

УДК 54.03/04:54.057:543.854.1

# СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]- $\omega$ -АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.В.Ляшенко

Національний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua

*Ключові слова:* N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислоти;  
естери та амідн N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислот; ноотропна дія

**Конденсацією етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти з алифатичними  $\omega$ -амінокислотами здійснено синтез N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислот, які перетворені на відповідні естери та амідн.**

## SYNTHESIS, PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-[(2-OXOINDOLINILIDEN-3)-2-OXYACETYL]- $\omega$ -AMINOACIDS AND ITS DERIVATIVES

S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, O.V.Lyashenko

*The synthesis of N-[(2-oxoindoliniliden-3)-2-oxoyacetyl]- $\omega$ -aminoacids, which were changed into respective esters and amides, has been carried out by condensation of ethyl ester of (2-oxoindoliniliden-3)-2-oxoyacetic acid with aliphatic  $\omega$ -aminoacids.*

## СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-[(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-2-ОКСИАЦЕТИЛ]- $\omega$ -АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

С.В.Колесник, В.В.Болотов, О.В.Ляшенко

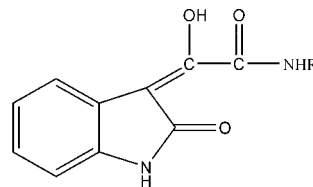
*Конденсацией этилового эфира (2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиуксусной кислоты с алифатическими  $\omega$ -аминокислотами осуществлен синтез N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]- $\omega$ -аминокислот, которые превращены в соответствующие эфиры и амиды.*

Ноотропні препарати (лікарські засоби, які чинять прямий активуючий вплив на процес навчання, покращують пам'ять і розумову діяльність, підвищують стійкість мозку до агресивних впливів) згідно зі статистикою ВООЗ приймає третина дорослого населення Європи та Японії. У зв'язку з цим їх можна віднести до групи життєво важливих препаратів [1]. Ця група препаратів отримала самостійний статус після введення в медичну практику пірацетаму — циклічного аналога основного гальмівного медіатора нервової системи ГАМК, у якого в 1972 р. була виявлена здатність покращувати когнітивні функції та пам'ять [2]. Лишаючись одним з найбільш широко вживаних ноотропних засобів і еталонним препаратом цієї групи, пірацетам має ряд побічних ефектів (збудження ЦНС, порушення сну, диспептичні явища, алергічні реакції та ін.) [3], що стимулює пошук і впровадження в практику нових ноотропних засобів.

Останнім часом інтенсивно розвивається пептидний напрямок у створенні лікарських засобів [4] і, зокрема, у пошуку потенційних ноотропів, тому що важливу роль у регуляції когнітивних функцій відіграють нейропептиди і препарати цієї групи виявились більш ефективними у порівнянні з препаратами іншої хімічної структури [5-7]. У НДІ фармакології РАМН на основі дипептиду, який містить пролін і гліцин, створений вельми актив-

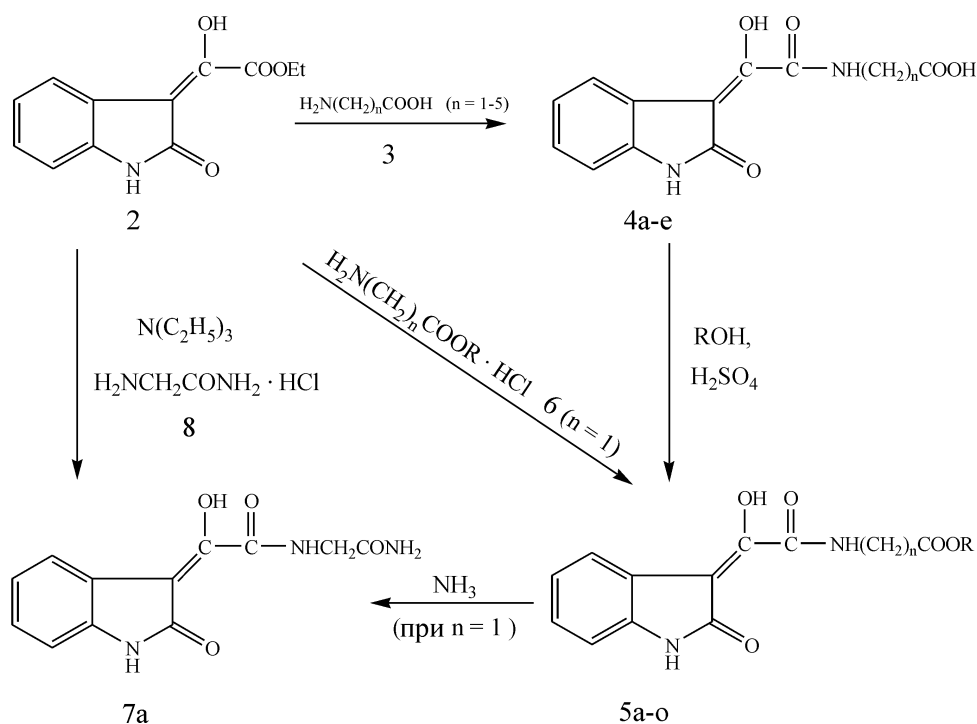
ний ноотроп — ноопепт (етиловий естер N-феніл-ацетил-L-пролінгліцину), який володіє суттєвими перевагами перед вживаними ноотропами [6-11].

