



С.В. Колісник

Синтез, властивості та біологічна активність N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти, ноотропна активність.

Здійснено синтез і вивчено фізико-хімічні властивості N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот. Фармакологічний скринінг виявив речовини з вираженою ноотропною активністю та низькою токсичністю.

Синтез, свойства и биологическая активность N-[2-(бензоиламино)(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетил]аминокислот

С.В. Колесник

Осуществлен синтез и изучены физико-химические свойства N-[2-(бензоиламино)(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетил]аминокислот. Фармакологический скрининг выявил вещества с выраженной ноотропной активностью и низкой токсичностью.

Ключевые слова: N-[2-(бензоиламино)(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетил]аминокислоты, ноотропная активность.

Synthesis, properties and biological activity of N-[2-(benzoylamino)(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetyl] aminoacids

S.V. Kolisnyk

Synthesis of N-[2-(benzoylamino)(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetyl] aminoacids has been carried out and physico-chemical properties of the acids obtained. Substances with expressed nootropic activity and low toxicity have been revealed by the method of pharmacological screening.

Key words: N-[2-(benzoylamino)(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetyl] aminoacids, nootropic activity.

Однією з найважливіших медичних і соціально-економічних проблем сьогодення є ураження головного мозку різного генезу [1]. Необхідність тривалої реабілітації та медикаментозного лікування актуалізує проблему. У зв'язку з тим, що номенклатура вітчизняних ноотропних препаратів значно менша, ніж номенклатура цієї групи лікарських засобів на закордонному ринку медикаментів і часто недостатня для задоволення потреб медичної практики, пошук нових ноотропних засобів є актуальним завданням.

Останнім часом дослідники здійснюють спроби модифікації різних сполук амінокислотами, що мають широкий спектр фармакологічної дії та надають іншим речовинам нешкідливу та легкозасвоювану форму, потенціюючи їх ефект. Крім того, амінокислоти беруть участь у процесах нервової, судинної та інших видів регуляції функцій організму.

У результаті досліджень, виконаних співробітниками кафедри аналітичної хімії НФаУ, вдалось отримати ефективні сполуки ноотропної дії, що у своїй структурі поєднують амінокислоти з залишком 2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти [2,3]. Тому дослідження з синтезу сполук, що містять амінокислотний фрагмент у складі молекул похідних 2-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти, як потенційних лікарських засобів становить незаперечний інтерес.

Мета роботи

Отримання малодосліджених N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]аміно-

кислот з направленою біологічною активністю, а також визначення найперспективніших з них для поглиблених фармакологічних випробовувань.

Матеріали і методи дослідження

При вивченні об'єктів дослідження з метою підтвердження будови та чистоти синтезованих речовин використовували фізико-хімічні методи, наведені у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1) [12].

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту Нітрогену проводили на автоматичному аналізаторі «CNH» модель EA 1108 «Carlo Erba».

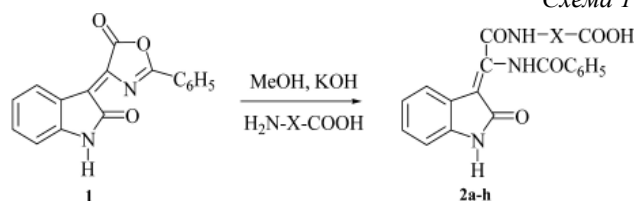
Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин записано на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 MHz). Розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.ч.).

Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил] гліцин (2a). До розчину 0,28 г (0,005 Моль) КОН в 10 см³ метанолу додають 0,38 г (0,005 Моль) гліцину. Отриману суміш переносять до розчину 1,45 г (0,005 Моль) 3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (**1**) в 10 см³ 1,4-діоксану. Реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 60 хвилин. Після охолодження її переносять у воду, підкислену хлоридною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують і кристалізують з 1,4-діоксану. Вихід 1,72 г (95%). T_{пл.} = 250–252°C. Сполуки (**2b-h**) отримано аналогічно.

