РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 440 981** (13) **C1**

(51) МПК
C07D 207/27 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010147346/04, 12.11.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2010

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **12.11.2010**

(45) Опубликовано: **27.01.2012** Бюл. № **3**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SU 1265192 A1, 23.10.1986. SU 1746665 A1, 10.10.1995. GB 2008096 A, 31.05.1979.**

Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, Наб. реки Мойки, 48, Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, информационно-аналитический отдел, ведущему инженеру О.В. Веселовой

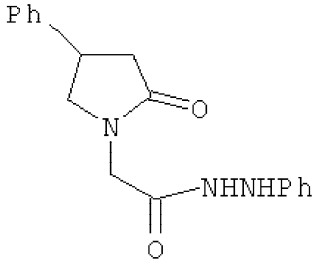
(72) Автор(ы):
Берестовицкая Валентина Михайловна (RU),
Васильева Ольга Сергеевна (RU),
Остроглядов Евгений Сергеевич (RU),
Петров Владимир Иванович (RU),
Тюренков Иван Николаевич (RU),
Багметова Виктория Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена" (РГПУ им. А.И. Герцена) (RU),
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (ВолГМУ) (RU)

(54) ФЕНИЛГИДРАЗИД (4-ФЕНИЛ-2-ПИРРОЛИДОН-1-ИЛ)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ НООТРОПНОЙ, АНТИДЕПРЕССИВНОЙ И АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине и касается производных 2-пирролидона, проявляющих ноотропную, анксиолитическую и антидепрессивную активность. Изобретение относится к производному фенилгидразиду (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты. Технический результат - высокоэффективное и малотоксичное соединение, обладающее высокой ноотропной, антидепрессивной и анксиолитической активностью. 7 табл.



RU 2440981 C1

RU 2440981 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 440 981** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
C07D 207/27 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010147346/04, 12.11.2010**

(24) Effective date for property rights:
12.11.2010

Priority:
(22) Date of filing: **12.11.2010**

(45) Date of publication: **27.01.2012 Bull. 3**

Mail address:
191186, Sankt-Peterburg, Nab. reki Mojki, 48, Rossijskij gosudarstvennyj pedagogicheskij universitet im. A.I. Gertsena, informatsionno-analiticheskij otdel, vedushchemu inzheneru O.V. Veselovoj

(72) Inventor(s):
Berestovitskaja Valentina Mikhajlovna (RU),
Vasil'eva Ol'ga Sergeevna (RU),
Ostrogljadov Evgenij Sergeevich (RU),
Petrov Vladimir Ivanovich (RU),
Tjurenkov Ivan Nikolaevich (RU),
Bagmetova Viktorija Vladimirovna (RU)

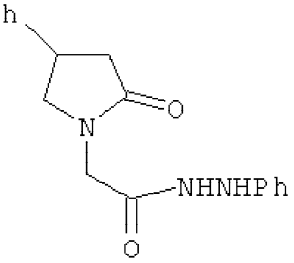
(73) Proprietor(s):
Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija "Rossijskij gosudarstvennyj pedagogicheskij universitet im. A.I. Gertsena" (RGPU im. A.I. Gertsena) (RU),
Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija "Volgogradskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet Federal'nogo agentstva po zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiju" (VolGMU) (RU)

(54) PHENYLHYDRAZIDE (4-PHENYL-2-PYRROLIDON-1-YL)-ACETIC ACID, HAVING NOOTROPIC, ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical industry and medicine and particularly to 2-pyrrolidone derivatives, having nootropic, anxiolytic and antidepressant activity. The invention relates to a derivative of phenylhydrazide (4-phenyl-2-pyrrolidon-1-yl)-acetic acid Ph



.

EFFECT: obtaining highly effective and low-toxic compound, having high nootropic, antidepressant and anxiolytic activity.

7 tbl

RU 2440981 C1

RU 2440981 C1

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине и касается производных 2-пирролидона, проявляющих ноотропную, анксиолитическую и антидепрессивную активность.

Наиболее известные производные 2-пирролидона - это 2-оксо-1-пирролидинацетамид, известный под названием пирацетам, и М-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, известный как фенотропил или карфедон.

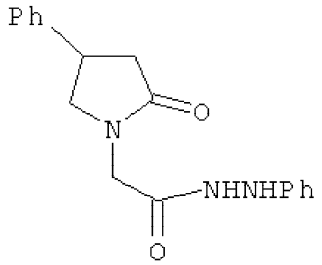
Пирацетам имеет ряд существенных недостатков, в частности, противопоказан лицам с выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга, лицам, склонным к невротическим реакциям. Кроме того, он не обладает анксиолитической и антидепрессивной активностью. N-Карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон (фенотропил) обладает широким спектром активности: гипотензивной (SU №797219), антигипоксическаой активностью (Ю.Г.Бобков и др. Фармакологическая характеристика нового фенильного аналога пирацетама - 4-фенилпирацетама. // Бюл. Экспер. Биологии и медицины. 1983. ХСУ. С.50-53), ноотропной (RU №2050851), антиишемической (Евраз. патент №002380), антидепрессивной (RU №2232578), нейротропной-нейромодуляторной (RU №2329804).

