



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85318** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07C 229/02 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

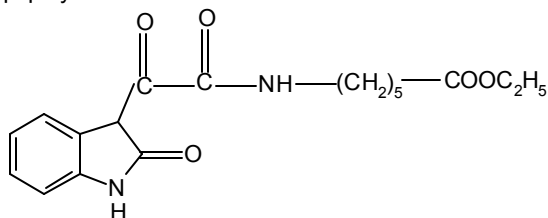
(54) ЕТИЛОВИЙ ЕФІР N-(2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОІЛ)-ε-АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ, АНТИГІПОКСИЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ

1

(21) а200708411
(22) 23.07.2007
(24) 12.01.2009
(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.
(72) БОЛОТОВ ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, UA, КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, UA, БЕРЕЗНЯКОВА АЛЛА ІЛЛІВНА, UA, ШЕВЦОВ ІГОР ІВАНОВИЧ, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA
(56) SU, 1105116, A, 23.07.1984
SU, 873877, A3, 15.10.1983
WO, 0204440, A1, 17.01.2002
US, 2003069245, A1, 10.04.2003
SI, 1492792, T1, 31.08.2006
US, 20070032506, A1, 08.02.2007
WO, 2007044560, A2, 19.04.2007
US, 20070238775, A1, 11.10.2007

2

Journal; Cook; Pollock; JCSOA9; Journal of the Chemical Society; 1949; 3007,3011; DOI: 10.1039/jr9490003007; ISSN: 0368-1769.
Journal; Wislicenus; Bubeck; JLACBF; Justus Liebig's Annalen der Chemie; 436; 117; ISSN: 0075-4617
(57) Етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоіл)-ε-амінокапронової кислоти загальної формули



який проявляє діуретичну, антигіпоксичну та протизапальну дію.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових індивідуальних хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема до етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоіл)-ε-амінокапронової кислоти, який проявляє діуретичну, антигіпоксичну та протизапальну дію.

Діуретики широко застосовуються при периферичних набряках, хронічній недостатності кровообігу, гіпертонічній хворобі, глаукомі та ін. захворюваннях. Особливо показане застосування діуретиків у літніх хворих з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією, із захворюванням нирок і затримкою натрію, тощо. Практична медицина віддає перевагу діуретикам, які поряд з діуретичною активністю проявляють у комплексі інші види фармакологічної дії.

Разом з тим, діуретики не слід розглядати як абсолютно безпечні лікарські препарати. Вони можуть бути факторами серцево-судинного ризику, можуть викликати алергічні реакції, ендокринні зміни в організмі, порушення водно-електролітного

гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну вуглеводів та ліпідів, фосфатів, сечової кислоти. Відомі також специфічні види побічної дії, наприклад, ототоксична дія.

Відомі лікарські засоби з окремими видами фармакологічної активності: засіб з діуретичною дією гіпотіазид, антигіпоксичний засіб мексидол, засіб з протизапальною дією вольтарен [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 2002. - Т.1. - С. 170, 477 - 479, - Т.2.-С. 186-187].

Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких головний біль, біль у животі, висипання на шкірі, гіпокаліємія і гіпохлоремія (гіпотіазид), ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (вольтарен), протипоказання при порушеннях функцій печінки та нирок, при наявності в анамнезі алергії до піридоксину (мексидол).

В основу винаходу поставлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу діуретичну, антигіпоксичну, протизапальну, актив-

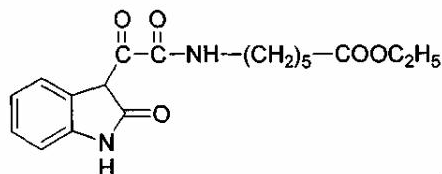
(13) **C2**

(11) **85318**

(19) **UA**

ність при низькій токсичності і може використовуватись як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти загальної формули:



який проявляє високу діуретичну, антигіпоксичну, протизапальну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти і абсолютного етилового спирту у присутності сірчаної кислоти.

Одержують етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти-кристалічну речовину з температурою плавлення 160-162°C. Брутто-формула C₁₈H₂₂N₂O₅.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. До 1,0г (0,003моль) N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти додають 10мл абсолютного етилового спирту і 0,5мл концентрованої сірчаної кислоти і кип'ятять суміш протягом однієї години. Отриманий розчин

вливають у 50 мл води. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою та кристалізують із етанолу. Вихід 1.01г (98%).

Приклад 2. Діуретичну активність етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти та препарату порівняння гіпотіазиду (еталонного препарату тіазидових діуретиків, що відноситься до сечогінних засобів середньої сили фармакологічної дії та придатного до тривалого застосування) вивчали у дослідках на білих нелінійних щурах-самцях масою 180,0±20,0г. Заявлену сполуку і препарат порівняння вводили одноразово внутрішньошлунково на фоні водного навантаження (25мл/кг). Для експерименту використовувались 3 групи щурів: 1 група - тварини, яким вводили етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти; 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 перерахунку на 100г 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. 1.

Таблиця 1

Вивчення діуретичної активності та токсичності етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти (I) у порівнянні з гіпотіазидом

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	37,1	332	2750
гіпотіазид	40,0	167	1800

За даними табл. 1, етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти у 1,53 рази менш токсичний за гіпотіазид, проявляє діуретичний ефект у меншій дозі, а за діуретичною активністю перевершує гіпотіазид майже удва рази.

Приклад 3. Антигіпоксичну активність етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти та препарату порівняння

мексидолу вивчали у дослідках на білих нелінійних мишах-самцях масою 18-22г на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії, яку відтворювали, розміщуючи тварин у гермокамері об'ємом 200см³. Антигіпоксичну дію оцінювали за тривалістю життя тварин та ДЛ₅₀.

Результати вивчення антигіпоксичної активності та гострої токсичності заявленої сполуки та мексидолу наведені у табл.2.

Таблиця2

Вивчення антигіпоксичної активності та токсичності етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти (I) у порівнянні з мексидолом

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість життя, % до контролю	ДЛ ₅₀ ,мг/кг
I	37,1	189,0	2750
мексидол	100,0	153,0	405

За антигіпоксичною дією етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти перевищує мексидол та має набагато нижчу токсичність.

Приклад 4. Вивчення протизапальної активності етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти проводилось на моделі гострого карагенінового запалення

на лабораторних мишах масою 18-22г та оцінювалось за здатністю інгібувати розвиток набряку лапок дослідних тварин на момент максимального його прояву (через 3 години після введення фдогену). Результати вивчення протизапальної активності етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти та препарату порівняння вольтарену наведені у табл.3.

Як видно з табл. 3, етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти має виражену протизапальну активність. При попередньому одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 37,1мг/кг заявлена сполука вірогідно зменшує запальний набряк і має набагато нижчу токсичність ніж вольтарен.

Таблиця 3

Вивчення протизапальної активності етилового ефіру
N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти (I) у порівнянні з вольтареном

Сполука	ЕД ₅₀ , мг/кг	Приріст об'єму лапки через 3 год., мм	Протизапальна актив- ність, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	37,1	0,88±0,06	31,1	2750
вольтарен	8,0	0,59±0,04	53,8	112

Заявлена сполука етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти проявляє виражену діуретичну, антигіпоксичну і протизапальну активність при низькій токсичності, одержується за доступною технологією, може бути синтезована у промислових умовах з

використанням стандартного обладнання, доступних екологічно-безпечних реактивів, має 98% вихід. У синтезі етилового ефіру N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-ε-амінокапронової кислоти використовуються вітчизняні реактиви.