

А. Ю. Маркина, О. Я. Мищенко

## Скрининговые исследования новых производных 2-оксоиндолина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Ключевые слова:* производные 2-оксоиндолина, диуретическая активность, скрининг

Среди производных 2-оксоиндолина исследовано и внедрено в практическую медицину целый ряд лекарственных средств с разными видами активности [1–4]. Также сегодня большое количество субстанций, производных индола, находятся на этапе доклинического исследования. Среди исследуемых видов активности – ноотропная, анксиолитическая, антигипоксическая, противовоспалительная, анаболическая, церебропротекторная и др. [5–10].

На фармакологическую активность производных 2-оксоиндолина оказывают влияние радикалы, поэтому синтез биологически активных веществ проводится по всему миру крупнейшими фармацевтическими компаниями и исследовательскими институтами во многих направлениях – ввод функциональных групп, химические превращения функциональных производных, окисление, восстановление и др. [11–13].

Номенклатура производных индола с диуретическим действием достаточно ограничена, однако результаты проведенного компьютерного прогноза свидетельствуют о потенциальной диуретической активности данных производных, в частности 2-оксоиндолина. В связи с этим, производные 2-оксоиндолина являются перспективными для создания на их основе высокоэффективных и малотоксичных препаратов с диуретическим действием.

*Цель исследования* – изучение диуретического действия 12 новых производных 2-оксоиндолина и установление взаимосвязи между структурой молекулы и величиной фармакологической активности.

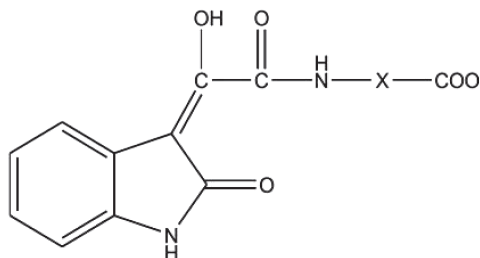
**Материалы и методы.** Объектом фармакологического изучения были производные 2-оксоиндолина (эфир N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот) (таблица), которые синтезировали на кафедре аналитической химии Национального фармацевтического университета под руководством профессора С. В. Колесника.

Диуретическую активность изучали на белых нелинейных крысах-самцах массой  $(180,0 \pm 20,0)$  г по методу Е. Б. Берхина [14]. Подопытные животные находились в виварии центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета при постоянной температуре и влажности воздуха со свободным доступом к воде и пище. С животными обращались в соответствии с международными принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986 г.).

Исследуемые производные 2-оксоиндолина вводили однократно внутрижелудочно в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 на фоне водной нагрузки (25 мл/кг). Препаратами сравнения были фуросемид (ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) в дозе 5 мг/кг и гидрохлортиазид (ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) в дозе 25 мг/кг. Диуретическую активность оценивали по интенсивности мочеиспускания – количеству мочи, собранной за 4 ч в пересчете на 100 г массы тела по сравнению с животными интактного контроля, количество мочи у которых принимали за 100 %. Все полученные результаты обрабатывали статистически, достоверной считали разницу показателей при  $p < 0,05$  [15].

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных скрининговых

**Характеристика эфиров N-[2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-  
аминокислот общей формулы**



№ п/п	Шифр соединения	X	R	Брутто-формула
1	6.1	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
2	6.2	CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
3	6.3	CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
4	7.1	CH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
5	7.2	CH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
6	7.3	CH(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
7	8.1	CH(COOH)CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
8	8.2	CH(COOH)CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
9	8.3	CH(COOH)CH <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
10	9.1	CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
11	9.2	CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
12	9.3	CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>

исследований на наличие диуретического действия установлено, что из 12 новых соединений 5 проявляют диуретическую активность (рисунок). Установлено, что увеличение выделительной функции почек на 105–198 % вызывают производные 2-оксоиндолина, содержащие в своих молекулах остаток одноосновной моноаминокислоты валина (соединения под шифром 6.1–6.3) (рисунок). Удлинение цепи аминокислоты на одно метиленовое звено (остаток лейцина), наоборот, приводит к резкому снижению или отсутствию мочегонного эффекта соединений 7.1–7.3. Длина алифатической цепи эфирной группировки также влияет на величину диуретического эффекта производных 2-оксоиндолина. По выраженности диуретической активности эфиры можно распо-

ложить в такой последовательности: пропиловые (соединения 6.3; 7.3) > метиловые (соединения 6.1; 7.1) > этиловые (соединения 6.2; 7.2).