Фенотропил рекомендован в качестве ноотропного, нейромодулирующего, анксиолитического, антиастенического и противосудорожного лекарственного средства. Однако этот лекарственный препарат имеет ряд ограничений к применению, в частности, из-за его способности вызывать психомоторное возбуждение, ажитацию, нарушение сна (Фенотропил - инструкция по применению, http: www.phenotropil.ru/about/instr/). Современные социально-экономические условия отличаются обилием стрессовых ситуаций и характеризуются высокой распространенностью психоневрологических заболеваний, при этом неуклонно растет доля пограничных психических расстройств, сопровождающихся когнитивным дефицитом, тревожно-депрессивной симптоматикой, астено-невротическими проявлениями и снижением физической и умственной работоспособности. Данные тенденции диктуют необходимость поиска и разработки новых высокоэффективных и малотоксичных нейропсихотропных лекарственных средств с широким спектром активности, позволяющим осуществлять фармакологическую коррекцию совокупности симптомов психоневрологических заболеваний без полипрагмазии, безопасных при длительном применении, в том числе работающими лицами.

Известно, что одним из наиболее продуктивных путей поиска психотропных веществ является модификация структуры уже имеющихся препаратов, позволяющая повысить специфичность действия, снизить токсичность, увеличить эффективность и биодоступность.

Задача изобретения - получить высокоэффективное и малотоксичное производное 2-пирролидона, обладающее ноотропной, антидепрессивной и анксиолитической активностью.

Поставленная задача реализуется новым производным 2-пирролидона-фенилгидразидом (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты следующей структурной формулы:



Полученное новое соединение обладает ноотропной, антидепрессивной и анксиолитической активностью.

Лекарственное средство содержит эффективную дозу фенилгидразида (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты, фармакологически приемлемые носители и целевые добавки.

Технический результат предлагаемого изобретения заключается в том, что новое лекарственное средство безопасно и проявляет комплексное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС).

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Получение фенилгидразида (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты (ФГК)

В двугорлую колбу, снабженную мешалкой, помещают 5 г (0.02 моль) этилового эфира (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты и 6 мл (0.06 моль) свежеперегнанного фенилгидразина. Смесь выдерживают при перемешивании в течение 12 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат на воздухе. Выделяют 3.1 г (50%) фенилгидразида (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты. Т. пл. 163-165°С (изопропиловый спирт).

Найдено, %: С 69.97; Н 6.19; N 13.60. $C_{18}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.15; N 13.59. Масс-спектр: m/z 310, M^+310.

Спектр ЯМР ^{1}Н, ДМСО, 8, м.д.: 6.75-6.90, 7.10-7.35 (фенил), 2.40-2.68 (C^3H_2), 3.57 (C^4H), 3.43, 3.75 (C^5H_2), 4.00-4.20 (NCH_2), 7.80, 9.80 (NHNH). ИК-спектр, KBr, ν, $см^{-1}$: 1685 (C=O), 3275, 3335 (NH).

Далее приводятся примеры, иллюстрирующие эффективность фенилгидразида (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты (ФГК), который обладает ноотропной, антидепрессивной и анксиолитической активностью.

Для изучения упомянутой эффективности ФГК применены методы выявления поведенческой активности животных, представляющие собой набор психофармакологических экспериментальных стандартных тестов:

- «открытое поле» (ОП) (Хаунина Р.А., Лапин И.П. 1976 г., Воронина Т.А. 1982; Гельман В.Я., Кременевская С.И., 1990);
- «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (Pellow S. et al., 1985);
- «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) (Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П, 1991; Воронина Т.А., Островская Р.У., 2005),
- «экстраполяционное избавление» (ТЭИ) (Бондаренко Н.А. и др., 2003),
- «методика конфликтной ситуации» (вариант Vogel) (Воронина Т.А., Середенин С.Б., 2000);
- «подвешивание мышей за хвост» (ПМХ) (Steru L. et al., 1985);
- «методика принудительного плавания по Порсолт» (Porsolt R.D. et al., 1977).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических методов оценки результатов исследования, которые позволяют оценить степень фармакологической эффективности.

