

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком  
УДК 615.254.1:547.757

## ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА-ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ» У РЯДУ ПОХІДНИХ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНОКИСЛОТ

© С. В. Колісник, А. Ю. Маркіна, Т. І. Тюпка

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** представлено результати пошуку сполук-діуретиків у ряду похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот. Виявлено субстанцію, яка має виражену діуретичну активність. Для досліджуваного ряду сполук встановлено зв'язок «структура-діуретична активність».

**Ключові слова:** діуретична активність, похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот.

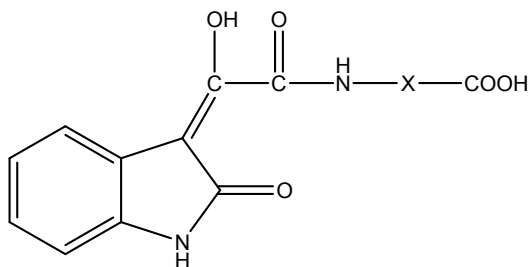
**Вступ.** Хімічні речовини, що мають у своїй будові гетероциклічну систему 2-оксоіндоліну, останнім часом привертають чималу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям і притаманною їм широкому спектру дії [9, 10, 12, 13].

У медичній практиці також широко застосовують препарати амінокислот, які характеризуються нешкідливістю, малою вираженістю побічних ефектів та відсутністю алергізуючої дії [4, 11].

Спроба поєднання в структурі нової групи хімічних сполук фрагмента оксоіндоліну та залишків ω-амінокислот виявилась доволі вдалою і призвела до синтезу речовин, які за результатами фармакологічного скринінгу показали наявність у них високої діуретичної, ноотропної та анксиолітичної активності [2, 5, 6, 7].

Мета роботи – виявлення діуретичної дії у нових похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот і встановлення зв'язку між структурою молекули і фармакологічною активністю.

**Методи дослідження.** Об'єктом вивчення були естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот загальної формули



де X = CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); CH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); CH(COOH)CH<sub>2</sub>; CH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> синтезовані на кафедрі аналітичної хімії НФаУ під керівництвом проф. В. В. Болотова [3].

Діуретичну активність синтезованих сполук та препарату порівняння гіпотіазиду (еталонного

препарату тіазидових діуретиків, які належать до сечогінних засобів середньої сили фармакологічної дії та придатного до тривалого застосування) вивчали у дослідах на білих нелінійних щурах-самцях масою (180,0±20,0) г за методом Є. Б. Берхіна [1]. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при постійній температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

