



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47350 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00  
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

**ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК НООТРОПНОГО ТА АНКСІОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ**

1

2

(21) u200908643

(22) 17.08.2009

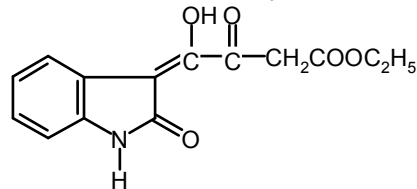
(24) 25.01.2010

(46) 25.01.2010, Бюл.№ 2, 2010 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ШАТІЛОВ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти загальної формули:



як ноотропного та анксиолітичного засобу.

Корисна модель відноситься до фармації і медицини, а саме до засобів, що проявляють ноотропні та анксиолітичні властивості.

Стани, що супроводжуються порушенням когнітивних функцій (уваги, пам'яті, мовлення, здатності до аналізу ситуації та прийняття рішення, орієнтації у просторі, праксису), поширюються в останні роки [1, 2]. Вони суттєво знижують якість життя та збільшують витрати на лікування. Корекція таких порушень є складним завданням. Найчастіше з цією метою призначають церебропротекторні та нейротрофічні препарати, антигіпоксанти, засоби, що покращують мозковий кровообіг [3]. Важливо враховувати супутні психотропні властивості ноотропних препаратів.

До теперішнього часу одним із найбільш широко вживаних ноотропних засобів є пірацетам [4]. Пірацетам покращує мозковий кровообіг, особливо в ішемізованих ділянках головного мозку. За рахунок впливу на метаболічні процеси збільшує стійкість тканин мозку до гіпоксії. Проте побічні ефекти цього препарату, а саме несприятливе збудження центральної нервової системи, підвищена дратівливість, порушення сну, диспепсичні явища, загострення перебігу коронарної недостатності, алергічні реакції та збільшення маси тіла, дещо обмежують пірацетам у використанні. До того ж його заборонено застосовувати у хворих на гостру

ниркову недостатність та у дітей із цукровим діабетом.

Тривожні розлади також є широко розповсюдженими, часто поєднуються з когнітивними порушеннями і також потребують удосконалення лікування. Але більшість транквілізуючих засобів, наприклад еталонний бензодіазепіновий препарат діазепам, погіршують когнітивні функції та спроможні навіть викликати короточасні періоди антеградної амнезії [5].

Встановлено, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проявляють антигіпоксичні та антиоксидантні властивості, чинять акто- та стрес-протекторні ефекти [6, 7], а окремі похідні мають також ноотропні властивості [10, 11]. Проте жодна з них не виявляє анксиолітичних (транквілізуючих) властивостей. Але з урахуванням коморбідності когнітивних і тривожних порушень, поєднання ноотропної та анксиолітичної дії лікарських препаратів є важливим, а створення таких препаратів є однією з важливих проблем сучасної медицини та фармації.

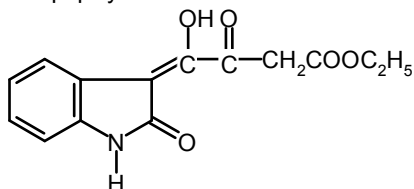
Відомий етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти з діуретичними властивостями [7].

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу ноотропних засобів з додатковою анксиолітичною дією за рахунок створення нових препаратів на основі етилового естеру N-[(2-

UA (19) 47350 (13) U

оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти для покращення якості лікування когнітивних і тривожних порушень, одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти формули:



в якості засобу з ноотропною та анксиолітичною дією.

Авторами вперше було виявлено ноотропну дію етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти на моделі антероградної скополамінової амнезії у піддослідних тварин за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) та анксиолітичний ефект за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту.

Ноотропні та анксиолітичні властивості етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти не відомі з літературних джерел.

Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти одержують взаємодією N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-амінооцтової кислоти і абсолютного етилового спирту у присутності сульфатної кислоти.