Результати та їх обговорення

Спроба синтезувати N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти за традиційним способом [4] з використанням у якості вихідної сполуки 3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (**1**) призвела до того, що цільові продукти (**2a-h**) виділено з виходами 45–50%. Запропонували методику з використанням метанольного розчину калію гідроксиду і 1,4-діоксану, що дозволила підвищити виходи кислот (**2a-h**) до 86–95% зі збереженням достатнього ступеня їх чистоти (схема 1).



2a: X=CH₂; 2b: X=(CH₂)₂; 2c: X=CH(CH₃); 2d: X=CH(CH₂(C₆H₅)); 2e: (CH₂)₃; 2f: CH₂CH(C₆H₅)CH₂; 2g: (CH₂)₄; 2h: (CH₂)₅.

Синтезовані N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти (**2a-h**) після кристалізації з 1,4-діоксану є жовтими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення, розчинні при нагріванні в етанолі, диметилформаміді, диметилсульфоксиді.

Будову отриманих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії, а індивідуальність – методом хроматографії у тонких шарах сорбенту (табл. 1, 2).

У ЯМР ¹H спектрах кислот (**2a-h**) (табл. 2) сигнал амідного NH спостерігається в діапазоні δ 8,8–9,2 м.ч. і має вигляд триплету через розщеплення на протонах групи CH₂. Синглетні сигнали протонів NH-групи індолінового фрагмента та екзоциклічної аміногрупи знаходяться в області слабшого поля – при δ 11,0 м.ч. та δ 12,8 м.ч. відповідно.

Інтегральна інтенсивність мультиплетних сигналів ароматичних протонів, що знаходяться в діапазоні 6,81–8,04 м.ч. відповідає їх кількості у запропонованих

Таблиця 1

Характеристики N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот (**2a-h**)

Сполука	X	Брутто-формула	Знайдено N, % Розраховано N, %	T пл., °C	Вихід, %
2a	CH ₂	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₅	11,51 11,50	250-252	95
2b	(CH ₂) ₂	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₅	11,10 11,08	250-252	93
2c	CH(CH ₃)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₅	11,09 11,08	216-218	91
2d	CH(CH ₂ (C ₆ H ₅))	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₅	9,24 9,23	221-223	91
2e	(CH ₂) ₃	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₅	10,66 10,68	222-223	92
2f	CH ₂ CH(C ₆ H ₅)CH ₂	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₅	9,94 8,95	214-216	86
2g	(CH ₂) ₄	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅	10,33 10,31	220-222	89
2h	(CH ₂) ₅	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	9,99 9,97	218-220	86

Таблиця 2

ЯМР ¹H спектри N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот (**2a-h**)

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.ч.					
	NHCO (1H, c)	OH (1H, c)	NH-інд. (1H, c)	CONH (1H, τ)	Ar-H	Сигнали протонів інших груп
2a	12,89	12,25	11,05	9,18	8,00-6,89, м, 9H	3,91 (2H, д, CH ₂)
2b	12,81	12,25	11,01	8,91	8,02-6,81, м, 9H	3,51 (2H, м, CH ₂ CH ₂); 2,61 (2H, т, CH ₂ CH ₂)
2c	12,83	12,27	11,03	8,93	8,04-6,83, м, 9H	4,30 (1H, м, NHCH); 1,40 (3H, д, CH ₃)
2d	12,84	12,26	11,02	8,94	8,02-6,84, м, 14H	4,66 (1H, к, NHCH); 3,40 (2H, т, CHCH ₂)
2e	12,85	11,97	11,01	8,81	8,01-6,81, м, 9H	3,35 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,27 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1,78 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂)
2f	12,86	11,99	11,04	8,83	8,04-6,83, м, 14H	3,70 (1H, м, CH); 3,31 (2H, м, CH ₂ CH); 2,53 (2H, м, CHCH ₂)
2g	12,88	11,97	11,03	8,83	8,01-6,83, м, 9H	3,20 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃); 2,19 (2H, т, (CH ₂) ₄ CH ₂); 1,50 (4H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)
2h	12,87	11,97	11,05	8,85	8,03-6,85, м, 9H	3,30 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₄); 2,14 (2H, т, (CH ₂) ₅ CH ₂); 1,51 (4H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1,31 (2H, м, (CH ₂) ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂)