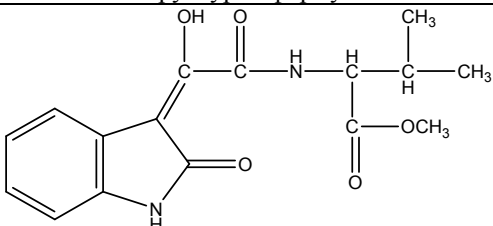
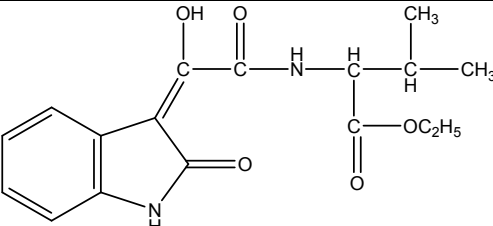
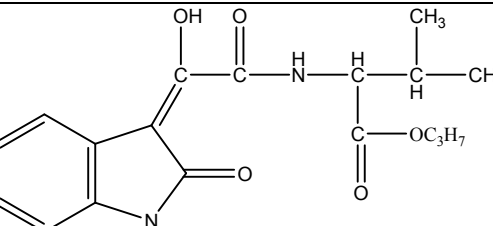
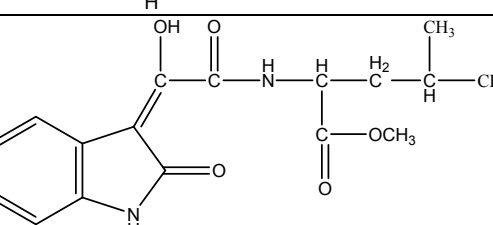
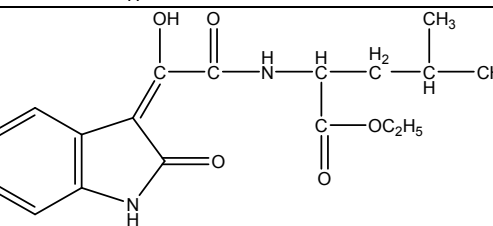
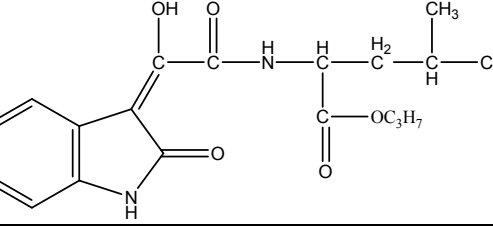
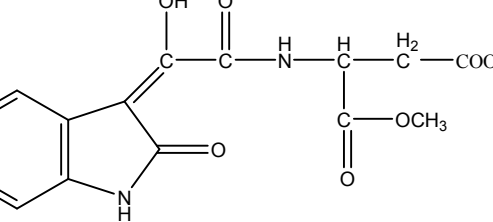
Досліджувані естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот (табл. 1) і препарат порівняння вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 у дозі, еквімолярній ефективній дозі гіпотіазиду 40 мг/кг, на тлі водного навантаження (25 мл/кг). Контрольна група щурів отримувала лише водне навантаження у відповідному об'ємі.

Оцінку діуретичної активності проводили за показником інтенсивності сечовиділення – кількості сечі, виділеної тваринами за 4 год у перерахунку на 100 г маси тіла. Кількість сечі, виділеної контрольною групою тварин, брали за 100 %.

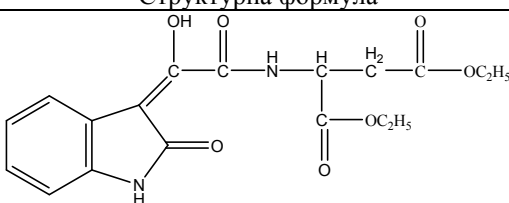
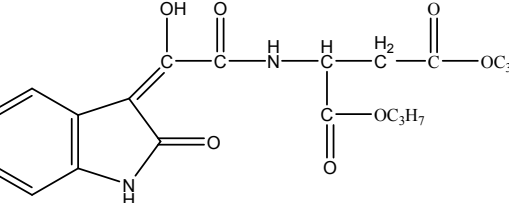
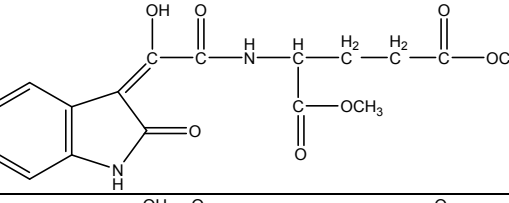
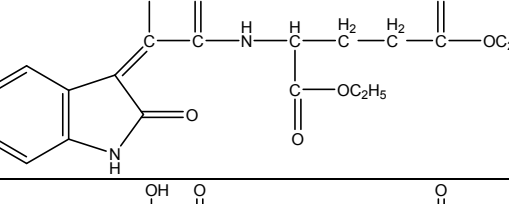
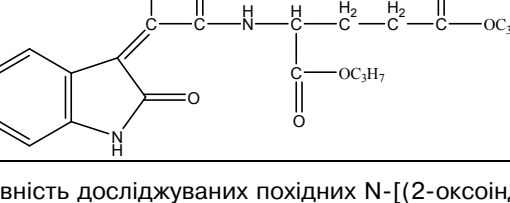
Кожну речовину досліджували на 10 тваринах. Усі отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірною вважали різницю показників при p<0,05 [8].

