



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98525** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 209/34** (2006.01)**A61K 31/404** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 09769</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Болотов Валерій Васильович (UA),</b> <b>Колісник Сергій Вікторович (UA),</b> <b>Штриголь Сергій Юрійович (UA),</b> <b>Шатілов Олександр Володимирович (UA),</b> <b>Алтухов Олександр Олександрович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>05.08.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул.Пушкінська, 53, м.Харків, 61002, Україна (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.05.2012</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 84927 C2; 10.12.2008 UA 8418 U; 15.08.2005 UA 87019 C2; 10.06.2009 UA 38064 U; 25.12.2008 WO 2004/009547 A1; 29.01.2004 Компендіум 2007 – лікарські препарати/ За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. – К.: МОРІОН, 2007. – Т.1. – С.Л.-856-Л876 Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 ч. - Ч.1. - Мн.: Беларусь, 1988. – С. 102-104
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.02.2012, Бюл.№ 3</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2012, Бюл.№ 10</b>	

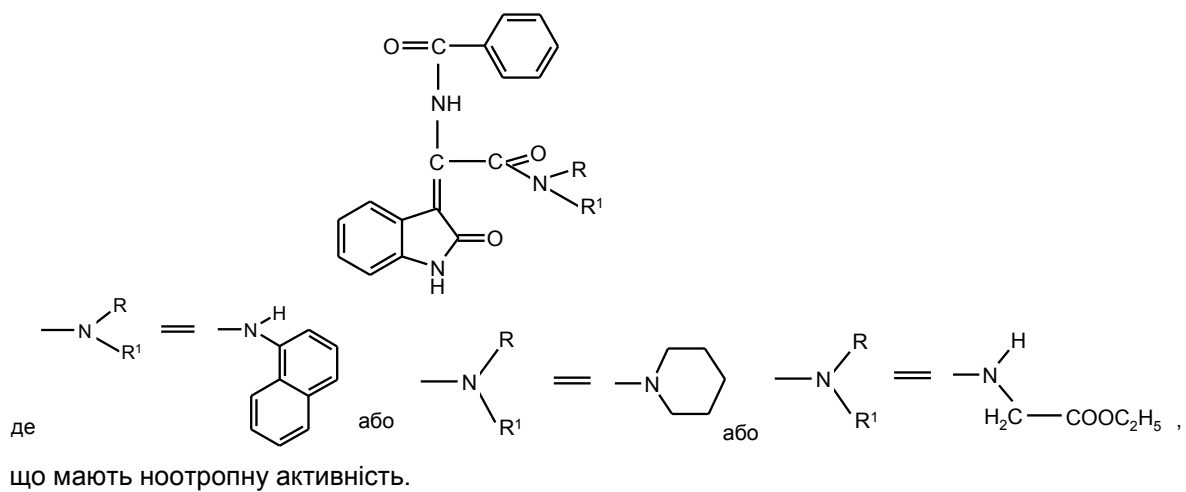
**(54) N-R,R<sup>1</sup>-АМІДИ (2Z)-(БЕНЗОІЛАМІНО)(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3Н-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО МАЮТЬ НООТРОПНУ АКТИВНІСТЬ****(57) Реферат:**

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, а саме індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоіламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтової кислоти з ноотропною дією.

В основу винаходу поставлене завдання створення хімічних сполук, що проявляють високу ноотропну активність при низькій токсичності і можуть використовуватись як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальних хімічних сполук N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоіламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтової кислоти загальної формули:

UA 98525 C2



Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, а саме індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти з ноотропною дією.

Церебральний інсульт є однією з частих причин інвалідності та смертності. За даними ВООЗ кожного року реєструється 100-300 випадків захворювань на кожні 100 тисяч населення. Часто після перенесеного інсульту залишається стійкий неврологічний дефіцит, що знижує якість життя не тільки хворих, а також і членів їх родин, що лягає важким тягарем на суспільство в цілому. За даними досліджень на кожні 100 тис. населення є 600 хворих з наслідками інсульту, з яких 60 % залишаються інвалідами. Разом з тим активна реабілітація в постінсультному періоді дозволяє повернути до праці і знизити ступінь інвалідності хворих, які перенесли церебральний інсульт. З'ясовано, що у гострому періоді ішемічного інсульту необхідно використовувати ноотропи. Сьогодні існують ноотропні препарати, які активно використовують і у постінсультному періоді.

Одним з найбільш вживаних засобів даної групи є пірацетам [1]. 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 заборонено застосовувати для хворих на гостру ниркову недостатність та для дітей до 1 року.

