



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89551

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 59/00

C07D 209/00

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-(1-НАФТИЛ)АМІДУ-2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК СТРЕСПРОТЕКТИВНОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) а200802048

(22) 18.02.2008

(24) 10.02.2010

(46) 10.02.2010, Бюл.№ 3, 2010 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ДЕВ'ЯТКІНА ТЕТЯНА ОЛЕКСІВНА, ЛУЦЕНКО РУСЛАН ВОЛОДИМИРОВИЧ, ВАЖНИЧА ОЛЕНА МИТРОФАНІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 31653 C2 15.12.2000

UA 55085 C2 17.03.2003

SU 749063 A1 10.09.1996

WO 03/082853 A1 09.10.2003

WO 0204440 A1 17.01.2002

US 2003069245 A1 10.04.2003

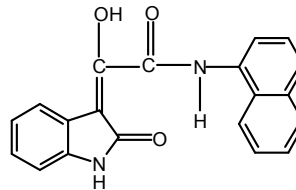
WO 2007044560 A2 19.04.2007

Cook; Pollock; Journal of the Chemical Society; 1949; 3007-3011;

Випадок деацилювання похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілових кислот / Болотов В.В., Степаненко В.І., Ковальова С.В. // Тез. доп. XVIII Української конференції з органічної хімії, 6-9 жовтня 1998 р. - Дніпропетровськ, 1998. - С.158.

Синтез, властивості та фармакологічна активність N-R-амідів 2-оксоіндолін-3-глюксілових кислот / В.В.Болотов, С.В.Ковальова, В.І.Степаненко, Д.Ю.Матвієнко // Фізіологічно активні речовини.- 1999.-№1(27).-С.51-54.

(57) Застосування N-(1-нафтил)аміду-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти формули:



як стреспротективного засобу.

Винахід відноситься до фармації і медицини, а саме до засобів зі стреспротективною дією.

Стрес є актуальною проблемою біології і медицини, провідною ланкою численних захворювань. Дія стресорних факторів призводить до порушення обміну речовин, що негативно позначається на організмі в цілому. Фактори довілля, як фізичні так і емоційні, можуть спричиняти стресорні реакції різної інтенсивності. Стрес також є одним з синдромів, який закономірно супроводжує гіпокінезію, асептичне запалення, травму, голодування та ін. Тому існує необхідність створення нових лікарських препаратів, які здатні попереджати та ефективно корегувати стресорні ушкодження внутрішніх органів.

Оскільки стрес супроводжує велику кількість патологічних станів, тому нові лікарські засоби повинні бути високоефективними при малій дозі, тривалому прийомі і досить безпечними. Наявний арсенал лікарських засобів недостатній для ефективного корегування стресорних та післястресорних змін в організмі. Тому створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

З метою зменшення ушкоджуючого впливу стресорних факторів на організм можуть застосовуватись транквілізатори, нейролептики, антидепресанти, ноотропи, нейропептиди, адаптогени, антиоксиданти, гормональні та інші препарати. Найбільш перспективним є використання агоністів

(13) C2

(11) 89551

(19) UA

бенздіазепінових рецепторів, аналогів самої γ -амінонафтоїнової кислоти, ноотропних препаратів і антиоксидантів.

Як стреспротективний засіб найчастіше використовують бенздіазепіновий транквілізатор діазепам [1]. Препарат зменшує внутрішній неспокій, страх, тривогу, напругу, підвищену дратівливість, має антиапатичну і снодійну активність за рахунок стимуляції бенздіазепінових рецепторів в постсинаптичному ГАМК-А рецепторному комплексі лімбічної системи, таламуса, гіпоталамуса, ретикулярної формації і вставних нейронів бокових рогів спинного мозку.

Однак діазепам викликає в'ялість, сонливість, атаксію, підвищену втомлюваність, диплопію, ністагм, тремор, знижує швидкість реакцій і концентрацію уваги, порушує короткотривалу пам'ять, порушує свідомість, викликає депресію, головний біль, запаморочення, антеградну амнезію та інколи парадоксальні реакції (збудження, тривогу, галюцинації, напади люті, неадекватну поведінку), алергію, брадикардію, запор. Цей препарат не застосовують при гострих захворюваннях печінки і нирок, глаукомі, вагітності і під час періоду лактації, а також у водіїв транспортних засобів, дітей і людей похилого віку.