Психотропные эффекты ФГК изучались в дозе 1/10 от его молекулярной массы - 31 мг/кг. Препараты сравнения вводились животным в клинически эффективных дозах: фенотропил 25 мг/кг, диазепам (Simplex pharma Pvt. Ltd.) 1 мг/кг и мелипрамин (Egis Pharmaceuticals, Венгрия) 15 мг/кг. Изучаемый ФГК, препараты сравнения и 2%-ная крахмальная слизь контрольным группам животных вводились внутрижелудочно за 45 минут до проведения экспериментов, а в тестах УРПИ и ТЭИ - перед выработкой рефлексов избегания.

В работе были использованы белые беспородные крысы линии Вистар обоего пола массой 180-220 г и белые беспородные мыши самцы массой 20-25 г, содержавшиеся в условиях лабораторного вивария, в течение не менее двух недель до начала эксперимента, на стандартном пищевом рационе, при свободном доступе к воде, при естественном световом режиме. Эксперименты проводились в одно и то же время суток. Приводимые в таблицах значения показателей представляют собой среднестатистическую оценку результатов измерения параметров с учетом принятых уровней достоверности ($p<0,05$; $p<0,01$).

Острая токсичность (LD_{50} мг/кг) фенилгидразида (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты, оцениваемая по выживаемости белых мышей через 24 ч после внутрибрюшного введения средства, составляет более 2000 мг/кг, что позволяет классифицировать исследуемое вещество как малоопасное. Для сравнения, острая токсичность фенотропила (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) составляет 800 мг/кг.

Изучение ноотропного действия

Методики выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и экстраполяционного избавления (ТЭИ) у животных позволяют быстро оценить влияние вещества на их обучаемость, формирование и воспроизведение памятного следа в норме и в условиях его нарушения.

Тест «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) (Таблица 1)

Обучение животных проводилось в установке, состоящей из двух смежных отсеков, один из которых размером 60×40×40 см, открыт сверху и ярко освещен (90 лк). Другая камера с электрифицированным полом меньшего размера (15×15×15 см), затемненная, закрытая со всех сторон и имеет отверстие (8×8 см) для сообщения с большим отсеком. Эксперимент выполнялся в два этапа: выработка у животных условного рефлекса пассивного избегания и воспроизведение памятного следа в динамике через 24 часа, 7 и 14 суток.

Во время обучения тестируемое животное помещали на середину площадки освещенного отсека, хвостом к отверстию в темный отсек. В течение трех минут за животным велось визуальное наблюдение. После каждого захода в темный отсек животному наносили электроболевое раздражение (40 В, 3 импульса по 1 сек, с интервалом 0,5 сек), животных, не заходящих в темную камеру за это время, из опыта исключали. На этапе обучения животных регистрировали следующие показатели: время от момента помещения животного в середину площадки до первого захода в темный отсек (латентный период первого захода) и количество заходов в него.

Эксперимент воспроизведения памятного следа выполнялся следующим образом: обученное животное помещали на середину площадки освещенного отсека, хвостом к отверстию в темный отсек и в течение трех минут вели визуальное наблюдение за животным. После каждого захода в темный отсек животному не наносили электроболевую стимуляцию. На этом этапе регистрировали следующие показатели: латентный период первого захода, количество заходов в него и общее время

нахождения животного в темном отсеке. В эксперименте сравнивали латентный период первого захода животных в темный отсек и количество заходов в него в тесте воспроизведения памятного следа с аналогичными показателями при обучении. Увеличение латентного периода и уменьшение числа заходов указывают на обученность животного и сохранность в памяти информации об аверсивности темного отсека. (Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П., 1991.) Общее время нахождения в темном отсеке, регистрируемое при воспроизведениях навыка, также отражает сохранность памятного следа у животного - чем меньше времени животное проводит в темном отсеке, тем лучше оно помнит о нанесенном ему здесь электроболевом раздражении. (Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П., 1991.)

При однократном введении ФГК перед обучением в группе испытуемых животных на всех этапах воспроизведения навыка избегания (статистически значимо через 7 и 14 суток после обучения) наблюдалось увеличение латентного периода захода животных в темный отсек, уменьшение количества заходов в него и времени пребывания в нем по отношению к контролю (таблица 1). Такое положительное влияние ФГК на обучаемость и память животных, замедление угасания памятного следа в динамике свидетельствует о наличии ноотропного действия у заявляемого вещества.

Тест «экстраполяционного избавления» (Таблица 2)

Обучение животных проводилось в стеклянном прямоугольном аквариуме размером 39×21×25 см, заполненном водой с температурой 16-18°С на 17,5 см. Аквариум содержал стеклянный цилиндрический колпак, диаметром 9 см и высотой 18,5 см, края которого погружались в воду на 2,5 см. Эксперимент выполнялся в два этапа: выработка у животных условного рефлекса избавления и проверка сохранности навыка экстраполяционного избавления в динамике через 24 часа, 7 и 14 суток.