**Результати й обговорення.** Аналіз результатів фармакологічних досліджень показав, що в умовах водного навантаження збільшення видільної функції нирок на 105–346 % (табл. 2) викликають сполуки, які містять у своїх молекулах фрагмент одноосновної моноамінокислоти валіну (6.1–6.3). Виражену діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду більш ніж у 2 рази,

Таблиця 1. Шифри та структурні формули досліджуваних похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксацетил]-амінокислот

Шифр речовини	Структурна формула	Брутто-формула
6.1		$C_{16}H_{18}N_2O_5$
6.2		$C_{17}H_{20}N_2O_5$
6.3		$C_{18}H_{22}N_2O_5$
7.1		$C_{17}H_{20}N_2O_5$
7.2		$C_{18}H_{22}N_2O_5$
7.3		$C_{19}H_{24}N_2O_5$
8.1		$C_{16}H_{16}N_2O_5$

Продовження табл. 1

Шифр речовини	Структурна формула	Брутто-формула
8.2		$C_{18}H_{20}N_2O_7$
8.3		$C_{20}H_{24}N_2O_7$
9.1		$C_{17}H_{18}N_2O_7$
9.2		$C_{19}H_{22}N_2O_7$
9.3		$C_{21}H_{26}N_2O_7$

Таблиця 2. Діуретична активність досліджуваних похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінокислот,  $M \pm m$ ,  $n=10$

Сполука	Діурез, мл/100г	% до показників інтактного контролю	% до показників для гіпотіазиду
6.1	$2,62 \pm 0,07^*$	168	99
6.2	$1,64 \pm 0,02^{**}$	105	62
6.3	$5,40 \pm 0,07^{**}$	346	204
7.1	$1,20 \pm 0,15^{**}$	77	45
7.2	$1,14 \pm 0,04^{**}$	73	43
7.3	$1,28 \pm 0,07^{**}$	82	48
8.1	$1,80 \pm 0,05^{**}$	115	68
8.2	$2,25 \pm 0,06^{**}$	144	85
8.3	$1,16 \pm 0,09^{**}$	74	44
9.1	$1,40 \pm 0,02^{**}$	90	53
9.2	$1,52 \pm 0,02^{**}$	98	57
9.3	$1,55 \pm 0,09^{**}$	99	58
гіпотіазид	$2,65 \pm 0,08^*$	170	100
інтактний контроль	$1,56 \pm 0,06$	100	-

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  відносно інтактного контролю; 2. \*\* –  $p < 0,05$  відносно групи щурів на тлі введення гіпотіазиду.

проявляє естер 6.3. Подовження аліфатичного ланцюга амінокислоти на одну метиленову ланку (фрагмент лейцину) призводить до різкого зниження сечогінного ефекту – сполуки 7.1–7.3 проявляють зворотний фармакологічний ефект. Діурез у тварин, яким були введені ці речовини, склав лише 73–82 % від показника інтактних тварин. Довжина аліфатичного ланцюга естерного угруповання також впливає на величину видільної функції нирок. За діуретичною активністю зазначені естери можна розташувати у такій послідовності:

пропілові > метилові > етилові.

Речовини, до складу яких як структурні фрагменти входять залишки двохосновних моноамінокислот з діуретичною активністю 74–144%, займають посереднє місце між досліджуваних сполук. При цьому – естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-аспарагінової кислоти (8.1–8.3), які містять у своїй молекулі на одну

метиленову ланку менше, виявились активнішими за естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-глутамінової кислоти (9.1–9.3).

Вплив естерного угруповання на прояв діуретичної активності цієї групи сполук дещо відрізняється від ефекту естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну (лейцину). У цьому випадку найактивнішими були етилові естери 8.2 і 9.2.

Таким чином, у результаті проведених досліджень виявлена нова хімічна речовина, яка більш ніж в 2 рази перевищує за діуретичною активністю препарат порівняння гіпотіазид.

**Висновки.** 1. Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот є перспективним класом сполук, які проявляють діуретичну активність.

2. Діуретична активність похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот залежить від кількості метиленових груп і основності амінокислотного фрагмента молекули.

