



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94283 (13) C2  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

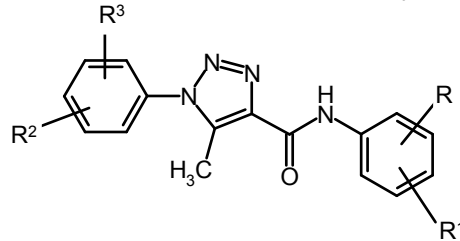
(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-5-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1H)-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ЗАСОБІВ НООТРОПНОЇ ДІЇ

1

(21) а200902542  
(22) 23.03.2009  
(24) 26.04.2011  
(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.  
(72) ГЕОРГІЯНЦЬ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА, ГЛУЩЕНКО АЛЛА ВОЛОДИМИРІВНА, ПЕРЕХОДА ЛІНА ОЛЕКСІВНА, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, РИБАЛЬЧЕНКО ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
(56) WO 00/51577, 08.09.2000  
WO 2008/055933 A1, 15.05.2008  
WO 2008/138917 A1, 20.11.2008  
WO 2004/089306 A2, 21.10.2004  
UA 85891 C2, 10.03.2009  
RU 2 325 381 C2, 27.05.2008

2

(57) Застосування похідних 1,2,3-триазол(1H)-4-карбонних кислот загальної формули:



де R - 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> - 2-CH<sub>3</sub> або H; R<sup>2</sup> - 4-F або 3-CH<sub>3</sub>, або 4-CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> - H або 4-CH<sub>3</sub>, як засобів ноотропної дії.

Винахід відноситься до фармації і медицини, а саме до засобів синтетичного походження з ноотропною дією.

Профілактика та лікування порушень вищих психічних функцій, у тому числі пам'яті, є однією з найбільш актуальних та пріоритетних медичних проблем. Вони зустрічаються при чисельних захворюваннях, зокрема при інсультах, нейротравмах, токсичних ураженнях головного мозку, хворобі Альцгеймера та ін. [1, 2]. А отже існує потреба в лікарських препаратах ноотропної дії, які здатні покращувати пам'ять, а також підвищувати резистентність організму до агресивних впливів. Тому створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

Найчастіше при порушенні пам'яті застосовують ноотропні препарати. Одним з найбільш вживаних засобів даної групи є пірацетам. Пірацетам позитивно впливає на метаболічні процеси та кровообіг головного мозку. [3]

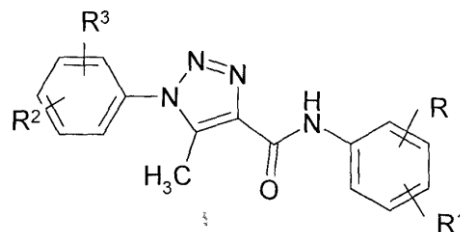
Проте цей препарат може викликати несприятливе збудження центральної нервової системи: підвищену дратівливість, неспокій, порушення сну, диспетичні явища; він здатний також ініціювати

алергічні реакції, загострювати перебіг коронарної недостатності. [4]

Відомі похідні 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонних кислот, що характеризуються протисудомною дією. [5]

Завданням винаходу є розширення арсеналу ноотропних засобів за рахунок застосування похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонних кислот за новим призначенням, а саме в якості ноотропних засобів для покращення якості лікування порушень пам'яті.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонних кислот загальної формули:



(13) C2

(11) 94283

(19) UA

де R - 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> - 2-CH<sub>3</sub> або H; R<sup>2</sup> - 4-F або 3-CH<sub>3</sub> або 4-CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> - H або 4-CH<sub>3</sub> в якості засобів ноотропної дії.

Ноотропні властивості похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти не відомі з джерел літератури.

Авторами вперше було виявлено ноотропну дію похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот на моделі порушення пам'яті у і піддослідних тварин.

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1

Вивчення ноотропної дії похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом за загальноновживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах самцях масою 20 г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньочеревним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг. [6]

Для визначення ноотропної активності використано режим профілактичного введення похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот. Було досліджено ряд сполук, що відповідають R - 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> - 2-CH<sub>3</sub> або H; R<sup>2</sup> - 4-F або 3-CH<sub>3</sub> або 4-CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> - H або 4-CH<sub>3</sub>.

