

Изобретение относится к новым биологически активным химическим соединениям, а именно к 4-(п-бромфенил) тиазолил-2-сукциаминовой кислоте, проявляющей гепатозащитную и противовоспалительную активность. Соединение может найти применение в медицинской практике в качестве гепатозащитного препарата с противовоспалительным эффектом.

Целью изобретения является выявление соединений в ряду производных тиазолил-2-сукциаминовой кислоты с новым сочетанием биологически активных свойств.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1. Получение 4-(п-бромфенил)тиазолил-2-сукциаминовой кислоты.

К гомогенному раствору 2,55г (0,01 моль) 2-амино-4-(п-бромфенил)-тиазола в 30мл сухого ацетона прибавляют 1г (0,01моль) янтарного ангидрида и нагревают до полной гомогенизации раствора. Оставляют на 6 ч при комнатной температуре. В течение времени выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2,66г (75%). Кристаллизуют из изопропанола. Иглы. Температура плавления 233°C (разложение). Соединение представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в диметилформамиде и диметилсульфоксиде.

Вычислено, %: N 7,88; S 9,02.

$C_{12}H_{11}N_2O_3SBr$

Найдено, %: N 8,01; S 9,15.

Данные ИК-спектров (cm^{-1}):

ν_{CO} 1682; ν_{NH} 1590; ν 3191.

Пример 2. Изучение фармакологической активности 4-(п-бромфенил) тиазолил-2-сукциаминовой кислоты (соединение 1).

Антифлогистическая активность определена по методике Е.Ю. Стрельникова. Опыты проведены на белых мышах массой 18-20г. Воспаление вызывают путем впрыскивания в толщу бедра одной из лапок 0,1мл 2,5%-ного раствора формалина. Соединение 1 вводят в желудок из расчета 100мг/кг массы животного за два часа до инъекции формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флогогенного соединения.

О выраженности воспалительного отека можно судить по приросту веса воспаленных и невоспаленных лапок опытных групп по отношению к контролю. Контролем служат аналогичные мыши, не получившие исследуемого соединения.

Для сравнения исследован широко применяемый в медицинской практике препарат противовоспалительного действия бутадион.

Гепатозащитное действие оценивают по активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови (АлАТ), Гепатозащитная активность изучена параллельно с широко применяемым в медицинской практике препаратом силибором.

Опыты проведены на 24 крысах-самцах (150-200г) на модели поражения печени четыреххлористым углеродом. При этом 18 животным подкожно вводят 50-ный масляный раствор четыреххлористого углерода из расчета 0,5мл/100г массы. Из них 6 животных за 1ч до введения четыреххлористого углерода внутривентриально вводят соединение 1 в дозе 25мг/кг. В такой же дозе (ED_{50}) вводят эталонный гепатозащитный препарат силибор (25мг/кг).

Второй серией животных получен силибор в дозе 25мг/кг (ED_{50}).

Третьей серией животных получен только четыреххлористый углерод, вызвавший токсическое поражение печени. Четвертая серия интактных крыс служит контролем. Животных забивают путем декапитации через 24 ч после введения четыреххлористого углерода.

Активность аланинаминотрансферазы сыворотки крови определяется по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином.

Острую токсичность соединения 1 определяют на белых мышах массой 18-20г при пероральном введении.

Результаты всех исследований приведены в таблице.

Следовательно соединение 1 на 19% более эффективно, чем бутадион, и на 26% превышает по эффективности силибор при одинаковой с ним токсичности. Таким образом, соединение 1 может являться перспективным для создания гепатопротектора с высокой активностью, низкой токсичностью и с противовоспалительным эффектом.

Изучение гепатозащитной и противовоспалительной активности и острой токсичности 4-(п-бром-фенил)-тиазолил-2-сукциаминовой кислоты

Соединение	Доза, мг/кг	Усиление гепатозащитной функции, %	Угнетение воспалительного отека, %	LD_{50} для мышей, внутрибрюшинно, мг/кг
Соединение 1	25	72	-	6200
	100	-	36	
Силибор	25	46		6215
Бутадион	100	-	17	250