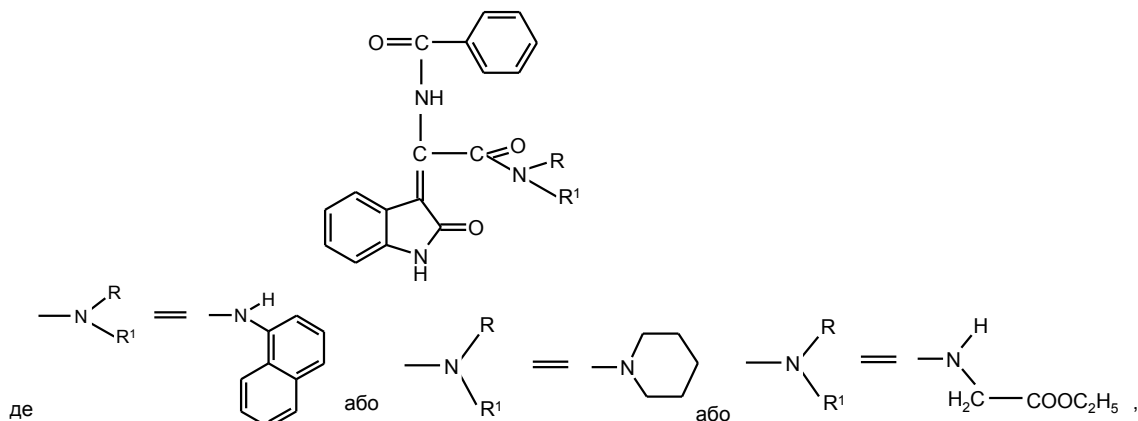
Відомим препаратом, який також широко застосовується при порушеннях пам'яті, є мексидол [2]. Він проявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором. Мексидол підвищує резистентність до порушення мозкового кровообігу.

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

Крім того, номенклатура вітчизняних ноотропних препаратів значно менша, ніж номенклатура цієї групи лікарських засобів на закордонному ринку медикаментів, і часто недостатня для задоволення потреб медичної практики. Тому пошук нових ноотропних засобів є актуальним завданням.

В основу винаходу поставлена задача створення нових хімічних сполук, що проявляють високу ноотропну активність при низькій токсичності і можуть використовуватись як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Задача вирішується шляхом синтезу індивідуальних хімічних сполук N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти загальної формули:



які проявляють ноотропну активність.

Сполуки, які заявляються, утворені взаємодією 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону і відповідних амінів в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі етанолу при нагріванні.

Одержують N-(1-нафтил)амід (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (сполука I), піперидид (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (сполука II), етил N-[(2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]гліцинату (сполука III) - кристалічні речовини жовтого кольору з високими температурами плавлення, розчинні в 1,4-діоксані, ДМФА та нерозчинні у воді.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

До розчину 1,45 г (0,005 моль) 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону в 15 мл етанолу додають 0,72 г (0,005 моль) 1-нафтиламіну. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин, потім охолоджують. Осад відфільтровують, висушують та кристалізують із діоксану. Одержують N-(1-нафтил)амід (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (сполука I). Вихід 2,01 г (92%).  $T_{пл.} = 284-286^{\circ}C$ . Спектр ЯМР  $^1H$  13,08 (1H, с, NH-індол), 11,21 (1H, с, NHCO), 11,03 (1H, с, CONH), 8,21-6,58 (16H, м, H-аром.). Знайдено, %: C 74,76; H 4,58; N 9,75.  $C_{27}H_{19}N_3O_3$ . Вирахувано, %: C 74,81; H 4,42; N 9,69.

#### Приклад 2.

До розчину 1,45 г (0,005 моль) 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону в 15 мл етанолу додають 0,49 мл (0,005 моль) піперидину. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин, потім охолоджують. Осад відфільтровують, висушують та кристалізують із діоксану. Одержують піперидид (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (сполука II). Вихід 1,65 г (88,2%).  $T_{пл.} = 272-274^{\circ}C$ . Спектр ЯМР  $^1H$  12,95 (1H, с, NH-індол), 11,12 (1H, с, NHCO), 8,07-6,86 (9H, м, H-аром.), 3,41 (4H, м, 2-CH<sub>2</sub>), 1,58 (6H, м, 3CH<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 70,46; H 5,54; N 11,27.  $C_{22}H_{21}N_3O_3$ . Вирахувано, %: C 70,38; H 5,64; N 11,19.