Одержують етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти - кристалічну речовину з температурою плавлення 210-212°C. Брутто-формула C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

До 0,5г (0,002моль) N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-амінооцтової кислоти додають 10мл абсолютного етанолу та 0,2мл кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'яють із зворотнім холодильником і хлоркальцієвою трубкою протягом 90хв., охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують із етанолу. Одержують етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти. Вихід: 0,47г (80,5%). T<sub>пл.</sub>=210-212°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., (J, Гц): 16.18 (1H, с, ОН-єнол), 11.98 (1H, с, NH-індол), 9.91 (1H, с, NH-амід), 8.01 (1H, с, 4-H), 6.95-7.18 (3H, к, 5,6,7-H), 4.10 (4H, м,

ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> + NH-СН<sub>2</sub>), 1.18 (3H, т, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>) - Знайдено, %: С 57.85; Н 4.67; N 9.80; О 27.68. С<sub>14</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 57.93; Н 4.86; N 9.65; О 27.56.

Приклад 2

Вивчення ноотропної активності етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти проводили на безпородних білих мишах-самцях. Досліджувану сполуку вводили внутрішньошлунково протягом 3 діб у вигляді суспензії у дозі 12мг/кг. Препаратами порівняння на моделі умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) були обрані - класичний ноотропний засіб пірацетам («Дарниця») у дозі 200мг/кг, а також гліцин у дозі 3,5мг/кг, яка є еквімолярною відносно дози етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти 12мг/кг, тому що досліджувана сполука містить залишок гліцину.

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи 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. Пірацетам, 200мг/кг + скополамін, n=6;
4. Гліцин, 3,5мг/кг + скополамін, n=6;
5. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, 12мг/кг + скополамін, n=7.

Ноотропну (антиамнестичну) дію досліджуваної речовини вивчали за тестом УРПУ у мишей на моделі антероградної амнезії, що викликана скополаміном у дозі 1,5мг/кг за 30хв. до вироблення УРПУ [11]. Порушення пам'яті викликали введенням скополаміну через 30хв. після останнього введення досліджуваних сполук. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період входу до темної камери, де їх піддавали впливу електричного струму 0,5-0,6мА через електродну підлогу. Через 24 години знов визначали латентний період входу до темної камери. Якщо миші не відвідували її протягом 3хв., їх вважали такими, що досягли критерію навченості. Антиамнестичну активність сполук оцінювали за формулою:

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

де AA - антиамнестична активність, ЛПск і ЛПд - середній латентний період тварин, яким вводили відповідно тільки скополамін і скополамін на тлі досліджуваної сполуки, ЛПік - латентний період інтактного контролю [9].

Результати наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Антиамнестична активність етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти порівняно із пірацетамом і гліцином на моделі скополамінової амнезії

Показники	Інтактний контроль (n=7)	Скополамін (контроль амнезії) (n=7)	Пірацетам, 200мг/кг + скополамін (n=6)	Гліцин, 3,5мг/кг + скополамін (n=6)	Сполука 1, 12мг/кг + скополамін (n=7)
Латентний період входу до темної камери, с: - вихідний - через 24 год	17,2±5,0 148±21,1	7,3±2,7 7,0±0,7	17,8±5,5 89,0±30,0*	46,7±15,1 131,0±30,5*	21,3±5,0 172±8,9*#
Кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 год	$\frac{5}{71,4^*}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{1}{16,7}$	$\frac{3}{50,0^*}$	$\frac{6}{85,7^*}$
Антиамнестична активність, %			59	84	120

Примітки. Сполука 1 - етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти. Статистично значущі відмінності: \* -  $p < 0,01$  порівняно із групою контролю амнезії, # -  $p < 0,05$  із групою пірацетаму (200мг/кг). У числівнику - абсолютна кількість мишей, що досягли критерію навченості, у знаменнику - %.

Як свідчать дані табл. 1, ноотропна (антиамнестична) активність досліджуваної сполуки в 2 рази вища, ніж активність класичного ноотропу пірацетаму та у 1,4 рази перевищує активність препарату порівняння гліцину.

