



УКРАЇНА

(19) UA (11) 63373 (13) U

(51) МПК

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПРОПІЛОВОГО ЕСТЕРУ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-ВАЛІНУ ЯК ДІУРЕТИЧНОГО ЗАСОБУ**

1

(21) u201102236

(22) 25.02.2011

(24) 10.10.2011

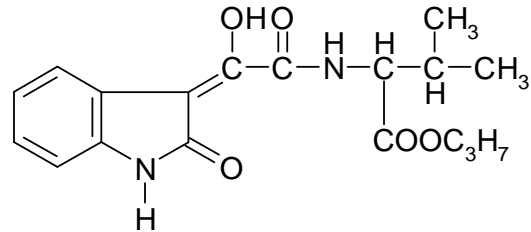
(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ТЮПКА ТЕТЯНА ІВАНІВНА, МАРКІНА АННА ЮРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Застосування пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну загальної формули:

2



як діуретичного засобу.

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме - до засобів синтетичного походження, що проявляють діуретичну дію.

Місце діуретиків у клініці внутрішніх хвороб важко переоцінити. Вони знаходять широке застосування при лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) як при плановій терапії, так і при невідкладних станах (гіпертонічні кризи); використовуються як базовий клас лікарських засобів у лікуванні хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), а також при різних видах декомпенсації ХСН (кардіальна астма, набряк легенів). Діуретики активно застосовують у хворих з асцитом при цирозі печінки, нефротичному синдромі, при лікуванні гострої та хронічної ниркової недостатності. Потужні діуретики, особливо петльові та осмотичні, завдяки підвищенню екскреції нирками ксенобіотиків, знаходять своє застосування в лікуванні отруєння водорозчинними речовинами.

Сучасна медицина надає перевагу діуретикам, які поряд з діуретичною дією проявляють інші види фармакологічної активності. Так, наприклад, етакринова кислота, фуросемід і гідрохлортіазид мають ще і виражену протизапальну активність. Ацетазоламід ефективний у пацієнтів з синдромом нічного апное, психозами.

Проте застосування діуретиків нерідко супроводжується побічними ефектами, які насамперед

стосуються порушення водно-електролітного гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну ліпідів та вуглеводів. Відомі також специфічні види побічної дії, наприклад, ендокринні порушення при лікуванні спіронолактоном, ототоксична дія при використанні петльових діуретиків, порушення з боку ЦНС у вигляді інсомнії, запаморочень, депресії, парестезії (при застосуванні інгібіторів карбоангідрази), порушення еректильної функції у чоловіків при використанні тіазидних діуретиків.

Найчастіше з класу діуретиків застосовується група тіазидів. Одним з найбільш досконалих вчених препаратів даної групи є гіпотіазид (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 2002. - Т. 1. - с. 170, 477-479). Це препарат, з ефектами якого порівнюють ефекти не тільки діуретиків, але й препаратів інших антигіпертензивних класів. Основним недоліком гіпотіазиду є серйозні побічні ефекти, серед яких гіпокаліємія та метаболічний алкалоз, гіпонатріємія, гіперурікемія, гіперглікемія, дисліпідемія, еректильна дисфункція.

Відомий пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну з ноотропними властивостями (Колісник С.В., Болотов В.В. Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот та їх похідних //Вісник фармації. - 2010. - №3 (63). - с. 30-34).

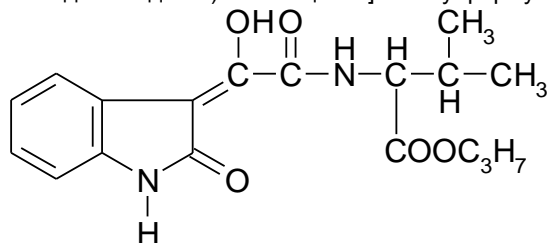
(13) U

(11) 63373

(19) UA

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу діуретичних засобів за рахунок нових препаратів на основі пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну для покращення якості лікування і одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну формули:



як діуретичного засобу.

Авторами вперше було виявлено діуретичну дію пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну. Діуретичні властивості пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну не відомі з літературних джерел.

Пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну одержують взаємодією N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну і абсолютного пропілового спирту у присутності концентрованої сульфатної кислоти.

Одержують пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну - кристалічну речовину з температурою плавлення 122-124°C. Брутто-формула C₁₈H₂₂N₂O₅.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. До 1,0 г (0,003 моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну додають

10 мл абсолютного пропілового спирту і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти і кип'ятять суміш протягом однієї години. Отриманий розчин виливають у 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із етанолу. Вихід 0,8 г (76 %). T_{пл.}=122-124°C. ЯМР ¹H, δ, м.д., (J, Гц): 15,36 (1H, с, OH-єнол), 11,79 (1H, с, NH-індол), 9,90 (1H, с, NH-амід), 8,18 (1H, с, 4-H), 7,30-6,92 (3H, к, 5,6,7-H), 4,31 (1H, т, NHCH), 4,04 (2H, т, OCH₂CH₂CH₃), 2,29 (1H, к, CH(CH₃)₂), 1,58 (2H, м, OCH₂CH₂CH₃), 0,92 (9H, м, OCH₂CH₂CH₃+CH(CH₃)₂). Знайдено, %: N 8,19. C₁₈H₂₂N₂O₅. Вираховано, %: N 8,09.

Приклад 2. Діуретичну активність пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну та препарату порівняння гіпотіазиду (еталонного препарату тіазидових діуретиків, що відноситься до сечогінних засобів середньої сили фармакологічної дії та придатного до тривалого застосування) вивчали у дослідях на білих нелінійних щурах-самцях масою 200,0±20,0 г. Заявлену сполуку і препарат порівняння вводили одноразово внутрішньошлунково на фоні водного навантаження (25 мл/кг). Для експерименту використовувались 3 групи щурів: 1 група - тварини, яким вводили пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну; 2 група - тварини, яким вводили гіпотіазид, 3 група - контроль. Оцінку діуретичної активності проводили за показником інтенсивності сечовиділення - кількості сечі, виділеної тваринами за 4 години у перерахунок на 100 г маси тіла у порівнянні з контролем та з урахуванням ДЛ₅₀ досліджуваних засобів.

Результати вивчення діуретичної активності та токсичності заявленої сполуки та гіпотіазиду наведені у табл.

Таблиця

Вивчення діуретичної активності та токсичності пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну (I) у порівнянні з гіпотіазидом

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	29,5	346*	4000
гіпотіазид	40,0	170*	1800

* - по відношенню до контролю

За даними табл. пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну у 2,2 рази менш токсичний за гіпотіазид, проявляє діуретичний ефект у меншій дозі, а за діуретичною активністю перевершує гіпотіазид у два рази.

Заявлений пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну проявляє виражену діуретичну активність при низькій токсичності, одержується за доступною технологією, може бути синтезований у промислових умовах з використанням стандартного обладнання, доступних екологічно-безпечних реактивів. У синтезі пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-валіну використовуються вітчизняні реактиви.