#### Приклад 3.

До розчину 1,45 г (0,005 моль) 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону в 15 мл етанолу додають 0,7 г (0,005 моль) гідрохлориду етилового ефіру амінооцтової кислоти та 0,7 мл (0,005 моль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин, охолоджують і переносять у воду, підкислену хлористоводневою кислотою до pH 3-4. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою до pH 7 та кристалізують із діоксану. Одержують етил N-[(2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]гліцинату (сполука III). Вихід 1,8 г (91,6%).  $T_{пл.} = 248-250^{\circ}C$ . Спектр ЯМР  $^1H$  12,91 (1H, с, NH-індол), 11,11 (1H, с, NHCO), 9,31 (1H, т, CONH), 8,01-6,79 (9H, м, H-аром.), 4,15 (4H, м, NHCH<sub>2</sub>+OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,21 (3H, т, CH<sub>3</sub>). Знайдено, %: C 64,22; H 4,78; N 10,75.  $C_{21}H_{19}N_3O_5$ . Вирахувано, %: C 64,12; H 4,87; N 10,68.

#### Приклад 4.

Вивчення ноотропної дії N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (сполук I, II, III) проводили у зіставності з препаратом порівняння пірацетамом за загальноновживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах самцях масою 15-20 г на моделі антероградної амнезії, що викликана скополаміном (1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно [3]).

Для вивчення ноотропної дії використано режим профілактичного введення N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти. Їх вводили внутрішньошлунково протягом 3 діб у вигляді тонкодисперсної суспензії у персиковій олії, стабілізованій Твіном-80, у дозі 12 мг/кг. Подібні дози, за даними літератури, забезпечують антиоксидантну та антигіпоксичну дію [4-6]. Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньошлунково у дозі 200 мг/кг протягом 3 діб. Контрольна група отримувала відповідну кількість персикової олії з Твіном-80.

Лабораторних тварин розподілили на 6 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=7.
5. Сполука III + скополамін, n=6.
6. Пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n=6.

У мишей групи інтактного контролю виробляли УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв. після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Тварин розміщували на освітленій платформі приладу та реєстрували латентний період безумовного рефлексу - входу до темної камери, де мишей піддавали впливу електричним струмом 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 години вдруге визначали латентний період входу до темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хв. (латентний період 180 с), вважали такими, що досягли критерію навченості.

Як показники ноотропної дії вибрано збільшення латентного періоду входу до темної камери, антиамнестична активність та кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 години після амнезуючого впливу скополаміну. У разі обліку результатів у вигляді середнє±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей

розраховували за критерієм t Стюдента, результати, зареєстровані в альтернативній формі, - за кутовим перетворенням Фішера. Антиамнестичну активність сполук оцінювали за модифікованою формулою Butler:

$$AA = (ЛПд-ЛПск / ЛПік-ЛПск) \times 100\%,$$

- 5 де AA - антиамнестична активність, ЛПск і ЛПд - середній латентний період тварин, яким уводили відповідно тільки скополамін і скополамін на тлі досліджуваної сполуки, ЛПік - латентний період інтактного контролю. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти у порівнянні з пірацетамом на пам'ять за тестом УРПУ

№ п/п	Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, сек.		Антиамнестична активність, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
		Вихідний	Через 24 год		Абс.	%
1	Інтактний контроль n=7	17,2±5,0	148±21,1***	-	5	71,4
2	Модельна патологія (контроль амнезії), n=7	20,7±7,19	30,8±15,1	-	0	0
3	Сполука I, 12 мг/кг + скополамін, n=7	29,7±9,6	111,9±26,6*	69	3	42,9
4	Сполука II, 12 мг/кг + скополамін, n=7	30,3±13,4	120,3±27*	76	4	57,1
5	Сполука III, 12 мг/кг + скополамін, n=6	15±3,1	153±29,6**	93	5	83,3
6	Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін, n=6	15,8±5,5	89,0±30,0*	58,2	1	16,7
Достовірні відмінності між групами		немає	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>3-2</sub> <0,025 P <sub>4-2</sub> <0,02 P <sub>5-2</sub> <0,005 P <sub>6-2</sub> <0,025		P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>3-2</sub> <0,01 P <sub>4-2</sub> <0,01 P <sub>5-2</sub> <0,01 P <sub>5-6</sub> <0,01 P <sub>6-1</sub> <0,05	

Примітка. Показники латентного періоду представлені як середнє±стандартна помилка середнього. Достовірні відмінності між вихідним станом та через 24 години після формування УРПУ: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

- 10 Аналіз даних табл. 1 свідчить, що у групі інтактного контролю за 24 години латентний період входу до темної камери збільшився у 8,7 разу, 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 контролю амнезії), спостерігали повну амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них у темній камері, та в середньому за 30 сек. входили до неї.
- 15 Пірацетам чинив антиамнестичну дію - достовірно збільшував латентний період входу до темної камери в середньому в 5,6 разу відносно вихідного стану та у 3 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому одна тварина досягла критерію навченості.

