УКРАЇНА

(19) UA (11) 38064 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 209/00
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

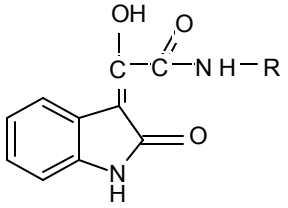
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під відповідальність власника патенту

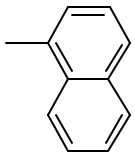
(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБІВ НООТРОПНОЇ ДІЇ

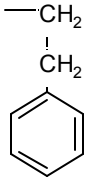
(21) u200807080
(22) 21.05.2008
(24) 25.12.2008
(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.
(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, UA, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, UA, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA, СТІХАРНИЙ ОЛЕГ ОЛЕГОВИЧ, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA
(57) Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули



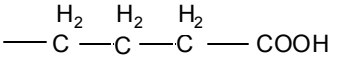
,

де R представляє радикал формули





або



, або

як ноотропних засобів.

Корисна модель 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 та 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 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 ротової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності.

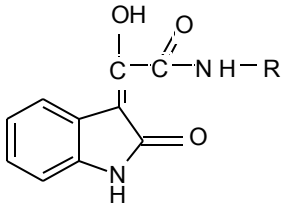
Відомі похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що характеризуються антигіпоксичною [5, 6], антиоксидантною та стреспротективною дією [7].

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу ноотропних засобів за рахунок застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за новим призначенням, а саме в якості ноотроп-

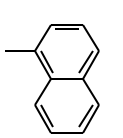
(19) UA (11) 38064 (13) U

них засобів для покращення якості лікування порушень пам'яті та одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

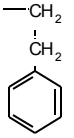
Поставлене завдання вирішується шляхом застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



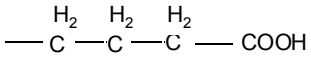
де R представляє радикал формули



або



або



в якості ноотропних засобів.

Зазначені похідні представляють собою N-нафтіламід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (I), N-(2-фенілетил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (II), N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоіл)-масляну кислоту (III), відповідно. Ноотропні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти не відомі з джерел літератури.

Авторами вперше було виявлено ноотропну дію похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на моделі порушення пам'яті у піддослідних тварин.

Ноотропна дія похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти може бути пов'язана як із впливом на нейромедіаторні та метаболічні процеси в головному мозку, так і з покращанням його кровопостачання.

Сполуки I, II, та III утворені взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і відповідних амінів в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі ДМФА.

Сполуку I одержують наступним чином: до розчину 1,16г (0,005моль) етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у 3мл диметилформаміду додають 0,72г α-нафтіламіну (0,005моль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин. Реакційну масу охолоджують, виливають у воду, а осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану. Вихід 1,52г (98%).

Сполуку II одержують наступним чином: до розчину 1,16г (0,005моль) етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у 3мл диметилформаміду додають 0,61г (0,005моль) β-фенілетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин. Реакційну масу охолоджують, виливають у воду, а осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану. Вихід 1,51г (98%).

Сполуку III одержують наступним чином: до 0,52г (0,005 моль) γ-аміномасляної кислоти в 3мл диметилформаміду додають 0,7мл (0,005моль) триетиламіну. Кип'ятять на електроплиті зі зворотним холодильником протягом 10-15хв. До реакційної суміші додають 1,16г (0,005моль) етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і продовжують кип'ятіння ще 20хв. Суміш переносять у воду, підкислену хлористоводневою кислотою до pH 3-4. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою до pH 7 і кристалізують із водного діоксану. Вихід 1,43г (98%).

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1.

Вивчення ноотропної дії похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (сполуки I, II, III) проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом за загальновживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах самцях масою 15-20г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5мг/кг [8].

Для визначення ноотропної активності використано режим профілактичного введення похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. Їх вводили внутрішньошлунково протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної суспензії в персиковій олії, стабілізованій Твіном-80, у дозі 12мг/кг. Подібні дози, за даними літератури, забезпечують антиоксидантну та антигіпоксичну дію [5-7]. Препарат порівняння пірацетам вводили внутрішньошлунково у дозі 200мг/кг протягом 3 діб. Контрольні миші отримували 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, 1,5мг/кг внутрішньоочеревинно, n = 7.
3. Сполука I + скополамін, n = 6.
4. Сполука II + скополамін, n = 6.
5. Сполука III + скополамін, n = 7.
6. Пірацетам (200мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n = 6.

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

Таблиця 1

Вплив похідних 2-оксоіндрлін-3-гліоксилової 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 24год	абсолютна	%
1	Інтактний контроль, n = 7	17,2±5,0	148±21,1***	5	71,4
2	Скополамін, 1,5мг/кг (контрольна патологія), n = 7	7,3±2,7	7,0±0,7	0	0
3	Сполука I, 12мг/кг + скополамін, n = 6	7,0±0,7	111±40,5*	2	33,3
4	Сполука II, 12мг/кг + скополамін, n = 6	9,3±5,4	114±30,5**	3	50,0
5	Сполука III, 12мг/кг + скополамін, n = 7	7,0±0,7	35,7±24,4*	1	14,3
6	Пірацетам, 200мг/кг + скополамін, n = 6	15,8±5,5	89,0±30,0*	1	16,7
Достовірні відмінності між групами		немає	$p_{1-2}<0,001$ $p_{3-2}<0,05$ $p_{4-2}<0,05$ $p_{5-2}<0,01$ $p_{6-2}<0,02$		$p_{1-2}<0,001$ $p_{3-2}<0,05$ $p_{5-2}<0,01$ $p_{4-1}<0,01$ $p_{5-1}<0,05$ $p_{6-1}<0,05$

Примітка. Достовірні відмінності між вихідним станом та через 24 години після формування УРПУ: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

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 міжгрупових 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 в таблиці 1.

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 7сек. 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 раза відносно вихідного стану та у 12,7 раза 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 15,8 раза відносно вихідного стану та показника групи контрольної патології. Доза сполуки I була майже в 17 разів нижче за дозу пірацетаму, тобто активність досліджуваної речовини значно вище. Сполука III проявляла значно слабші антиамнестичні властивості, за якими дещо поступалася пірацетаму: лише 1 тварина з 7 (14,3%) досягла критерію навченості, а латентний період входу до темної камери збільшувався у 5,1 раза відносно вихідного стану та показника групи контрольної патології. Сполука II чинила яскраво виражений ноотропний вплив: латентний період входу до темної камери збільшився у 12,3 рази порівняно з вихідним станом та у 16,3 раза відносно показника групи контрольної патології, а 50% мишей досягли критерію навченості. Цей показник був у 3 рази вище, ніж у тварин, що одержували пірацетам. За ноотропною активністю сполука II значно перебільшує пірацетам, оскільки вона проявляла більш виражений ефект у майже в 17 разів меншій дозі.

Таким чином, результати дослідів свідчать, що на моделі скополамінової амнезії похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти чинять виражений ноотропний ефект, а саме значно покращують пам'ять. Це дозволяє вважати, що застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в клінічних умовах у хворих з погіршенням пам'яті здатне покращити ефективність лікування.

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. - 368с.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2т. -Т.1. -14-е изд., перераб., испр. и доп. -М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. –С.111-113.

4. Компендіум 2007 - лікарські препарати //За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. -К.: МОРІОН, 2007. -Т.1. -С.Л-856-Л876.

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

6. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торянік 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.

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

8. 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.

Комп'ютерна верстка С.Литвиненко Підписне Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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