#### Література

1. Берхин Е. Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим. фармац. журнал. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
2. Колісник С. В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-омега-амінокислот та їх похідних / С. В. Колісник, В. В. Болотов, О. В. Ляшенко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т. 5, № 4(28). – С. 55–59
3. Колісник С. В. Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот та їх похідних / С. В. Колісник, В. В. Болотов // Вісник фармації. – 2010. – № 3(63). – С. 30–34.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х ч. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2000. – Ч. 1. – 590 с., Ч. 2. – 612 с.
5. Патент 8531 Україна, МПК (2009) C07C 229/02 A61K 31/197. Етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-глюксілоїл)-е-амінокапронової кислоти, який проявляє діуретичну, антигіпоксичну та протизипальну дію / Болотов В. В., Колісник С. В., Березнякова А. І., Шевцов І. І.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2007 08411; заявл. 23.07.2007; опубл. 12.01.2009, Бюл. № 1.
6. Пат. 90357 Україна, МПК (2009) A61K31/33 A61K31/404 C07D209/04 C07D209/34 A61P25/28. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти як засобів ноотропної дії / Болотов В. В., Колісник С. В., Штриголь С. Ю., Стахіарний О. О.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2008 07081; заявл. 21.05.2008; опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8.
7. Пат. 91166 Україна, МПК (2010) A61K 31/404 A61K31/405 C07D209/34 A61P25/28 A61P25/22. Застосуван-

ня етилового естеру N – [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти як ноотропного та анксиолітичного засобу / Болотов В. В., Колісник С. В., Штриголь С. Ю., Шатілов О. В.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2009 08644; заявл. 17.08.2009; опубл. 25.06.2010, Бюл. № 12.

8. Сернов А. Н. // Элементы экспериментальной фармакологии / А. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 318–320.

9. Synthesis and biological evaluation of diversely substituted indolin-2-ones / F. Bouchikhi, E. Rossignol, M. Sancelme et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, №11. – P. 2316–2322.

10. Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach / M. S. Chande, R. S. Verma, P. A. Barve [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 40, №11. – P. 1143–1148.

11. Gentry C. Renal Effects of Nabumetone, a COX-2 Antagonist: Impairment of Function in Isolated Perfused Rat Kidneys Contrasts with Preserved Renal Function in vivo / C. Gentry, R. Melarange, M. Durie [et al.] // Clin. Drug. Invest. – 1996. – Vol. 11, №1. – P. 49–59.

12. Structure–activity relationship study of oxindole-based inhibitors of cyclin-dependent kinases based on least-squares support vector machines / J. Li, H. Liu, X. Yao [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 2007. – Vol. 581, №2. – P. 333–342.

13. Shimazawa R. Design and synthesis of N-alkyl oxindolylidene acetic acids as a new class of potent Cdc25A inhibitors / R. Shimazawa, M. Kuriyama, R. Shirai // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, №11. – P. 3350–3353.

## **СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ N-[(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-2-ОКСИАЦЕТИЛ]-АМИНОКИСЛОТ**

**С. В. Колесник, А. Ю. Маркина, Т. И. Тюпка**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** представлены результаты поиска соединений-диуретиков в ряду производных N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот. Выявлена субстанция, которая имеет выраженную диуретическую активность. Для исследуемого ряда соединений установлена связь «структура-диуретическая активность».

**Ключевые слова:** диуретическая активность, производные N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот.

## **THE RELATIONSHIP BETWEEN «STRUCTURE AND DIURETIC ACTIVITY» IN THE SERIES OF N-[(2-OXOINDOLYNILIDENE-3)-2-OXYACETYL]-AMINOACIDS DERIVATIVES**

**S. V. Kolisnyk, A. Yu. Markina, T. I. Tyupka**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the results of searching for compounds-diuretics in the series of N-[(2-oxoindolynilidene-3)-2-oxycetyl]-aminoacids derivatives have been represented. The substance with the significant diuretic activity has been found. The relationship between structure and diuretic activity has been detected for a number of investigated compounds.

**Key words:** diuretic activity, N-[(2-oxoindolynilidene-3)-2-oxycetyl]-aminoacids derivatives.