Приклад 3

Вивчення залежності ноотропного (антиамнестичного) ефекту від дози досліджуваної сполуки проводилось на моделі скополамінової амнезії. Тварин розподілили на 4 групи. Перші 3 групи

отримували етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти, який вводили внутрішньошлунково протягом 3 діб у вигляді суспензії відповідно у дозах 0,6мг/кг, 12мг/кг та 24мг/кг. 4 група - контрольна, отримувала розчинник у відповідному об'ємі. Збереження УРПУ перевіряли через 24 години за латентним періодом входу до темної камери. Результати дослідження наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Вивчення дозозалежності ноотропного (антиамнестичного) ефекту етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти на моделі скополамінової амнезії

Показники	Контроль амнезії (n=7)	Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти		
		0,6мг/кг (n=7)	12мг/кг (n=7)	24мг/кг (n=6)
Латентний період входу до темної камери, с: - вихідний - через 24 години	7,3±2,7 7,0±0,7	24,4±4,9 159±22,4*	21,3±5,0 172±8,9*	33,0±7,4 174±4,6*
Кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 години	$\frac{0}{0}$	$\frac{6}{85,7^*}$	$\frac{6}{85,7^*}$	$\frac{4}{66,7^*}$
Антиамнестична активність, %		109,6	120	120,9

Примітки. Статистично значущі відмінності: \* -  $p < 0,01$  порівняно із групою контролю. У числівнику - абсолютна кількість мишей, що досягли критерію навченості, у знаменнику - %.

Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти проявив ноотропний (антиамнестичний) ефект у великому діапазоні доз. Розрахунок антиамнестичної активності свідчить, що вона становить близько 110%, 120%

та 121% відповідно, тобто майже не змінюється у широкому діапазоні.

Таким чином, досліджувана сполука є високоактивним ноотропним (антиамнестичним) засобом, оскільки чинить виражений позитивний вплив на пам'ять навіть у дуже низьких дозах (0,6мг/кг).

## Приклад 4

Дослідження впливу етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти на моделі скополамінової амнезії у порівнянні з пірацетамом на різні фази пам'яті виконувалось шляхом зміни часу введення даної сполуки відносно процедури навчання: 1 - ввід і первинна обробка інформації (введення перед процедурою навчання), 2 - консолідація пам'ятного сліду (одразу після навчання) та 3 - відтворення пам'ятного сліду (перед відтворенням УРПУ).

Вивчення проводилось на мишах-самцях, яких розподілили на 7 груп:

1. Контроль амнезії (скополамін, 1,5мг/кг), n=7;
2. Пірацетам, 400мг/кг перед виробленням УРПУ + скополамін, n=6;
3. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, 12мг/кг перед виробленням УРПУ + скополамін, n=7;
4. Пірацетам, 400мг/кг відразу після вироблення УРПУ + скополамін, n=6;

5. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, 12мг/кг відразу після вироблення УРПУ + скополамін, n=7;

6. Пірацетам, 400мг/кг перед відтворенням УРПУ + скополамін, n=6;

7. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, 12мг/кг перед відтворенням УРПУ + скополамін, n=7.

Тварини дослідних груп (групи 3, 5, 7) отримували етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти у дозі 12мг/кг внутрішньошлунково у вигляді суспензії. Групам препарату порівняння (групи 2, 4, 6) вводили пірацетам у дозі 400мг/кг відповідно. На тваринах 2 та 3 груп вивчали першу фазу пам'яті. На 4 та 5 групах досліджували другу фазу пам'яті. На 6 та 7 групах тварин вивчали третю фазу пам'яті. Збереження УРПУ перевіряли через 24 години за латентним періодом входу до темної камери. Результати наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Вплив етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти на фази пам'яті порівняно з пірацетамом на моделі скополамінової амнезії