У пошуку сполук з ноотропною активністю нашу увагу привернули не вивчені у хімічному і фармакологічному відношенні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислоти 4 та їх похідні — естери 5а-о та амідн 7а (схема). Інтерес до цих сполук, з одного боку, викликаний тим, що в ряду N-заміщених амідів (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти знайдені сполуки з антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями [12, 13], а також такі, що мають акто- і стреспротективні ефекти [14, 15]. У деяких з них 1 знайдена ноотропна активність, яка перевищує активність пірацетаму [16, 17], та інтегральний захисний ефект на моделі церебральної ішемії у вигляді значного підвищення виживання і зменшення неврологічного дефіциту.



1

де: R = 1-нафтил, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.



Схема

З іншого боку, сполуки 4 містять у своїй структурі фрагмент молекули пантогаму ( $\gamma$ -аміномасляна кислота, ацильована похідним 2-оксіоцтової кислоти), якому притаманні елементи ноотропної активності [18]. Крім того, з патентної літератури відомі похідні 3-ацил-2-оксоіндолінів, які рекомендують для лікування хвороби Альцгеймера [19]. І нарешті, в структурі 4 присутній фрагмент одного з наймогутніших ендогенних антиоксидантів — мелатоніну [20].

Вихідним продуктом для синтезу N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислот 4a-e та їх похідних обрано етиловий естер (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти 2 [21].

Синтез сполук 4a-e проводили шляхом взаємодії еквімолярної кількості вихідного естеру 2 з відповідними амінокислотами 3 ( $n=1-5$ ) в середовищі ДМФА у присутності триетиламіну (схема).

Таблиця 1

Властивості N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислот 4a-e

Сполука	n	Брутто формула	$\frac{\text{Знайдено N, \%}}{\text{Розраховано N, \%}}$	Т.пл., °C	Вихід, %
4a	1	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$	$\frac{10,55}{10,68}$	268-270	95
4b	2	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	$\frac{10,23}{10,14}$	252-254	90
4c	3	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	$\frac{9,79}{9,65}$	246-247	86
4d	4	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$	$\frac{9,15}{9,21}$	224-226	82
4e	5	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	$\frac{8,65}{8,80}$	223-225	77

Отримані кислоти 4a-e представляють собою кристалічні речовини жовтого кольору з високими температурами плавлення (табл. 1). Вони нерозчинні у воді, проте розчиняються в органічних розчинниках — етанолі, діоксані, ДМФА, хлороформі.

Будову синтезованих речовин було доведено з використанням елементного аналізу (табл. 1) та спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 3).

Естерифікацією N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислот 4a-e отримані їх відповідні метилові, етилові та пропілові естери 5a-o (табл. 2). Естери 5a-o можуть також бути отримані зустрічним синтезом при взаємодії вихідного естеру 2 з гідрохлоридами естерів амінокислот 6 у присутності еквімолярних кількостей триетиламіну, що показано на прикладі синтезу естеру 5f. Сполуки 5a-o представляють собою кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, етанолі та нерозчинні у воді. Їх температури плавлення нижчі, ніж у відповідних кислот 4a-e (табл. 2).