структурах. Характерним сигналом у спектрах кислот є уширений сигнал при δ 12 м.ч., класифікований у карбоксильну групу. Протони вуглеводневих ланцюгів амінокислотних залишків молекул проявляються в характерній для них області сильного поля δ 1,31–4,66 м.ч..

Вивчення ноотропної дії N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот проводили шляхом порівняння з пірацетамом за загальноживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах-самцях масою 15–20 г на моделі антероградної амнезії, викликаній скополаміном (1,5 мг/кг внутрішньоочередивно).

Результати дослідів свідчать, що N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти мають виражений ноотропний ефект, зокрема значно покращують пам'ять. За антиамнестичною ак-

тивністю вони перевершили пірацетам, про що свідчив також вираженіший ефект у 17 разів меншій дозі, але поступались дослідженим раніше похідним 2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти [5–10]. При цьому всі досліджені сполуки були менш токсичними, ніж препарат порівняння [11]. Все це свідчить про перспективність подальшого пошуку біологічно активних речовин у зазначеному ряду сполук.

Висновки

1. Здійснено синтез і фізико-хімічні дослідження N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот.

2. Серед синтезованих речовин знайдено сполуки, що у поєднанні з низькою токсичністю за рівнем ноотропної дії перевершують пірацетам.

Список літератури

1. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment / J.V. Bowler // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 386–388.
2. Колісник С.В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]- ω -амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов, О.В. Ляшенко // *Журн. орган. та фармац. хімії*. – 2009. – Т. 7, вип. 4 (28). – С. 55–59.
3. Колісник С.В. Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов // *Вісник фармації*. – 2010. – №3 (63). – С. 30–34.
4. Гринштейн Дж. Химия аминокислот и пептидов / Дж. Гринштейн, М. Винниц – М.: Мир, 1965. – 821 с.
5. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2008. – №4 (56). – С. 75–77.
6. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну / О.В. Шатілов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колісник [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісн. Укр. мед. стоматол. акад.* – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 139–142.
7. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на рівень моноамінів у головному мозку мишей / О.В. Шатілов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колісник [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2010. – Т. 14, №4 (56). – С. 133–137.
8. Пат. 90357 Україна, МПК (2006) C07D209/00, A61P25/00. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в якості засобів ноотропної дії / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О.; заявник та власник Національний фармацевтичний університет – № а 200807081; заявл. 21.05.08; опубл. 26.04.10, Бюл. №8.
9. Пат. 91166 Україна, МПК A61K31/404 (2006.01), A61K31/405 (2006.01), C07D209/34 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P25/22 (2006.01). Застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти як ноотропного та анксиолітичного засобу / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; заявник та власник Національний фармацевтичний університет – № а 200908644; заявл. 17.08.09; опубл. 25.06.10, Бюл. №12.
10. Пат. 95533 Україна, МПК C07D209/34 (2006.01), A61K31/404 (2006.01), A61P25/00 (2006.01). Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; заявник та власник Національний фармацевтичний університет – № а 200913537; заявл. 25.12.09; опубл. 10.08.11, Бюл. №15.
11. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // *Токсикол. новых пром. хим. веществ*. – 1973. – №13. – С. 47–51.
12. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ООО «РИРЕГ», 2001. – 556 с

Відомості про автора:

Колісник С.В., д. фарм. н., професор каф. аналітичної хімії НФаУ.

Надійшла в редакцію 13.02.2013 р.