Показники	Контроль амнезії (n=7)	Фази пам'яті					
		Введення та первинна обробка інформації		Консолідація		Репродукція пам'ятного сліду	
		Пірацетам, 400мг/кг (n=6)	Сполука 1, 12мг/кг (n=7)	Пірацетам, 400мг/кг (n=6)	Сполука 1, 12мг/кг (n=7)	Пірацетам, 400мг/кг (n=6)	Сполука 1, 12мг/кг (n=7)
Патентний період входу до темної камери, с:							
- вихідний	7,3±2,7	9,6±3,2	21,3±5,0	10,2±3,7	11,8±0,8	17,1±5,2	28,1±6,2
- через 24 години	7,0±0,7	145±31,0*	172±8,9*	98,0±27,5*	172±8,9* <sup>A</sup>	127±33,1*	134±28,0*
Кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 години, %	$\frac{0}{0}$	$\frac{4}{66,7^*}$	$\frac{6}{85,7^*}$	$\frac{2}{33,3^*}$	$\frac{5}{83,3^{*A}}$	$\frac{2}{33,3^*}$	$\frac{3}{42,9^*}$

Примітка. Сполука 1 - Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти. Статистично значущі відмінності: \* - p<0,01 порівняно із групою контролю, ^ - p<0,05 із групою пірацетаму (400мг/кг). У числівнику - абсолютна кількість мишей, що досягли критерію навченості, у знаменнику - %.

Досліджувана сполука 1 чинила найбільший вплив на дві перші фази пам'яті - введення і первинну обробку інформації та консолідацію пам'ятного сліду (табл. 3): кількість тварин, що досягли критерію навченості, склала 85,7% та 83,3% відповідно. При дослідженні відтворення інформації цей показник становив 42,6%. За впливом на введення та первинну обробку інформації, а також на її репродукцію сполука 1 не поступалася пірацетаму, а за впливом на консолідацію пам'яті вірогідно перевершувала його (p<0,05).

## Приклад 5

Спектр супутньої нейро- та психотропної активності етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти оцінювали за стандартними психофармакологічними тестами: піднесеного хрестоподібного лабіринту (анксіолітична дія) та стрижня, що обертається зі швидкістю 10об/хв (вплив на м'язовий тонус і координацію рухів) [9]. Тест піднесеного хрестоподібного лабіринту дозволяє з'ясувати рівень тривожності мишей за часом перебування у світлій і темній камері.

рах та кількістю фекальних болюсів і уринацій. Препаратом порівняння було обрано бензодіазепіновий транквілізатор діазепам («Реланіум» виробництва «Polfa») у дозі 10мг/кг.

Дослідження проводилось на мишах-самцях, яких розподілили на 4 групи:

1. Контрольна група (розчинник внутрішньошлунково), n=12;
2. Діазепам, 10мг/кг внутрішньошлунково, n=13;
3. Контрольна група (розчинник внутрішньошлунково), n=7;
4. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, 12мг/кг внутрішньошлунково, n=12.

Окремі контрольні групи було використано у зв'язку з тим, що досліди виконували у різні дні, що потребувало синхронного контролю.

У тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (12мг/кг) проявив анксиолітичний ефект (табл.4). Значно збільшувався латентний період входу до темного відсіку та загальний час перебування в освітлених відсіках (p<0,01); знижувалася тривалість перебування у темних відсіках (p<0,01), на 73% зменшувалася кількість фекальних болюсів та уринацій, що свідчить про редукцію вегетативного супроводу емоцій. Аналогічний вплив у даному тесті чинив бензодіазепіновий транквілізатор діазепам.

Таблиця 4

Порівняльний вплив етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти та діазепаму на показники тривожності мишей за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту (за 5хв.)