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  кислот 4a-e спостерігається ABCD-система протонів у вигляді сигналів в області 6,84-8,11 м.ч. При цьому протон у положенні 4 спостерігається у вигляді дублету в області 8,08-8,11 м.ч., а сигнали протонів у положеннях 5,6,7 розташовані поряд в області 6,84-7,31 м.ч. Сигнали в області 11,83-11,87 м.ч. та 9,68-9,82 м.ч. відносяться до NH-протонів індолінового та карбамідного фрагментів, відповідно. Сигнал в області 16,31-16,84 м.ч. належить протону енольного гідроксилу.

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот 5a-o харак-

Таблиця 2

Властивості естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислот 5a-o

Сполука	n	R	Брутто формула	$\frac{\text{Знайдено N, \%}}{\text{Розраховано N, \%}}$	Т.пл., °C	Вихід, %
5a	1	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{10,27}{10,14}$	236-238	80
5b	2	CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{9,54}{9,65}$	208-210	82
5c	3	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{9,39}{9,21}$	188-190	92
5d	4	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,98}{8,80}$	180-182	87
5e	5	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,29}{8,43}$	190-192	94
5f	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{9,80}{9,65}$	210-212	81
5g	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{9,37}{9,21}$	179-181	87
5h	3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,69}{8,80}$	199-201	98
5i	4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,59}{8,43}$	176-178	87
5j	5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,26}{8,09}$	160-162	85
5k	1	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{9,38}{9,21}$	182-184	53
5l	2	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,62}{8,80}$	170-172	61
5m	3	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,24}{8,43}$	172-174	70
5n	4	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{8,27}{8,09}$	162-164	64
5o	5	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	$\frac{7,96}{7,77}$	160-162	64

терними є сигнали  $\alpha$ -протонів алкоксигруп в області 3,5-4,5 м.ч., а також відсутність сигналу протону карбоксильної групи. В області сильного поля спостерігаються сигнали протонів, які відповідають алкільним замісникам (табл. 3).

Нами встановлено, що етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти 5f піддається амонілізу з утворенням аміду 7a. Інші естери (n=2-5) в цих умовах в реакцію амонілізу не вступають. Амід 7a також було отримано зустрічним синтезом при взаємодії естеру 2 з гідрохлоридом амід амінооцтової кислоти 8 у присутності еквімолекулярної кількості триетиламіну.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих речовин (табл. 3) записані на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 MHz). Розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — TMS.

**N-[(2-Оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтова кислота (4a).** До 3,51 г (0,015 Моль) естеру

2 додають 1,13 г (0,015 Моль) амінооцтової кислоти, 10 см<sup>3</sup> ДМФА та 2,1 см<sup>3</sup> (0,015 Моль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'яють протягом 60 хв, охолоджують, виливають у воду, підкислену кислотою хлоридною до рН 3-4. Через 12 год жовтий осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і перекристалізують з етанолу. Вихід — 4,15 г (95%). Т.пл. — 268-270°C. Знайдено, %: С 54,76; Н 4,05; N 10,55. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 54,97; Н 3,84; N 10,68. Аналогічно з відповідних  $\omega$ -амінокислот отримують кислоти 4b-e.

#### Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (5f).

*Метод А.* До 0,52 г (0,002 Моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (4a) додають 10 см<sup>3</sup> абсолютного етанолу та 0,2 см<sup>3</sup> кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'яють протягом 90 хв, охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують з етанолу. Вихід — 0,47 г (81%). Т.пл. — 210-212°C. Знайдено, %: С 57,85; Н 4,67; N 9,80.

