

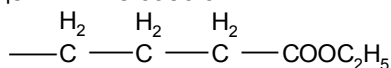
(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБІВ З АНТИДЕПРЕСИВНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Винахід належить до застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти як засобу з антидепресивною дією, де похідні мають формулу:



де R являє собою



або

або

UA 106105 C2

Винахід належить до фармації і медицини, а саме до засобів синтетичного походження з антидепресивною дією.

Проблема психічних захворювань є однією з найбільш актуальних для медицини. Розповсюдженість цієї патології в Європі складає близько 30 % від загальної кількості захворювань [5]. Близько чверті населення планети в різні періоди життя хворіли на психічні захворювання, одним з найбільш розповсюджених серед яких є депресія. За аналітичними показниками Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2025-2030 рр. смертність від депресивних розладів посяде перше місце у світі, а економічні затрати, пов'язані з цим, настільки великі, що депресію вважають однією з найбільш "дорогих" хвороб. В Україні за останні десятиріччя також спостерігається невпинна тенденція до збільшення захворюваності населення на депресивні розлади.

Для лікування депресії застосовують антидепресанти першого покоління - інгібітори моноамінооксидази (ніаламід, іпроніазид); трициклічні антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін та ін.); другого покоління - селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин, флувоксамін та ін.); селективні стимулятори зворотного захоплення серотоніну - тіанепін (коаксил); зворотні інгібітори моноамінооксидази-A (пірліндол, моклобемід); норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепресанти - міртазапін, селективні блокатори зворотного захоплення норадреналіну (міансерін, томоксетін); інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (венлафаксин, мілнаципран) [1]. Серед зазначених груп препаратів класичним представником є іміпрамін.

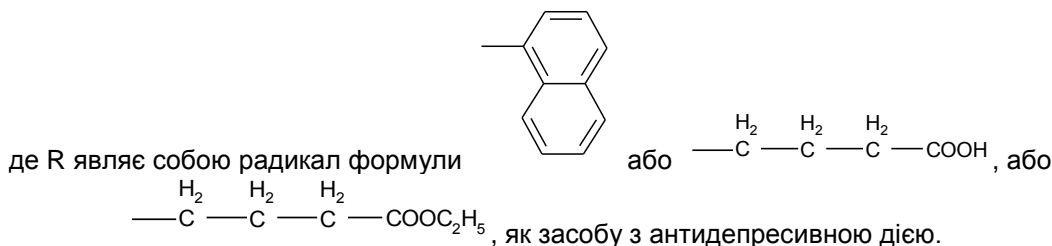
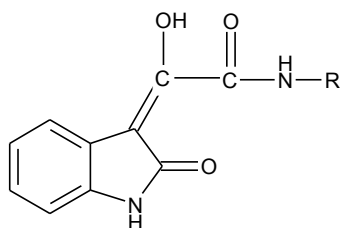
Антидепресивна дія препарату пов'язана з пригніченням зворотного захоплення моноамінів у пресинаптичних нервових закінченнях, що приводить до накопичення медіаторів у синаптичній щілині та активізує синаптичну передачу. Антидепресивна дія іміпраміну поєднується зі стимулюючим впливом на ЦНС. Засіб також має антидіуретичну та слабку анальгезуючу (центрального генезу) дію. Ефективний при лікуванні тяжких форм депресії.

Недоліком даного препарату є наявність тривалого латентного періоду - антидепресивна дія настає на 1-3 тижні лікування, а також високий ризик розвитку передозування. Іміпрамін також здатний викликати велику кількість побічних реакцій, а саме: м'язовий тремор, порушення сну та координації рухів, тахікардію, ортостатичну гіпотензію, запаморочення, сухість у роті, закрепи, порушення акомодатії та сечовипускання, зниження лібідо та збільшення маси тіла [2].

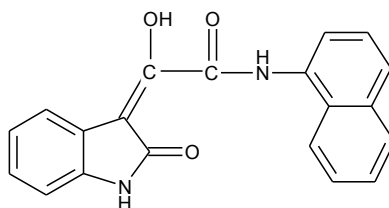
Відомі похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти: N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I), N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-γ-аміномасляна кислота (II), етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-γ-аміномасляної кислоти (III), які проявляють актопротекторну дію [3].

