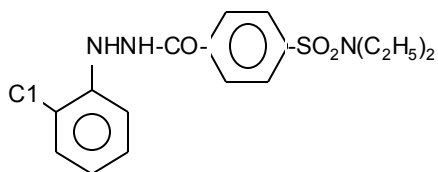


Данное изобретение относится к сульфидам, а именно к  $\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамилбензоил)-2-хлорфенил гидразину формулы



(1)

обладающего противовоспалительной и анальгетической активностью.

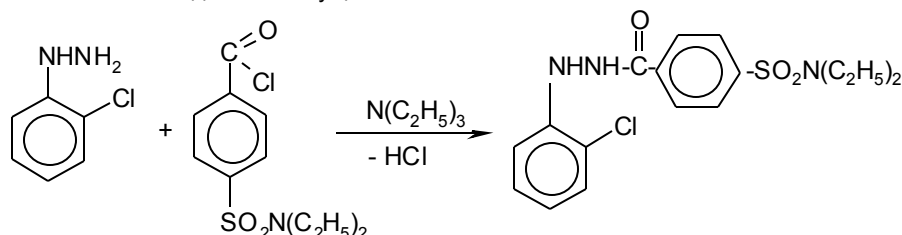
Известны противовоспалительные, а также анальгетические препараты, относящиеся к другим группам соединений. Например, амидопирин, анальгин и др. (1), фенилуксусной кислоты - вольтарен (2).

Перечисленные препараты имеют ряд недостатков: высокая токсичность, различные побочные реакции.

Целью настоящего изобретения является расширение арсенала изыскание новых производных сульфида, обладающих более высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, с высокой активностью и низкой токсичностью.

Поставленная цель достигается описываемым  $\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамилбензоил)-2-хлорфенилгидразином формулы 1.

Синтез этого соединения осуществлялся по схеме.



Пример. 1 раствору 1,29г (0,01 моля) 2-хлорфенилгидразина и 1,4мл (0,01 моля) триэтиламина в 20мл безводного диоксана прибавляют по каплям при охлаждении и перемешивании раствор 2,76г (0,01 моля) хлорангидрида  $\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамил-бензойной кислоты) в 5мл безводного диоксана. Через 15 минут к охлажденной реакционной смеси прибавляют воду до растворения осадка триэтиламмония хлорида, подкисляют соляной кислотой (1:1) до pH 2,0 и осаждают 5-кратным объемом воды. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом и кристаллизуют из этанола.

Выход 2,90г (76%).

Найдено, %: 10,95

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

Вычислено, %: 11,00

Т.пл. 150-151°C.

Соединение 1 представляет собой бесцветный кристаллический порошок без запаха, растворимый в органических растворителях - ацетоне, хлороформе, бензоле, ДМФА, этаноле при нагревании, не растворимый в воде и эфире.

Строение синтезированного соединения подтверждено данными элементного анализа, ИК-, и УФ-спектров, и его индивидуальности - методом тонкослойной хроматографии.

Противовоспалительную активность определяли на белых мышах весом 18-20г. Воспаление вызывалось путем введения в толщу одной из лапок 0,1мл 10%-ного водного раствора каолина. Исследуемое вещество вводили в желудок за 1ч до инъекции каолина в дозе, эквивалентной эффективной дозе вольтарена (25мг/кг). Антиэкссудативную активность оценивали через 4ч (максимум развития каолинового отека). Процент угнетения отека высчитывали по формуле:

$$\% \text{ ингибиции} = \frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \times 100\%,$$

где  $Y_k$  - величина отека в контроле,

$Y_o$  - величина отека в опыте.

Результаты опытов представлены в табл. 1. Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики.

Острую токсичность соединения изучали на белых мышах обоего пола весом 18-20г. Исследуемое вещество вводили в дозах 500, 1000, 2000, 3000, 4000мг/кг. Наблюдения за животными вели в течение 7 дней. Максимальная доза, которую можно, ввести животному составила 4000мг/кг. Гибель животных не наступила. Поэтому по классификации Сидорова К.К. (2) соединение относится к разряду практически нетоксичных.