Во время обучения тестируемое животное помещали в аквариум под колпак. В течение трех минут за ним велось визуальное наблюдение. Животные подныривали под края колпака и избавлялись, таким образом, от аверсивной водной среды. Не решившие задачу животные из опыта исключались. На этапе обучения животных регистрировали следующие показатели: время от момента погружения животного в воду до начала активного плавания (латентный период двигательной активности), время иммобилизации (животное пассивно плавает в воде со слегка поднятой головой, все четыре конечности неподвижны), количество прыжков в колпаке (активные попытки выпрыгнуть из воды) и время от момента погружения животного в воду до подныривания под края колпака (латентный период подныривания).

Эксперимент воспроизведения навыка экстраполяционного избавления у животных выполняли следующим образом: обученное животное помещали в аквариум под колпак. В течение трех минут за ним велось визуальное наблюдение. При оценке когнитивных функций регистрировали наиболее значимые показатели: латентный период двигательной активности (характеристика скорости ориентировочных реакций); латентный период подныривания (показатель способности к экстраполяции, чем меньше значение показателя, тем выше скорость решения экстраполяционной задачи). В эксперименте сравнивали показатели, определяющие степень обученности животного и состояние памяти: латентный период подныривания животного при обучении и воспроизведении навыка экстраполяционного избавления (чем значительнее он уменьшается при воспроизведении навыка, тем больше обученность животного и сохраннее памятный след).

При однократном введении ФГК животным перед обучением навыку

экстраполяционного избавления в группе испытуемых животных статистически значимо на этапах воспроизведения навыка через 24 часа, 7 и 14 суток после обучения наблюдалось уменьшение времени решения экстраполяционной задачи и числа животных, не нашедших выход из аверсивной ситуации (таблица 2). Кроме этого, при введении ФГК животным статистически значимо уменьшался латентный период двигательной активности, показатель, характеризующий скорость ориентировочных реакций у животных (таблица 1). Такое положительное влияние ФГК на когнитивные функции у животных свидетельствует, что ФГК обладает ноотропными свойствами, сопоставимыми по выраженности с аналогичным эффектом фенотропила.

Изучение анксиолитической активности

Изучение анксиолитической активности проводили с использованием тестов «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», а также модели «Конфликтной ситуации по Vogel», вызванной столкновением оборонительного и пищевого рефлексов.

Тест «Открытое поле» (Таблица 3)

Методика открытого поля используется для изучения влияния вещества на показатели спонтанного индивидуального поведения животных (двигательную, ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональный статус) и выявления анксиолитических свойств.

Эксперимент проводился в квадратной камере размером 80×80 см и высотой 60 см. Пол камеры разделен черной краской на 25 равных квадратов размером 5×5 см с выделением центральной зоны поля. Пол камеры оснащен 16 отверстиями диаметром и глубиной 3 см. Камера освещалась лампой мощностью 90 лк, расположенной над центром поля на высоте 150 см. Крысу помещали в центр камеры хвостом к экспериментатору и наблюдали за ее поведением в течение 3 минут. В тесте регистрировали: число пересеченных квадратов на периферии, число пересеченных ярко освещенных квадратов, количество вертикальных стоек, количество заглядываний в отверстия, количество уринаций и дефекаций, число актов и суммарную продолжительность груминга. Количество пересеченных квадратов характеризует спонтанную двигательную активность животных, сумма стоек и заглядываний в отверстия - суммарную ориентировочно-исследовательскую активность. Число посещений центральной ярко освещенной зоны (аверсивной для норных грызунов) свидетельствует об уровне тревожности животного (чем меньше тревожность - тем их больше и, наоборот). Увеличение числа таких актов под действием испытуемых веществ свидетельствует об их анксиолитической активности. Поведение животного при умывании и чистке (груминг) отражает степень его эмоционального напряжения: частый кратковременный (до 5 сек) - тревожное состояние, редкий и продолжительный - состояние комфорта. Вегетативные показатели стресса (число болюсов дефекации и уринаций) также характеризуют эмоциональное напряжение животных.

При однократном введении ФГК животным перед изучением их индивидуального поведения в тесте «отрытое поле» в группе испытуемых животных статистически значимо повышалось количество пересеченных квадратов (двигательная активность), число стоек и заглядываний в отверстия (ориентировочно-исследовательская активность), что указывает на наличие у заявляемого вещества активирующего эффекта, сопоставимого с эффектом фенотропила (таблица 3). Кроме этого, при введении ФГК крысам статистически достоверно увеличивалось число посещений центральной ярко освещенной зоны (аверсивной для норных грызунов), уменьшалось

число актов кратковременного (менее 5 сек) «тревожного» груминга и повышалась его продолжительность, что свидетельствует о комфортном эмоциональном состоянии животных.