Задачею винаходу є розширення арсеналу антидепресантів за рахунок застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за новим призначенням як антидепресивних засобів для зменшення афективних і тривожних розладів, покращення настрою та якості життя пацієнтів.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:

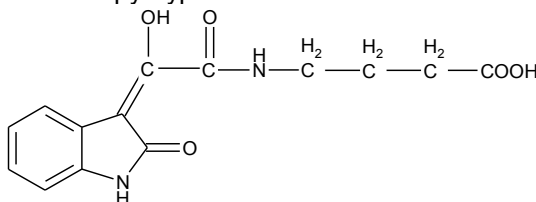


Сполуці (I) відповідає хімічна структура:



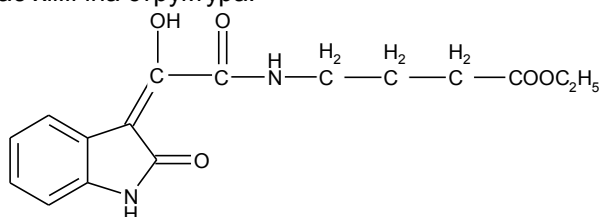
N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Сполуці (II) відповідає хімічна структура:



5 N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-γ-аміномасляна кислота.

Сполуці (III) відповідає хімічна структура:



етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)- γ-аміномасляної кислоти.

10 Наведені вище сполуки (I) та (II) утворені взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і, відповідно, аміну та амінокислоти в еквімолярних співвідношеннях у середовищі ДМФА. Сполука (III) утворена етерифікацією сполуки (II).

15 Сполука (I) може бути одержана наступним чином: до розчину етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у диметилформаміді додають α-нафтиламін. Реакційну суміш кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин; після охолодження виливають у воду, підкислену хлоридною кислотою, а осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного діоксану. Вихід 98 %.

20 Сполука (II) може бути одержана наступним чином: до γ-аміномасляної кислоти у диметилформаміді додають триетиламін. Реакційну суміш кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником протягом 10-15 хв, додають етиловий ефір 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і продовжують кип'ятіння ще 20 хв. Суміш переносять у воду, підкислену хлоридною кислотою до pH 3-4. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою до pH 7 та перекристалізують із водного діоксану. Вихід 98 %.

25 Сполука (III) може бути одержана наступним чином: до N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-γ-аміномасляної кислоти додають абсолютний етиловий спирт і концентровану сульфатну кислоту і кип'ятять суміш протягом однієї години. Отриманий розчин виливають у воду. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою, висушують та кристалізують із етанолу. Вихід 98 %.

Винахід ілюструється прикладами.

30 Приклад 1. Вивчення антидепресивної дії сполук (I-III) проводили на білих щурах у тесті Порсолта [4], який є експериментальною моделлю депресії і відтворюється шляхом вимушеного плавання ("forced swimming") піддослідних тварин. Тест триває 6 хвилин, протягом яких реєструється латентний період першого "зависання" (імобільність більше 5 секунд) і загальний час імобільності (секунд), у порівнянні з референс-препаратом іміпраміном.

35 Для визначення антидепресивної активності використано режим профілактичного введення сполук (I-III). Їх вводили щурам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до початку тестування, попередньо сполуки суспендували ex tempore у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор Твін-80. Тваринам контрольної групи вводили розчинник (вода для ін'єкцій - 1 мл з емульгатором) і піддавали такому ж впливу, як і дослідних тварин. Препарат порівняння іміпрамін вводили внутрішньоочеревинно також за 1 годину до початку тестування в дозі 25 мг/кг, яка є адекватною для експериментальної оцінки антидепресивної дії.

40 Як критерій антидепресивної дії вибрано латентний період першого "зависання" (імобільність більше 5 секунд) і загальний час імобільності (секунд), що інтерпретується як

прояв депресивності. Після уведення досліджуваної речовини оцінку зазначених параметрів проводили через 1 та 24 години. Ці інтегральні критерії дають можливість надійно оцінити наявність антидепресивного впливу і дають підґрунтя для подальшого вивчення його механізмів. Статистичну достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію t

5

Стюдента для незалежних вибірок. Результати дослідження наведені в таблицях 1 та 2. Аналіз даних табл. 1 і табл. 2 свідчить, що N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I) виявив антидепресивну активність, на що вказувало збільшення часу першого "зависання" у 2,6 рази ($p < 0,001$) та зменшення загального часу іммобільності у 7,1 рази ($p < 0,001$) порівняно з тваринами, яким вводили розчинник і емульгатор. Після уведення цієї речовини антидепресивна активність збереглась і через 24 години, що підтверджувалось збільшенням часу настання першої іммобільності у 2,3 рази ($p < 0,001$) та зменшенням загального часу іммобільності у 4,5 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою тварин (табл. 1 та 2).