Таблиця 3

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, $\delta$ , м.ч.						
	ОН-енол (1H, с)	ОН-кислота (1H, с)	NH-оксіндол (1H, с)	NH-амід (1H, с)	Ароматичне кільце		Інші протони
					4-Н (1H, д)	5, 6, 7-Н (3H, м)	
4a	16,31	12,95	11,92	9,82	8,11	7,31-6,87	3,98 (2H, д, $\text{CH}_2$ )
4b	16,65	12,35	11,87	9,68	8,09	7,09-6,84	3,50 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,48 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
4c	16,75	12,11	11,87	9,78	8,11	7,12-6,85	3,38 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,23 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,77 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
4d	16,81	12,06	11,83	9,76	8,08	7,16-6,89	3,21 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,18 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,50 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
4e	16,84	12,01	11,85	9,73	8,11	7,15-6,95	3,31 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,19 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,51 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,27 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
5a	16,10	-	11,91	10,01	8,10	7,19-6,90	4,10 (2H, д, $\text{NHCH}_2$ ), 3,64 (3H, с, $\text{OCH}_3$ )
5b	16,60	-	11,89	9,70	8,09	7,15-6,90	3,58 (3H, д, $\text{OCH}_3$ ), 3,41 (2H, с, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,64 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
5c	16,70	-	11,81	9,80	8,10	7,16-6,90	3,51 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ), 3,28 (2H, т, $\text{NHCH}_2$ ), 2,31 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,80 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
5d	16,79	-	11,84	9,80	8,09	7,20-6,90	3,55 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ), 3,22 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,30 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,51 (4H, д, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
5e	16,81	-	11,82	9,75	8,09	7,20-6,90	3,51 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ), 3,21 (2H, т, $\text{NHCH}_2$ ), 2,26 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,50 (4H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,22 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )
5f	16,18	-	11,98	9,91	8,01	7,18-6,95	4,10 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_3+\text{NHCH}_2$ ), 1,18 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
5g	16,58	-	11,86	9,73	8,09	7,18-6,90	4,00 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,50 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,63 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,11 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
5h	16,70	-	11,83	9,80	8,09	7,20-6,90	4,01 (2H, к, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,29 (2H, д, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,30 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,79 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,13 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
5i	16,79	-	11,83	9,80	8,10	7,20-6,90	4,01 (2H, к, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,26 (2H, д, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,30 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,52 (4H, д, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,13 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
5j	16,85	-	11,87	9,75	8,10	7,10-6,90	4,02 (2H, к, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,30 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,25 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,53 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,27 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,13 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
5k	16,01	-	11,92	10,01	8,09	7,21-6,95	4,50 (4H, м, $\text{NHCH}_2+\text{OCH}_2$ ), 1,58 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,83 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
5l	16,56	-	11,87	9,72	8,09	7,19-6,92	3,95 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,51 (2H, к, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,62 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,54 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,82 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
5m	16,70	-	11,81	9,79	8,09	7,20-6,90	3,92 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,28 (2H, д, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,30 (2H, т, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,80 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,50 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,81 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
5n	16,80	-	11,86	9,80	8,10	7,20-6,90	3,90 (2H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,26 (2H, д, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,28 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,50 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2+\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,82 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
5o	16,80	-	11,82	9,78	8,10	7,20-6,90	3,90 (2H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,24 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,26 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,50 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2+\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,26 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 0,80 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вирахувано, %: С 57,93; Н 4,86; N 9,65. Аналогічно з відповідних кислот 4b-e і спиртів отримують естери 5a-e, g-o.

*Метод Б.* До 0,46 г (0,002 Моль) естеру 2 додають 0,27 г (0,002 Моль) гідрохлориду етилового естеру амінооцтової кислоти (6), 5  $\text{cm}^3$  ДМФА та 0,34  $\text{cm}^3$  (0,002 Моль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'яють протягом 60 хв, охолоджують, виливають у воду, підкислену кислотою хлоридною, розведеною до рН 3-4. Осад, що утворився, від-

фільтрують, промивають водою і перекристалізовують з етанолу. Вихід — 0,45 г (78%).

**Амід N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (7a).**

*Метод А.* До розчину 1,45 г (0,005 Моль) етилового естеру N-[(2-оксоіндоліліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (5f) в 10  $\text{cm}^3$  пропанолу додають 1  $\text{cm}^3$  25% розчину аміаку. Суміш перемішують, пробірку закривають пробкою і витримують у холодильнику (5°C) протягом 4 діб.