Сполука I - 2,4-диметиланілід 1-(4'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, де R - 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> - 2-CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> - 4-F;

Сполука II - 2,4-диметиланілід 1-(3',4'-диметилфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, де R - 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> - 2-CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> - 3-CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> - 4-CH<sub>3</sub>;

Сполука III - 4-метиланілід 1-(4'-метилфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, де R - 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> - H, R<sup>2</sup> - 4-CH<sub>3</sub>.

Їх вводили внутрішньощлунково протягом 3 діб у вигляді тонко дисперсної водної суспензії, солюбілізованої Твіном-80, у дозі 100 мг/кг. Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньощлунко-

во у дозі 200 мг/кг протягом 3 діб. Контрольні миші отримували відповідну кількість Твіну-80.

Лабораторних тварин розподілили на 6 груп відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Контрольна патологія - скополамін, 1,5 мг/кг внутрішньощлунково, n=7.

2. Інтактний контроль, n=7.

3. Сполука I + скополамін, n=6.

4. Сполука II + скополамін, n=6.

5. Сполука III + скополамін, n=6.

6. Пірацетам (200 мг/кг внутрішньощлунково) + скополамін, n=6.

Мишей групи інтактного контролю навчали УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хвилин 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 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 години вдруге визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хвилин, вважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180 сек.

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 між групових 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 у табл.1.

Таблиця 1

Вивчення ноотропної дії досліджуваних сполук

№ п/п	Варіанти досліджу	Латентний період входу до темної камери, секунди		Кількість тварин, що досягли критерію навченості	
		вихідний	через 24 год	абсолютна	%
1	Скополамін 1,5 мг/кг (контроль), n=7	7,9±2,7	7,5±0,7	0	0
2	Інтактний контроль, n=7	16,8±5,4	154±18,2*	6	85,7
3	Пірацетам, n=6	15,9±5,7	91,0±28,0*	2	16,7
4	Сполука I + скополамін, n=6	25±3,8	142,7±12,5*	4	66,67
5	Сполука II + скополамін, n=6	27,3±2,9	124,3±19,4*	4	66,67
6	Сполука III + скополамін, n=6	18,2±5,4	79,3±17,8*	3	50

Примітка. Достовірні відмінності вихідного стану та через 24 години після проведення тесту УРПУ:

\* - p<0,05

Аналіз даних табл.1 свідчить, що у 100% мишей, яких піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали повну амнезію: вони не звертали уваги на інформацію про небезпеку, яка очікує на них в темній камері, та входили до

неї в середньому за 7 сек. Пірацетам чинив антиамнестичну дію, тобто проявляв ноотропний ефект, який виражався у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери у 12,1 рази відносно відповідного показника групи конт-

рольної патології, причому 2 тварини досягли критерію навченості.

Сполуки I та II демонстрували більш виражений ефект - достовірно збільшували латентний період в 19 та 16,6 рази відповідно відносно вихідного стану та групи контрольної патології, причому 4 та 6 мишей відповідно досягли критерію навченості.

Сполука III за антиамнестичними властивостями, дещо поступається сполукам I та II: лише 3 тварини з 6 досягли критерію навченості, а латентний період входу до темної камери збільшився у 10,6 рази відносно показника групи контрольної патології, а відносно препарату порівняння зменшився у 1,15 рази.

Найбільш виражену ноотропну дію проявили сполуки I та II: латентний період входу до темної камери збільшився у 5,7 та 4,5 рази відповідно порівняно з вихідним станом та у 19 та 16,5 рази відповідно відносно показника групи контрольної патології, а 66,67 відсотків мишей досягли критерію навченості у обох групах. Цей показник у 4 рази вище, ніж у тварин, що одержували пірацетам.

Таким чином, заявлено застосування похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот в якості засобів, що проявляють виражений ноотропний ефект, а саме значно покращують

пам'ять. Це дозволяє передбачити можливість їх застосування у медичній практиці для лікування порушень пам'яті.

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. Ковалева Г.В. Ноотропные средства. - Волгоград: Ниж.-Волж. КН. Из-во, 1990. -368 с.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - М.: ООО «Издательство Новая волна»: 14-е изд. 2003. - Т.1.

4. Компендиум 2007 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П., Викторова. - Морион, 2007. - Т. 2. - С. 186-187.

5. Георгіянц В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду метоксіанілідів 1-арил-5-мети-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот // Український вісник психоневрології. - 2006. Т. 14, №2. - С. 102-105.

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