Таким образом, испытуемый ФГК в тесте «Открытое поле» проявляет анксиолитическое действие, а также активирующие свойства, сопоставимые с данными эффектами фенотропила.

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (Таблица 4)

Методика приподнятого крестообразного лабиринта используется для изучения влияния вещества на выраженность эмоциональной реакции страха и тревоги у испытуемых животных и выявления анксиолитической активности. Она основана на предпочтении грызунами темных нор, естественного страха нахождения на открытых площадках и падения с высоты.

Эксперимент проводился в установке (лабиринте), состоящей из центральной площадки размером 10×10 см, от которой крестообразно расходятся под прямым углом четыре рукава размерами 50×10 см каждый. Два противоположных рукава открытых, без стенок и два закрытых, темных, ограниченных по бокам окрашенными в темный цвет бортами высотой 40 см. Пол установки окрашен в белый цвет. Лабиринт приподнят над уровнем пола на 80 см. Тестируемое животное помещали на центральную площадку лабиринта мордочкой к открытому рукаву и в течение 3 минут вели наблюдение за ним. В тесте регистрировали: время пребывания животных на центральной площадке, в открытых и закрытых рукавах, количество стоек в закрытых и открытых рукавах, число свешиваний с открытых рукавов и количество заходов в центральную зону, открытые и закрытые рукава. Пересечение крысой границ какого-либо отсека задними лапами, определялось как заход животного в отсек лабиринта. Увеличение времени нахождения в светлых рукавах, числа заходов в них, вертикальных стоек в открытых рукавах и свешиваний с них свидетельствует о наличии анксиолитического эффекта у исследуемого вещества. Продолжительность пребывания на центральной площадке позволяет оценить скорость принятия решения животным. Общая двигательная активность оценивается по общему числу заходов в открытые, закрытые рукава и центр лабиринта.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» при однократном введении ФГК у испытуемых животных (как самцов, так и самок крыс) статистически значимо увеличивается количество выходов в открытые рукава и продолжительность пребывания в них, количество стоек в открытых рукавах, а также свешиваний с них (таблица 4). Таким образом, испытуемый ФГК в тесте приподнятого крестообразного лабиринта проявляет выраженное анксиолитическое действие. Кроме того, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» у животных статистически достоверно возрастает локомоторная активность - число переходов между рукавами лабиринта, что подтверждает наличие активирующего действия у ФГК. По выраженности анксиолитического эффекта в данном тесте соединение ФГК статистически значимо превосходит фенотропил, по активирующему действию не уступает ему.

Тест «Методика конфликтной ситуации» (вариант Vogel). (Таблица 5)

Методика конфликтной ситуации (вариант Vogel) применяется для изучения влияния вещества на поведение животных на модели создания у них состояния беспокойства и страха с использованием электрического раздражителя, подавляющего питьевые рефлексы.

Эксперимент проводился в камере размером 27.5×27.5×45.0 см, снабженной электродным полом. На стенке камеры на высоте 5 см над электродным полом

располагалась поилка (сосуд с соском). Перед проведением теста в течение 48 часов животных не ограничивали в потреблении корма и лишали приема воды. Затем у животных вырабатывали навык взятия воды из поилки: крысу помещали в камеру на 10 минут, где она находила воду и начинала пить. На следующий день после обучения навыку, за 45 минут (время развития пика их фармакологической активности) до проведения эксперимента животным вводились исследуемые вещества. Далее крысу помещали в камеру на 10 минут, и через 10 секунд после начала питья каждое взятие воды наказывалось электроболевым раздражением (1 мА). В тесте регистрировали латентный период первого наказуемого подхода к поилке и число наказуемых взятий воды из поилки. Уменьшение латентного периода и увеличение числа наказуемых взятий воды указывает на подавление чувства тревоги и страха и свидетельствует, что изучаемое вещество обладает анксиолитическим действием.

В тесте конфликтной ситуации (вариант Vogel) при однократном введении ФГК статистически значимо увеличивалось число наказуемых взятий воды из поилки и уменьшался латентный период до первого наказуемого взятия воды у самцов и, в большей степени, у самок крыс (таблица 5). Таким образом, испытуемый ФГК обладает анксиолитическими свойствами и по выраженности анксиолитического эффекта в тесте конфликтной ситуации соединение статистически значимо превосходит фенотропил и не уступает диазепаму.

Изучение антидепрессивной активности

Влияние вещества на выраженность депрессивного поведения у животных выполнено с использованием двух классических моделей стрессиндуцированной депрессии: «Теста подвешивания мышей за хвост» и «Теста неизбегаемого принудительного плавания по Порсолту».