Реакційну масу виливають в 50 см<sup>3</sup> води, підкисленою розчином хлоридної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з діоксану. Вихід — 1,19 г (91%). Т.пл. — 250-252°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., (J, Гц): 16.45 (1H, с, ОН-енол), 11.87 (1H, с, NH-індол), 9.61 (1H, с, NH-CH<sub>2</sub>), 8.10 (1H, с, CONH<sub>2</sub>), 7.57 (1H, с, CONH<sub>2</sub>), 7.01-7.25 (4H, м, 4,5,6,7-Н). Знайдено, %: С 55,27; Н 4,35; N 16,21. С<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вирахувано, %: С 55,17; Н 4,24; N 16,09.

*Метод Б.* До розчину 1,17 г (0,005 Моль) етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти 2 в 5 см<sup>3</sup> диметилформаміду додають 0,55 г (0,005 Моль) гліцинамиду гідрохлориду (8) і 0,7 см<sup>3</sup> триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять протягом 60 хв, охолоджують і виливають у 50 см<sup>3</sup> води, підкисленою хлоридною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з діоксану. Вихід — 1,14 г (87%).

Проба змішування речовин, отриманих за методами А і Б, не дає депресії температури плавлення.

#### Висновки

1. Конденсацією етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти з аліфатичними ω-амінокислотами здійснено синтез N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-ω-амінокислот.

2. Естерифікація N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-ω-амінокислот спиртами призводить до утворення відповідних естерів, структура яких підтверджена зустрічним синтезом та спектрами ЯМР <sup>1</sup>H.

3. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти піддається амонілізу з утворенням амідів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, структура якого підтверджена зустрічним синтезом та спектрами ЯМР <sup>1</sup>H.

#### Література

1. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. // *Фарматека*. — 2005. — №13. — С. 19-25.
2. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. и др. // *Вестник рос. военно-мед. акад.* — 2001. — №1 (5). — С. 24-29.
3. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И. и др. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2000. — Т. 2, №6. — С. 22-27.
4. Горпинченко Н.В. *Исследования в области фармацевтического анализа нового ноотропного препарата пептидной структуры: Дис. ... канд. мед. наук.* — М., 2001. — 157 с.
5. Кресюн В.И., Рожковский Я.В. // *Бюл. эксперимент. биол. и медицины*. — 1990. — Т. 110, №7. — С. 58-60.
6. Нурмухаметов Р. // *Русс. мед. журн.* — 1999. — Т. 7, №9. — С. 7-10.
7. Коротков С.А. *Экспериментальное изучение фармакокинетики и биотрансформации нового дипептидного ноотропа ноопепта: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.* — М., 2003. — 26 с.
8. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А. и др. // *Эксперимент. и клин. фармакол.* — 2002. — Т. 65, №5. — С. 66-72.
9. Коваленко Л.П., Мирамедова М.Г., Алексеева С.В. и др. // *Эксперимент. и клин. фармакол.* — 2002. — Т. 65, №2. — С. 53-55.
10. Мирзоев Т.Х. *Фармакодинамическая характеристика препарата ноопепт (ГВС-111): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — М., 2001. — 22 с.
11. Арсеньева К.Е. // *Русс. мед. журн.* — 2007. — Т. 15, №4. — С. 225-230.
12. Торянік Е.Л., Березнякова М.Є., Шевцов І.І. та ін. // *Проблеми екол. та медицини*. — 2005. — Т. 9, №3-4. — С. 14-15.
13. Пат. 87019 (2009) Україна // *Бюл.* — 2009. — №11.
14. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Колісник С.В. та ін. // *Укр. журн. клін. та лаборат. медицини*. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 89-92.
15. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. // *Вісник фармації*. — 2007. — №3 (51). — С. 67-69.
16. Пат. 38064 (2008) Україна // *Бюл.* — 2008. — №24.
17. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // *Вісник фармації*. — 2008. — №4 (56). — С. 75-77.
18. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х т. Т. 1. — 14-е изд, перераб., испр. и доп.* — М.: Новая волна, 2002. — С. 116-117.
19. Loose L.D., Lombardino J.G., Weiner E.S. // *NZ Patent 286331*. — 2000.
20. Левин Я.И. // *Русс. мед. журн.* — 2007. — Т. 15, №24. — С. 1851-1859.
21. Пат. № 55085 (2002) Україна // *Бюл.* — 2002. — №3.

Надійшла до редакції 08.12.2008 р.