Вещества, структурными фрагментами которых являются остатки двухосновных моноаминокислот (соединения под шифром 8.1–9.3) по выраженности диуретической активности занимают промежуточное место между соединениями, содержащими валин (соединения 6.1; 6.2; 6.3) и лейцин (соединения 7.1; 7.2; 7.3). При этом эфиры аспарагиновой кислоты (соединения под шифром 8.1–8.3), которые содержат на одну метиленовую группу меньше, оказались более активными, чем эфиры глутаминовой кислоты (соединения под шифром 9.1–9.3.).

Анализ результатов эксперимента показал, что наиболее выраженное



диуретическое действие проявляет соединение под шифром 6.3 – пропиловый эфир N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-валина, применение которого увеличивает диурез у крыс в 2 раза относительно группы интактного контроля. Также следует отметить, что по величине эффекта новое соединение превосходило препарат сравнения гидрохлортиазид в 1,2 раза и уступало наиболее мощному диуретику фуросемиду.

Таким образом, по результатам скринингового исследования диуретической активности обнаружено соединение-лидер – пропиловый эфир N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-валина (соединение под шифром 6.3),

диуретическая активность которого равна 198 %.

#### Выводы

1. Производные 2-оксоиндолина являются перспективным классом соединений, которые проявляют диуретическую активность, величина которой зависит от количества метиленовых групп.
2. По результатам исследования диуретической активности обнаружено соединение-лидер – пропиловый эфир N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-валина (соединение под шифром 6.3), диуретическая активность которого превосходит препарат сравнения гидрохлортиазид в 1,2 раза и уступает наиболее мощному диуретику фуросемиду.

1. Synthesis and biological evaluation of diversely substituted indolin-2-ones / F. Bouchikhi, E. Rossignol, M. Sancelme [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 43, № 11. – P. 2316–2322.
2. Jost W. H. Ropinirol, a non-ergoline dopamine agonist / W. H. Jost, D. T. Angersbach // CNS Drug Reviews. – 2005. – V. 11, № 3. – P. 253–272.
3. Компендиум-2013 – Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – Киев : Морион, 2013. – 2270 с.
4. Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXX, У78 № 1 (170). – Москва : РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2016. – 100 с.
5. Колісник С. В. Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксиацетил]-амінокислот та їх похідних / С. В. Колісник, В. В. Болотов // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 30–34.
6. Колісник С. В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[2-оксоіндолініліден-3)-2-оксиацетил]-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.
7. Цубанова Н. А. Изучение гепатопротекторного действия спироциклического производного оксиндола в условиях острого тетрахлорметанового гепатита / Н. А. Цубанова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 3 (28). – С. 61–65.

8. New routes to oxindole derivatives / M. Porcs-Makkay, B. Volk, R. Kapiller-Dezsöfi [et al.] // Monatshefte für Chemie. – 2004. – V. 135, № 6. – P. 697–711.
9. Пат. 90357 Україна, МПК (2009) А61К31/33 А61К31/404 С07D209/04 С07D209/34 А61Р25/28. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гіюксілової 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.
10. Пат. 91166 Україна, МПК (2010) А61К 31/404 А61К31/405 С07D209/34 А61Р25/28 А61Р25/22. Застосування етилового естеру N – [(2- оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти як ноотропного та анкіолітичного 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.
11. 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. – V. 18, № 11. – P. 3350–3353.
12. Пат. 4658037 США, МКИ С 07 D 209/34. НКИ 548/486. Intermediates for 1,3-disubstituted 2-oxindoles as analgesic and antiinflammatory agents / Kadin Saul B. (США). – №9/1985; заявл. 20.09.83; опубл. 30.12.85.
13. Пат. 4686224 США, МКИ С 07 D 209/42. НКИ 514/275. Oxindole antiinflammatory agents / Lawrence Melvin S.(США). – № 5/1985; 5.05.83; опубл. 6.08.85.
14. Берхин Е. Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек / Е. Б. Берхин // Хим. фармац. журнал. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2000. – 320 с.

**А. Ю. Маркина, О. Я. Мищенко**

### **Скрининговые исследования новых производных 2-оксоиндолина**

Среди производных 2-оксоиндолина исследованы и внедрены в практическую медицину ряд лекарственных средств с разными видами активности. Большая часть субстанций данной химической группы находится в стадии доклинических исследований. На данный момент номенклатура производных оксидола с диуретическим действием достаточно ограничена.