Тест «Подвешивание мышей за хвост» (Таблица 6)

Эксперимент проводился в камере размером 60×20×20 см, разделенной на два отсека. За 45 минут (время развития пика фармакологической активности) до проведения эксперимента животным вводился исследуемый ФГК. Мышь подвешивали за хвост на лейкопластыре, на расстоянии 1,5 см от кончика хвоста. Расстояние от пола до носа животного составляло 10 см. В течение 6 минут регистрировали суммарную длительность иммобилизации (неподвижное зависание) одновременно у двух животных. Иммобилизация (показатель поведенческого отчаяния) является клиническим признаком депрессии. Снижение длительности иммобилизации у животных опытных групп по сравнению с контролем расценивалось как наличие антидепрессивных свойств у вещества.

Тест «Принудительного неизбегаемого плавания» (Таблица 7)

Эксперимент проводился в стеклянном бассейне диаметром 32 см и высотой 50 см, заполненном водой с температурой 21-24°С до уровня, при котором животное не может касаться дна задними лапами. Крыс на 15 минут помещали в бассейн, затем отсаживали в обогреваемую клетку на 30 минут и возвращали в виварий. Через 24 часа за 45 минут до начала повторного тестирования животным вводили исследуемый ФГК и помещали в бассейн. В течение 300 сек регистрировали латентный период иммобилизации, общее время нахождения крысы в состоянии иммобилизации (животное пассивно плавает в воде со слегка поднятой головой), продолжительность активного плавания (животное активно двигает всеми четырьмя конечностями) и количество прыжков из воды (животное совершает рывок всем телом, пытаясь выбраться из воды). Увеличение латентного периода иммобилизации, снижение ее длительности, увеличение продолжительности активного плавания и количества

прыжков у животных опытных групп по сравнению с контролем свидетельствует о наличии у исследуемого вещества антидепрессивного эффекта.

Результаты выполненных экспериментов на моделях стрессиндуцированной депрессии показали, что ФГК проявляет умеренные антидепрессантные свойства. Под влиянием ФГК в тестах «неизбегаемого принудительного плавания по Порсолту» и «подвешивания мышей за хвост» статистически значимо увеличивался латентный период до развития иммобильности и уменьшалось суммарное время иммобилизации у животных. В тесте «неизбегаемого принудительного плавания по Порсолту» под действием исследуемого вещества статистически недостоверно повышалось количество прыжков у животных и суммарная продолжительность активного плавания (таблица 7). Кроме этого, антидепрессивный эффект данного вещества подтверждают результаты теста экстраполяционного избавления, в котором под влиянием ФГК статистически значимо уменьшалась выраженность поведенческого коррелята депрессии - длительность иммобилизации, как у самцов, так и самок крыс. Антидепрессантные свойства ФГК выражены умеренно и сопоставимы с аналогичным эффектом фенотропила, но уступают по выраженности действия мелипрамину.

Новое соединение - фенилгидразид (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты (ФГК) в диапазоне доз 31-90 мг/кг обладает высокой анксиолитической активностью, практически не уступающей по выраженности действию бензодиазепиновых транквилизаторов, в частности диазепама (1 мг/кг). При этом ФГК выгодно отличается от большинства известных анксиолитиков, в первую очередь бензодиазепинового ряда, положительным влиянием на когнитивные и мнестическую функции, отсутствием гипноседативного эффекта и, как следствие, потенциальной пригодностью для использования работающими лицами, в том числе занятыми на производстве, требующем высокой концентрации внимания. Анксиолитическая активность данного соединения сочетается с выраженным ноотропным действием. Ноотропное действие ФГК в диапазоне доз 31-90 мг/кг сопоставимо с эффектом фенотропила (терапевтически эффективная доза - 25 мг/кг), отчетливо проявляется в эксперименте уже при однократном применении вещества, что отличает его от большинства известных ноотропов, для развития эффекта которых требуется не менее чем недельный прием. Тот факт, что ноотропный эффект этого соединения сочетается с анксиолитическим, выгодно отличает его от фенотропила, который нередко вызывает ажитацию и противопоказан лицам с паническими атаками и острыми психотическими состояниями в анамнезе. Комбинация анксиолитической и антидепрессивной активности с ноотропным действием делает это вещество потенциально пригодным для использования здоровыми лицами в осложненных и экстремальных условиях профессиональной деятельности. Низкая токсичность этого соединения делает безопасным его длительное применение.

Лекарственное средство, содержащее в качестве действующего вещества фенилгидразид (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты (ФГК), в зависимости от выбранных носителей и целевых добавок, может быть изготовлено в любой твердой или жидкой лекарственной форме.

