



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101844

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 02237

(22) Дата подання заявки: 25.02.2011

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 13.05.2013(41) Публікація відомостей
про заявку: 27.08.2012, Бюл.№ 16(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 13.05.2013, Бюл.№ 9

(72) Винахідник(и):

Болотов Валерій Васильович (UA),
Колісник Сергій Вікторович (UA),
Тюпка Тетяна Іванівна (UA),
Маркіна Анна Юріївна (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002,
Україна (UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 31653 A, 15.12.2000

UA 85318 A, 12.01.2009

UA 47350 U, 25.01.2010

SU 749063 A1, 10.09.1996

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ І
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ М-[(2-
ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-
АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ // С. В.
Колісник, В. В. Болотов// Вісник фармації. -
2010. - №3. - С. 30-34

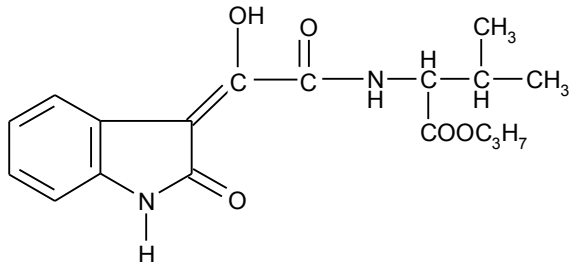
WO 2007/044560 A2, 19.04/2007

US 6 573 262 A1, 10.04.2003

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПРОПІЛОВОГО ЕСТЕРУ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-ВАЛІНУ
ЯК ДІУРЕТИЧНОГО ЗАСОБУ

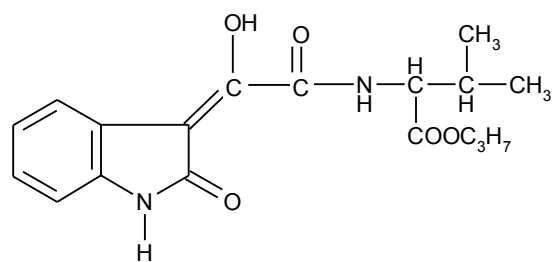
(57) Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до засобів синтетичного походження, що проявляють діуретичну дію. Згідно з винаходом пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну формули:



застосовують як діуретичний засіб.

UA 101844 C2



Винахід 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.

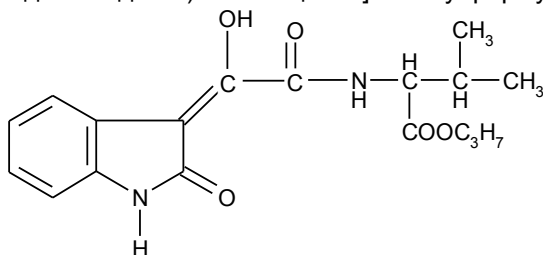
Проте застосування діуретиків нерідко супроводжується побічними ефектами, які насамперед стосуються порушення водно-електролітного гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну ліпідів та вуглеводів. Відомі також специфічні види побічної дії, наприклад ендокринні порушення при лікуванні спіронолактоном, ототоксична дія при використанні петльових діуретиків, порушення з боку ЦНС у вигляді інсомній, запаморочень, депресії, парестезії (при застосуванні інгібіторів карбоангідази), порушення еректильної функції у чоловіків при використанні тіазидних діуретиків.

Найчастіше з класу діуретиків застосовується група тіазидів. Одним з найбільш досконало вивчених 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).

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

Поставлена задача вирішується шляхом застосування пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну формули:



як діуретичного засобу.

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

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

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

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

До 1,0 г (0,003 моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-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 °С. ЯМР ^1H , δ , м.д., (J, Гц): 15,36 (1H, с, ОН-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, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,29 (1H, к, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,58 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,92 (9H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Знайдено, %: N 8,19. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вирахувано, %: N 8,09.

5 Приклад 2

Діуретичну активність пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну та препарату порівняння гіпотіазиду (еталонного препарату тіазидових діуретиків, що належать до сечогінних засобів середньої сили фармакологічної дії, та придатного до тривалого застосування) вивчали у дослідях на білих нелінійних щурах-самцях масою $200,0 \pm 20,0$ 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-оксіацетил]-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 перерахунку на 100 г маси тіла у порівнянні з контролем та з урахуванням ДЛ_{50} досліджуваних засобів.

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

Таблиця

Вивчення діуретичної активності та токсичності пропілового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-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

* - відносно контролю.

20

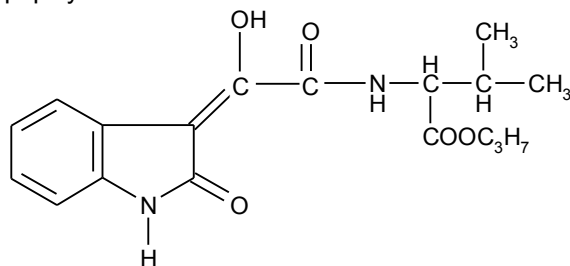
За даними таблиці пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну у 2,2 разу менш токсичний за гіпотіазид, проявляє діуретичний ефект у нижчій дозі, а за діуретичною активністю перевершує гіпотіазид у два рази.

25 Заявлений пропіловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-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-оксіацетил]-валіну використовуються вітчизняні реактиви.

30

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

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



35 як діуретичного засобу.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601