10

Таблиця 1

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти
на показники тривожності тварин у тесті Порсолта через 1 годину

| Група тварин | Латентний період першого "зависання" (сек.) | Загальний час іммобільності (сек.) |
|---------------------|---|------------------------------------|
| 1. Інтактні | 120,0±12,5 | 40,6±6,4 |
| 2. Контроль (10) | 123,9±10,6 | 51,9±4,9 |
| 3. Іміпрамін (10) | 223,0±13,1*** | 12,4±1,2*** |
| 4. Сполука I (10) | 327,7±16,5*** | 7,36±1,1*** |
| 5. Сполука II (10) | 360,0±0,0*** | 0±0,0*** |
| 6. Сполука III (10) | 175,3±5,1*** | 25,1±2,5*** |

Примітки: у табл. 1 та 2:

1 - * - $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;

2 - ** - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем;

3 - в дужках - кількість тварин у групі.

15

Таблиця 2

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти
на показники тривожності тварин у тесті Порсолта через 24 години

| Група тварин | Латентний період першого "зависання" (сек.) | Загальний час іммобільності (сек.) |
|---------------------|---|------------------------------------|
| 1. Інтактні | 129,2±10,1 | 44,7±5,13 |
| 2. Контроль (10) | 132,0±12,7 | 43,8±5,22 |
| 3. Іміпрамін (10) | 253,0±26,5*** | 7,7±1,9*** |
| 4. Сполука I (10) | 311,0±17,7*** | 9,7±0,8*** |
| 5. Сполука II (10) | 269,1±19,1*** | 27,5±3,5*** |
| 6. Сполука III (10) | 240,3±22,7*** | 19,2±2,4*** |

Після застосування N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)- γ -аміномасляної кислоти (II) протягом усього періоду спостереження в жодного з піддослідних щурів не відмічалось періоду іммобільності, тобто тварини вільно плавали протягом шести хвилин. Через 24 години сполука (II) затримувала час настання першої іммобільності у 2,0 рази ($p < 0,001$), а загальний час іммобільності зменшувала у 1,6 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,02$). При профілактичному введенні ефіру (III) через 1 годину збільшувався час настання першого "зависання" у 1,4 рази ($p < 0,001$), та через 24 години у 1,8 рази ($p < 0,001$). Також зменшувався загальний час іммобільності щурів у 2,1 рази ($p < 0,001$) та через 24 години у 2,2 рази порівняно з контролем ($p < 0,001$) (табл. 1 та 2). Аналізуючи антидепресивну активність препарату порівняння слід зазначати, що в тесті Порсолта іміпрамін через 1 та 24 години після введення подовжував час активного плавання тварин у 1,8 та у 1,9 рази ($p < 0,001$), відповідно, і вірогідно зменшував загальний час іммобільності щурів порівняно з контрольною групою (табл. 1 та 2). Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти не поступалася референс-препарату іміпраміну та тривала щонайменше протягом доби.

20

25

30

Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що на моделі тесту "вимушеного" плавання при профілактичному введенні, похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I), (II) та (III) виявляли виражений антидепресивний ефект.

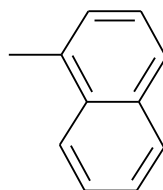
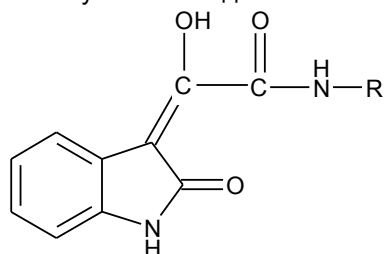
Джерела інформації:

- 5 1. Машковский М.Д. Лекарственные средства - М.: Новая волна, 2006. - 1206 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [Верстакова О.Л., Арзамасцев Е.В., Бабаян Э.А. и др.]. под ред. Р.У. Хабриева. - [2-е изд.]. - М.: ОАО "Издательство "Медицина". - 2005. - 832 с.
3. Патент на винахід 92646 (2010) Україна, МПК (2009) A61K31/4045 (2006.01), A61P43/00 (2006.01). Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів з актопротекторною дією / Болотов В.В., Колісник С.В., Дев'яткіна Т.О., Луценко Р.В., Сидоренко А.Г. - № а 200815305; заявл. 30.12.08; опубл. 25.11.10, Бюл. № 22-6 с
- 10 4. Porsolt R.D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, M. Le. Pinchon, M. Jalfre // Nature.-1977. - Vol. 226. -P. 730-732.
- 15 5. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H.-U. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm [et all.]. European Neuropsychopharmacology.-2011. №21. - P. 655-679.

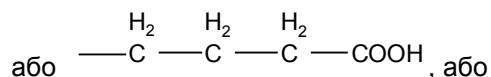
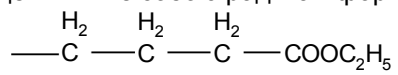
ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

20

Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



де R являє собою радикал формули



25

як засобу з антидепресивною дією.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601