Предлагаемое лекарственное средство может быть рекомендовано в качестве анксиолитика с антидепрессивной и ноотропной активностью лицам различных возрастных категорий, страдающих психоневрологическими расстройствами невротического и тревожно-депрессивного характера различной степени выраженности (от легких функциональных и пограничных расстройств до тяжелых

психоневрологических патологий), сопровождающих хронические соматические заболевания, травмы и интоксикации (в том числе хронические - алкоголизм, наркомания, токсикомания). Значительную часть потенциальных потребителей составят лица пожилого возраста, у которых доля психоэмоциональных и когнитивных расстройств достаточно велика, ввиду этого одной из областей применения предлагаемого лекарственного средства должна быть гериатрия. Кроме того, оно может найти применение и в педиатрии, поскольку психоэмоциональные и психоневрологические расстройства достаточно часто встречаются у детей и подростков.

Таблица 1

Тест «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ)						
Регистрируемые показатели	Значения показателей M±m					
	контроль		фенотопил		ФГК	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Латентный период первого захода в темный отсек, сек (обучение)	14,83±2,83	14,4±3,75	16±2,87	12,4±3,5	10±2,22	12,6±3,56
Число заходов в темный отсек (обучение)	1,17±0,17	1,2±0,2	1,17±0,17	1,2±0,2	1,17±0,17	1,4±0,24
Латентный период первого захода в темный отсек, сек (воспроизведение через 24 часа)	134,83±30	180±0	180±0	180±0	168,67±12,41	180±0
Число заходов в темный отсек (воспроизведение через 24 часа)	0,5±0,34	0	0	0	0,17±0,17	0
Латентный период первого захода в темный отсек, сек (воспроизведение через 7 дней)	69,67±22,6	113,2±27,54	164,83±15,17*	147,6±5,4	150,5±18,79*	147,6±20,4
Число заходов в темный отсек (воспроизведение через 7 дней)	0,83±0,17	1±0,45	0,17±0,17	0,2±0,2	0,5±0,34	0,4±0,24
Латентный период первого захода в темный отсек, сек (воспроизведение через 14 дней)	40,33±13,84	86±27,79	144,83±22,24*	159,2±12,8	147,83±20,39*	138,2±26,48
Число заходов в темный отсек (воспроизведение через 14 дней)	1,33±0,21	1,4±0,6	0,33±0,21*	0,4±0,24	0,33±0,21*	0,6±0,4

Обозначения:
* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных;
# - $p<0,05$ - достоверность различий по сравнению с группой животных, получавших фенотропил (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений; критерий χ^2).

Таблица 2

Тест «Экстраполяционное избавление»						
Регистрируемые показатели	Значения показателей M±m					
	контроль		фенотропил		ФГК	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Латентный период двигательной активности, сек (обучение)	3,5±0,62	0,2±0,2	1,17±0,54*	0,4±0,4	0,83±0,54*	0,4±0,4
Латентный период подныривания, сек (обучение)	38,67±5,23	85,6±8,18	23,33±3,89	79,8±8,15	23,33±2,85	85,8±9,33
Латентный период подныривания, сек (воспроизведение через 24 часа)	30,67±4,1	39,2±8,64	16,83±2,18*	9,8±1,53**	14±1,59*	13,8±1,98**
Латентный период подныривания, сек (воспроизведение через 7 дней)	21,67±3,00	9±1,64	12,33±1,76*	4±0,94*	9,67±1,98*	4,4±0,6*
Латентный период подныривания, сек (воспроизведение через 14 дней)	23±4,76	9,2±1,11	11,33±1,71	4,8±1,01*	16,33±3,95	4,6±1,02*
Время иммобилизации, сек (обучение)	25,5±3,85	38,4±5,05	18,33±3,13	23,2±3,57*	2±1,03*	20,8±3,22*
Число прыжков (обучение)	6±0,97	4±0,55	10,67±1,41*	7,6±1,12*	4,67±0,71#	6,4±1,08

Обозначения:
* - p<0,05; ** - p<0,01 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных;
# - p<0,05 - достоверность различий по сравнению с группой животных, получавших фенотропил (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений; критерий χ^2).

Таблица 3

Тест «Открытое поле»						
Регистрируемые показатели	Значения показателей M±m					
	конт	роль	фенотропил		ФГК	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Число пересеченных квадратов	27,83±2,21	25±2,41	40,66±3,24*	40±3,63*	38±2,11*	39,6±3,53*
Сумма вертикальных стоек и заглядываний в отверстия	12,83±1,77	9,2±0,73	21,23±2,24*	16,8±1,32*	18,66±1,85*	17,8±1,39*
Число посещений ярко освещенной зоны	0,33±0,21	0,4±0,24	1,67±0,42*	1,2±0,2	2,33±0,42*	1,4±0,24*
Число фекальных болюсов	2,5±0,56	3,6±0,51	2,33±0,42	1,8±0,66	0,83±0,31*#	1,6±0,51*
Число актов кратковременного груминга (<5 сек)	4,16±0,94	4,6±0,68	1,83±0,6*	2,6±0,6	1,5±0,72*	2,4±0,24*
Продолжительность груминга, сек	7,5±2,59	11,8±1,66	9,16±1,01	18±1,58*	21±3,46*#	22,6±2,64*

Обозначения:
* - p<0,05; ** - p<0,01 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных;
# - p<0,05 - достоверность различий по сравнению с группой животных, получавших фенотропил (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Дата для множественных сравнений; критерий χ^2).