*Цель исследования* – изучение диуретического действия 12 новых производных 2-оксоиндолина и установление взаимосвязи между структурой молекулы и фармакологической активностью веществ.

Исследование диуретического действия проведено на белых нелинейных крысах с использованием модели Е. Б. Берхина. В качестве препаратов сравнения использованы диуретики фуросемид и гидрохлортиазид.

В результате эксперимента установлено, что из 12 новых соединений 5 проявляют диуретическую активность. Анализ результатов показал, что наиболее выраженное диуретическое действие проявляет соединение под шифром 6.3 – пропиловый эфир N-[(2-оксоиндолиниліден-3)-2-оксіацетил]-валина, применение которого увеличивает диурез у крыс на 198 % относительно группы интактного контроля, что в 1,2 раза выше активности гидрохлортиазида. Установлена зависимость диуретической активности новых производных 2-оксоиндолина от наличия в их молекуле различных функциональных групп – наибольшей диуретической активностью обладают соединения, содержащие в своей структуре остаток одноосновной моноаминокислоты валина.

*Ключевые слова:* производные 2-оксоиндолина, диуретическая активность, скрининг

**А. Ю. Маркина, О. Я. Мищенко**

### **Скринингові дослідження нових похідних 2-оксоіндоліну**

Серед похідних 2-оксоіндоліну досліджено та впроваджено в медичну практику низку лікарських засобів з різними видами активності. Більша частина субстанцій даної хімічної групи знаходиться на стадії доклінічних досліджень. Натепер номенклатура похідних оксидолу з діуретичною дією досить обмежена.

*Мета дослідження* – вивчення діуретичної дії 12 нових похідних 2-оксоіндоліну та встановлення зв'язку між структурою молекули та фармакологічною активністю речовин.

Дослідження діуретичної дії проведені на білих нелінійних щурах з використанням моделі Е. Б. Берхіна. Як препарати порівняння використано діуретики фуросемід та гідрохлортиазид.

У результаті експерименту встановлено, що з 12 нових сполук 5 виявляють діуретичну активність. Аналіз результатів показав, що найвираженішу діуретичну дію виявляє сполука під шифром 6.3 – пропиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну, застосування якого збільшує диурез у щурів на 198 % відносно групи інтактного контролю, що в 1,2 разу перевищує активність гідрохлортиазиду. Встановлено залежність діуретичної активності нових похідних 2-оксоіндоліну від наявності в їхній молекулі різних функціональних груп – найбільшу діуретичну активність мають сполуки, що містять у своїй структурі залишок одноосновної моноамінокислоти валіну.

*Ключові слова:* похідні 2-оксоіндоліну, діуретична активність, скринінг

---

---

**A. Yu. Markina, O. Ya. Mishchenko**

### **Screening research of new derivatives of 2-oxoindoline**

Among the derivatives of 2-oxoindoline, a number of drugs with different types of activity have been studied and introduced into practical medicine. Most of the substances of this chemical group are in the preclinical research stage. At the moment, the nomenclature of derivatives of oxindole with a diuretic effect is rather limited.

*The aim of the study* was to investigate the diuretic action of 12 new derivatives of 2-oxoindoline and to establish the relationship between the structure of the molecule and the pharmacological activity of the substance.

The study of diuretic action was carried out on white nonlinear rats using the model n.a. E. B Berkhin. Diuretics furosemide and hydrochlorothiazide were used as reference drugs.

As a result of the experiment, it was found that 5 compounds from the 12 showed diuretic activity. The analysis of the results showed that the most pronounced diuretic effect was shown by compound (code 6.3) – propyl ester of N-[(2-oxoindolinidene-3)-2-hydroxyacetyl]-valine, its administration increases diuresis in rats by 198 % compared to the intact control group, which 1,2 times higher than the activity of hydrochlorothiazide.

The dependence of the diuretic activity of the new 2-oxoindoline derivatives on the presence of various functional groups in their molecule was found. The compounds with valine in their structure possess the greatest diuretic activity.

*Key words:* 2-oxoindoline derivatives, diuretic activity, screening

---

*Надійшла: 25 травня 2017 р.*

**Контактна особа:** Маркіна А. Ю., клінічний провізор, кафедра клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, буд. 17, вул. Захисників України, м. Харків. Тел.: + 38 0 57 732 89 53.  
Електронна пошта: clinpharmacol\_ipksph@nuph.edu.ua