Изучение анальгетической активности проводили на модели уксуснокислых корчей, которые вызывали внутрибрюшинным введением 3% уксусной кислоты в дозе 300мг/кг. Препаратом сравнения является анальгин ( $\text{ED}_{50}$  - 50мг/кг). Исследуемое вещество и препарат сравнения в эквивалентных дозах вводили внутривенно за 1ч до инъекции уксусной кислоты.

Анальгетическую активность оценивали по способности вещества снижать количество судорожных движений задних конечностей экспериментальных животных (белые мыши 18-20г).

Результаты экспериментов представлены в табл. 2.

Жаропонижающее действие изучали на модели молочной лихорадки у крыс, вызванной введением теплового кипяченого молока в дозе 5мг/кг. Исследуемое вещество вводили в дозе, эквивалентной  $\text{KD}_{50}$

ацетилсалициловой кислоты (100мг/кг) за 1ч до инъекции молока. Измерение температуры в прямой кишке проводили до инъекции, через 1 и 2ч после инъекции молока. Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что исследуемое вещество препятствует повышению температуры тела ( $35,4^{\circ}\pm 20,2$  - исходная и  $36,4^{\circ}\pm 0,4$  - через 2ч). Применение в этих условиях ацетилсалициловой кислоты вызывало через 1ч повышение температуры тела в среднем на  $1^{\circ}$ , с дальнейшим снижением до исходного уровня. Повышение температуры тела контрольных животных продолжалось на протяжении 3ч и достигло  $38,4^{\circ}\pm 0,3$  к концу эксперимента.

Эффективность дозы  $\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамоилбензоил)-2-хлорфенилгидразина рассчитывали по методу Штабского Б.М. по формуле:

$$ED_{50} = X_1 + \frac{(50 - Y_1) \cdot (X_2 - X_1)}{(Y_2 - Y_1)}$$

где  $X_1$  - доза, вызывающая эффект меньше, чем у 50% животных;

$X_2$  - доза, вызывающая эффект больше, чем у 50% животных;

$Y_1$  - активность (%) от дозы  $X_1$ ;

$Y_2$  - активность (0) при использовании дозы  $X_2$ .

Эффективная доза изучаемого соединения составляет 22,2мг/кг.

Таким образом, исследуемое вещество превосходит по противовоспалительной активности вольтарен, являясь практически нетоксичным веществом, обладает анальгетическим действием, приближающимся к анальгину и препятствует повышению температуры тела.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о возможности использования  $\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамоилбензоил)-2-хлорфенилгидразина в медицине в качестве противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего средства. Кроме того, изучение вещества может входить в состав комбинированных противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих средств, так как оно не оказывает влияния на активность микросомальных ферментов печени (тест гексеналового сна).

Таблица 1

Противовоспалительная активность и острая токсичность  $\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамоилбензоил)-2-хлорфенилгидразина

Соединение	Доза, мг-кг	Величина отека, мг	% угнетения воспаления	P	LD <sub>50</sub> , мг/кг
$\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамоилбензоил)-2-хлорфенилгидразин	30,0	$59,0 \pm 5,3$	64,6	$\leq 0,05$	>4000
Вольтарен	25,0	$69,5 \pm 3,5$	58,3	$\leq 0,05$	348
Контроль	-	$166,7 \pm 4,6$	-	-	-

Таблица 2

Анальгетическая активность  $\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамоилбензоил)-2-хлорфенилгидразина

Соединение	Доза, мг/кг	Кол-во корчей	Анальгетическая активность, %	P
$\beta$ -(4-N,N-диэтилсульфамоилбензоил)-2-хлорфенилгидразин	55,3	$9,33 \pm 0,58$	63,1	$\leq 0,05$
Анальгин	50,0	$7,66 \pm 0,58$	69,1	$\leq 0,05$
Контроль	-	$25,30 \pm 2,08$	-	-