

Изобретение относится к области новых биологически активных соединений, конкретно - к гидрохлориду β -диэтиламиноэтиламида 6-бромбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, который обладает антиаллергической и жаропонижающей активностью. Такие свойства позволяют предполагать возможность применения его в качестве антиаллергического и жаропонижающего средства.

Целью изобретения является новое производное замещенной бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, обладающее новым сочетанием комплексного биологического действия.

Пример. Получение гидрохлорида β -диэтиламиноэтиламида 6-бром-бензотиазолил -2-оксаминовой кислоты (соединение I).

Через раствор 3,99г (0,01моль) β -диэтиламиноэтиламида 6-бромбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты в сухом диоксane пропускают хлористый водород. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Выход 3,62г (83%); т.пл. 230-232°C. Это бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, нерастворимое в органических растворителях.

Строение полученного соединения I подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров.

Вычислено для $C_{15}H_{20}ClBrN_4O_2S$, %: N 12,83; S 7,36.

Найдено, %: N 13,11; S 7,64.

ИК-спектр, cm^{-1} : 1240, 1420, 1570, 1660, 3320.

Изучение фармакологической активности гидрохлорида β -диэтиламиноэтиламида 6-бромбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение I).

Антиаллергическую активность соединения I изучали по его влиянию на анафилактическую реакцию у крыс, вызванную введением, декстрана. В генезе данной антифалктоидной реакции основное место принадлежит медиаторам -гистамину и серотонину. В настоящее время эта модель широко применяется для скрининговой оценки антиаллергических и антигистаминных свойств химических соединений.

6%-ный водный раствор декстрана вводят белым крысам линии Вистар массой 190-220г в заднюю конечность субплантарно в объеме 0,1мл. В каждый опыт берут шесть животных. Величину отека измеряют через 1, 2 и 3ч после введения декстрана. Соединение I вводят перорально в дозе 100мг/кг за 1ч до введения декстрана. Изучение антиаллергического действия проводят в сравнении и параллельно с эталонным препаратом димедролом, который вводят перорально в дозе 100мг/кг.

Исследование жаропонижающей активности проводят на крысах линии Вистер массой 190-220г. Об активности судят по его способности ослаблять гипертермическую реакцию у крыс, вызванную внутривенным введением пирогенала, в дозе 500МгД/кг массы тела. Соединение I вводят перорально в дозе 100мг/кг на фоне максимального повышения температуры - через 2ч после введения пирогенала. Изучение жаропонижающего действия соединения I проводят в сравнении и параллельно с эталонным препаратом амидопирином, который вводят перорально в дозе 100мг/кг. Температуру тела измеряют ректально, каждый час в течение 3 ч с помощью электротермометра ТПМ-1. Контрольным животным вводят физиологический раствор.

Острую токсичность изучают на белых мышах обоего пола массой 18-20г. Соединение вводят перорально в дозах 100-4000мг/кг. На каждую дозу берут шесть животных, за которыми ведут наблюдение в течение 7 дней. Результаты всех испытаний представлены в таблице.

Антиаллергическая, жаропонижающая активность и острая токсичность гидрохлорида β -диэтиламиноэтиламида 6-бромбензотиазолил-2-окс.яминовой кислоты (соединение I)

Соединение	Антиаллергическая активность, через ч			Снижение температуры тела, °С, через ч			Относительная активность вещества (к амидопирину), %			ЛД ₅₀ для мышей перорально, мг/кг
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
I	52±5,1	48±4,5	50±5,2	2,08±0,04	2,02±0,03	1,84±0,01	208	202	184	3640
Димедрол	31±3,4	35±3,5	28±3,2	-	-	-	-	-	-	267
Амидопирин	-	-	-	1,00±0,02	0,90±0,01	0,90±0,02	100*	100*	90	185

Примечание. *Снижение температуры под действием амидопирина за первый час принято за 100%.

Сравниваемые результаты статистически достоверны <0,05.

При обработке результатов вычисляют среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку. При сравнении средних используют критерий Стьюдента.

Как видно из таблицы, соединение I по антиаллергической активности превосходит димедрол через 1 ч в 1,7 раза, через 2ч в 1,4 раза, через 3ч в 1,8 раза. Соединение I обладает выраженной жаропонижающей активностью. Оно снижает температуру тела сильнее, чем амидопирин через 1 ч в 2,1 раза, через 2 ч в 2,2 раза, через 3ч в 2,0 раза., Острая токсичность соединения I, рассчитанная по методу пробит-анализа, меньше чем у димедрола и амидопирина в 13,6 и 19,7 раза соответственно.

Таким образом, соединение I по безвредности и фармакологической активности значительно превосходит эталонные препараты димедрол и амидопирин. Оно может быть использовано для создания новых препаратов с антиаллергической и жаропонижающей активностью.