Показники	Діазепам, 10мг/кг		Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, 12мг/кг	
	контроль (n=12)	дослід (n=13)	контроль (n=7)	дослід (n=12)
Латентний період входу до темного відсіку, с	5,8±2,5	97,5±10,1* (+1581%)	5,4±1,9	81,6±11,2* (+1411%)
Загальний час перебування у світлих відсіках, с	82,9±24,0	215±34,0* (+159%)	49,4±15,4	147±17,7* (+198,4%)
Час перебування у темних відсіках, с	216±23,0	86,9±33,8* (+60%)	251±15,4	153±18,3* (+39%)
Кількість переходів	10,2±2,7	2,3±0,4*	9,7±3,0	9,8±1,4#
Кількість фекальних болюсів та уринацій	1,4±0,4	0,3±0,1*	1,1±0,6	0,3±0,3

Примітка. Статистично значущі відмінності: \* - p<0,05 порівняно із відповідною групою контролю, # - p<0,01 порівняно із групою діазепаму.

На відміну від діазепаму, дія етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти не супроводжувалась міоре-

лаксацією та порушенням координації рухів у тесті стрижня, що обертається (табл. 5). Навпаки, ці показники дещо покращувались.

Таблиця 5

Порівняльний вплив етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (12мг/кг) та діазепаму (10мг/кг) на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів за тестом стрижня, що обертається

Час утримання на стрижні	Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, 12мг/кг		Діазепам, 10 мг/кг	
	Вихідний контроль (n=7)	Дослід (n=7)	Вихідний контроль (n=7)	Дослід (n=7)
До 30с	3/43 %	0#	1/14 %	5/71 %*
До 1хв	5/71 %	0*#	2/28 %	5/71 %
До 5хв	5/71 %	2/28 % #	3/43 %	7/100 %*
До 10хв	5/71 %	2/28 % #	4/57 %	7/100 %*

Примітка. У числівнику - кількість мишей, що впали зі стрижня, у знаменнику - відсоток. Статистично значущі відмінності: \* - p<0,01 порівняно із групою вихідного контролю, # - p<0,05 порівняно із групою діазепаму.

Таким чином, етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти чинить ноотропну (антиамнестичну) дію. Діапазон відомих мнемотропних доз даної сполуки становить 0,6-24мг/кг, вона позитивно впливає на всі три фази пам'яті. За ноотропною (антиамнестичною) активністю етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти у значно менших дозах достовірно перевищує класичний ноотропний препарат пірацетам.

Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти також чинить анксиолітичну дію на рівні еталонного транквілізатора діазепаму, але, на відміну від нього, не погіршує м'язовий тонус і координацію рухів. Отже, за сукупністю фармакологічних властивостей досліджувана сполука є анксиоселективним транквілоноотропом.

Отримані результати дозволяють вважати, що етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти може бути використано для створення спрямованого на корекцію когнітивних і тривожних порушень препарату з метою покращання ефективності лікування.

Джерела інформації:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. - 4th Ed. - Washington: DC, Amer. Psychiatric Association. - 1994.

2. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (SystEur) study // Arch. Intern. Med. - 2002. - 162 (18). - P. 204-652.

3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экс-

периментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т. 61, - № 4. - с. 3-9.

4. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия - 2000 - Т. 2, - № 6 - с. 22-27.

5. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. - М., 1996. - 288 с.

6. Луценко Р.В. Пошук біологічно активних речовин зі стресопротективною активністю в ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. / Луценко Р.В., Дев'яткина Т.О., Важнича О.М. (та ін.) // Вісник фармації. - 2007. - № 3 (51). - с. 67-69.

7. Шевцов І.І. Зв'язок «структура-дія-активність» в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / І.І. Шевцов, В.І. Березняков, Е.Л. Торяник (та ін.) // Медична хімія. - 2006. - Т. 8, № 1. - с. 67-71.

9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: ИИА «Ремедиум», 2000. - с. 398.

10. Патент UA 38064 на корисну модель МПК (2006) C07D 209/00 A61P 25/00 Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в якості засобів ноотропної дії / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О. - № u200807080; заявл. 21.05.2008; опубл. 25.12.2008; Бюл. № 24. - 4 с.

11. Штриголь С.Ю. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В., Болотов В.В., Шатілов О.В. // Вісник фармації. - 2008. - № 4 (56). - с. 75-77.