- 20 Сполука III демонструвала більш виражений ефект - достовірно збільшувала латентний період у середньому в 10,2 разу відносно вихідного стану та в 5 разів відносно показника групи контрольної патології. 83,3 % мишей досягли критерію навченості, тобто не входили до небезпечної темної камери протягом усього періоду спостереження, що вірогідно вище за показник тварин групи контролю амнезії (p<0,01).

Сполука II також чинила потужний ноотропний вплив: латентний період входу до темної камери зріс у 4 рази порівняно з вихідним станом та відносно показника групи контрольної

патології, а 57,1 % мишей досягли критерію навченості. Цей показник був у 3,4 разу вище, ніж на тлі пірацетаму. Сполука I також виявила антиамнестичні властивості, за якими перевищила пірацетам: 3 тварини з 7 (42,9 %) досягли критерію навченості, а латентний період входу до темної камери збільшився у 3,8 разу відносно вихідного стану та показника групи контрольної патології. За антиамнестичною активністю сполуки I, II і III значно перевершують пірацетам, про що свідчить також більш виражений ефект у майже в 17 разів меншій дозі.

Таким чином, результати дослідів свідчать, що на моделі скополамінової амнезії N-R,R<sup>1</sup>-аміди (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти чинять виражений ноотропний ефект, а саме значно покращують пам'ять. Це дозволяє вважати, що застосування N-R,R<sup>1</sup>-амідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти в клінічних умовах у хворих з погіршенням пам'яті здатне покращити ефективність лікування.

Джерела інформації:

1. 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.

2. Компендіум 2007 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т. 1. - С. Л856-Л876.

3. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2005. - С. 153-158.

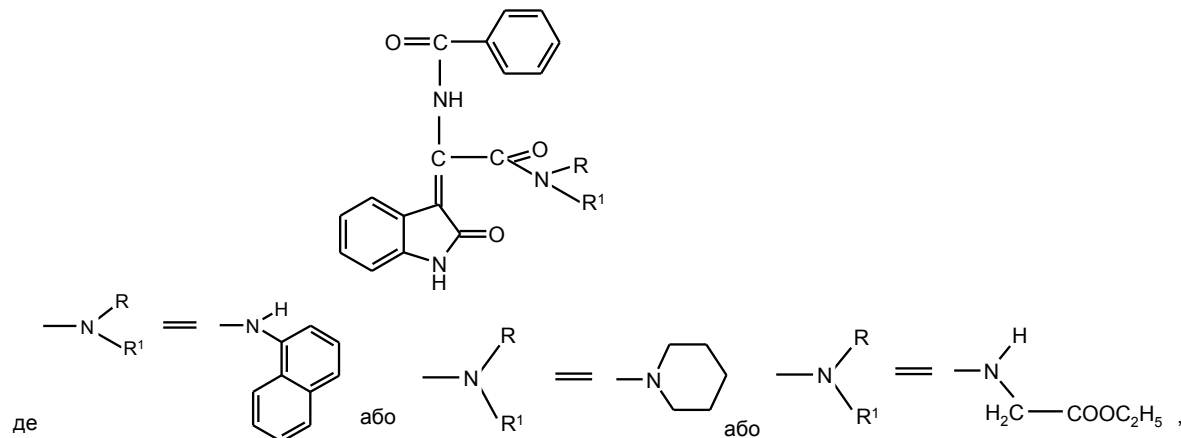
4. Шевцов І.І., Торянник Е.Л., Березняков В.І., Колісник С.В. Порівняльна характеристика антигіпоксичної активності амідів і ефірів в ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Клінічна та експериментальна патологія. - 2005. - Т. IV. - № 4. - С. 83-85.

5. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торянник Е.Л., Колісник С.В. Зв'язок "структура-дія-активність" у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Медична хімія. - 2006. - Т. 8. - № 1. - С. 67-71.

6. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М., Болотов В.В., Колісник С.В. Пошук біологічно активних речовин зі стрепротективною активністю в ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Вісник фармації. - 2007. - № 3. - С. 67-69.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

N-R,R<sup>1</sup>-аміди (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти загальної формули



що мають ноотропну активність.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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