Таблица 4

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»						
Регистрируемые показатели	Значения показателей M±m					
	контроль		фенотропил		ФГК	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Число заходов в открытые рукава	1,17±0,17	1,2±0,2	2,5±0,43*	3±0,45*	2,67±0,33*	3,2±0,37*
Время, проведенное в открытых рукавах, сек	29,5±2,79	24,6±3,03	51±5,65*	39±4,17*	90,67±9,82*#	46,8±3,79*#
Время, проведенное в центральной зоне, сек	11,33±1,74	20,4±2,11	6,16±0,87*	7,6±1,36*	4±0,93*	9,2±1,16*
Число вертикальных стоек в открытых рукавах	0,33±0,21	0,4±0,24	0,5±0,22	1±0,45	1±0,37	1,4±0,4
Число свешиваний в открытых рукавах	2±0,82	0,6±0,4	2,5±0,67	1,8±0,37	4,83±0,6*#	2,4±0,51*
Суммарное число переходов между рукавами лабиринта	4,17±0,48	5,2±0,2	7±0,45*	9±0,84*	6,83±1,08*	8,4±0,4*

Обозначения:
* - p<0,05; ** -p<0,01 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных;
# - p<0,05 - достоверность различий по сравнению с группой животных, получавших фенотропил (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений; критерий χ^2).

Таблица 5

Тест «Методика конфликтной ситуации» (вариант Vogel)						
Регистрируемые показатели	Значения показателей M±m					
	контроль		фенотропил		ФГК	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Латентный период первого наказуемого подхода к поилке, сек	25±2,66	20±2,88	12,8±2,92*	20,4±3,08	3,4±1,44**#	3±1,26**##
Число наказуемых подходов к поилке	4,6±1,63	5,6±1,6	6,2±1,16	7,8±1,77	10,8±1,46*#	16,6±2,32*#

Обозначения:
* - p<0,05; ** - p<0,01 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных;
# - p<0,05; ## - p<0,01 - достоверность различий по сравнению с группой животных, получавших фенотропил (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений; критерий χ^2).

Таблица 6

Тест «Подвешивание мышей за хвост»						
Регистрируемые показатели	Значения показателей M±m					
	контроль		фенотропил		ФГК	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Латентный период иммобилизации, сек	22±1,81	-	52,3±3,44**	-	54,8±3,44**	-
Суммарная длительность иммобилизации, сек	187,1±5,71	-	136,2±9,23**	-	147±9,39**	-

Обозначения:
* - p<0,05; ** - p<0,01 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных;
(ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений; критерий χ^2).

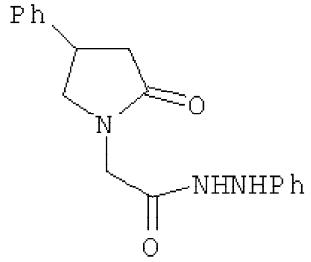
Таблица 7

Тест «Методика принудительного плавания по Порсолт»						
Регистрируемые показатели	Значения показателей M±m					
	контроль		фенотропил		ФГК	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Латентный период иммобилизации, сек	60±3,64	52,2±4,36	105±9,22*	21,4±4,38*	78,4±6,28*	20,8±3,29*
Суммарная длительность иммобилизации, сек	52,2±5,34	84,6±9,26	37±3,9*	46±5,48*	35±3,54*	58,6±5,26*
Число прыжков из воды	4±0,32	5,4±1,2	10,2±1,53*	2,6±0,75	6,4±0,75	3,2±0,66
Суммарное время активного плавания, сек	150,6±13,4	141,6±10,26	197±3,39**	174,6±12,84	174,6±13,33	144,4±7,76
Суммарное время пассивного плавания, сек	97,2±5,24	73,8±8,41	82,6±4,65	96,2±13,97	90,4±8,65	90,8±4,82

Обозначения:
* - p<0,05; ** - p<0,01 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных:
(ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна для множественных сравнений; критерий χ^2).

Формула изобретения

Фенилгидразид (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты следующей структурной формулы:



обладающий ноотропной, антидепрессивной и анксиолитической активностью.