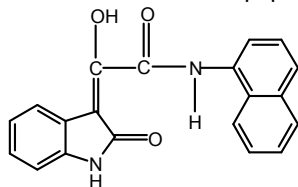
Для зменшення негативного впливу стресорних факторів широко застосовують мексидол [2]. Для нього характерна антигіпоксична, нейропротекторна, антиоксидантна, ангіопротекторна, ноотропна, анксиолітична і мембранопротекторна дія. Він підвищує резистентність організму до негативних наслідків стресу, а також ефективно їх корегує.

Недоліком даного препарату є побічна дія, така як розвиток алергічних реакцій, блювання, сухість слизової оболонки ротової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності.

Відомий N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, який проявляє антигіпоксичну та антиоксидантну активність [3].

Завданням винаходу є розширення арсеналу стреспротективних препаратів за рахунок застосування N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти за новим призначенням в якості стреспротективного засобу для зменшення наслідків негативного впливу надзвичайних факторів на організм.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти формули:



в якості стреспротективного засобу.

Авторами вперше було виявлено стреспротективну дію зазначеного засобу. Стреспротективні властивості N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти не відомі з джерел літератури.

Стреспротективна дія N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти може бути пов'язана з пригніченням активності центральних стрес-реалізуючих систем, активацією центральних і периферичних стрес-лімітуючих систем та антиоксидантною дією.

N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти утворений взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти і α -нафтиламіну в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі ДМФА.

N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти одержують наступним чином: до розчину етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти у диметилформаміді додають α -нафтиламін. 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.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Вивчення стреспротективної дії N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар на моделі гострого іммобілізаційного стресу за Сел'є, який відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин. Отримані дані порівнювали з дією рефренс-препарату мексидол.

Для визначення стреспротективної активності використано режим профілактичного введення N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти. Субстанцію ex tempore суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор Твін-80 (1 крапля на 25мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12мг/кг маси тіла внутрішньочеревинно за 30хв. до початку гострого стресу. Препарат порівняння мексидол вводили внутрішньочеревинно у дозі 100мг/кг, яка є адекватною для експериментальної оцінки стреспротективної активності. Тварини контрольної групи одержували еквівалентний об'єм розчинника - персикову олію з Твіном-80.

В якості критерію стреспротективної дії обрано показники тріади Сел'є. Ці інтегральні показники дозволяють надійно оцінити наявність захисної дії і є основою для подальшого вивчення її механізмів. Статистичну достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію t Стьюдента і критерію χ^2 . Результати дослідження наведені в таблиці.

Таблиця

Вплив заявленого засобу і мексидолу на показники тріади Сел'є при гострому стресі

Варіанти дослідів (дослідні групи тварин)	Відносна маса		Ушкодження слизової оболонки шлунку	
	тимус, 10^{-3}	Надниркові залози, 10^{-4}	Частота %	множинність
1. Інтактні (10)	0,061±0,007	0,130±0,008	0	0
2. Стрес (10)	0,043±0,009*	0,270±0,012	100*	2,5*
3. Стрес+ мексидол (10)	0,61±0,06**	0,140±0,009 ^{ab}	50**	1
4. Стрес+ N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти(10)	0,062±0,01**	0,16±0,01**	0**	0**

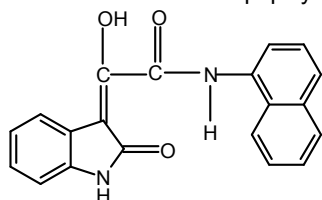
Примітки:

1 - в дужках - кількість спостережень;

2 - * - $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами (контроль);3 - ** - $p < 0,05$ у порівнянні зі стресом.

Аналіз даних таблиці свідчить, що N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при гострому стресі запобігав розвитку тріади Сел'є, а саме, підвищував відносну масу тимусу в 1,5 рази ($p < 0,05$), підвищував відносну масу надниркових залоз в 1,3 рази ($p < 0,05$) і цілком попереджав розвиток виразкоутворення в шлунку тварин порівняно зі стресом без фармакологічної профілактики.

Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що на моделі гострого іммобілізаційного стресу N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти формули:



проявляє виражений стреспротективний ефект в умовах профілактичного введення. Отримані результати дозволяють вважати, що застосування зазначеного N-(1-нафтил)аміду-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за умов негативного впливу надзвичайних факторів здатне попередити ушкоджуючий вплив стресорів на організм.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т.- Т.1. - 14-е изд., переработанное, исправленное и дополненное. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. - С.77-78.

2. Компендіум 2004 - лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. - К.: МОРЮН, 2004. - С.Л-590.

3. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торяник 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.