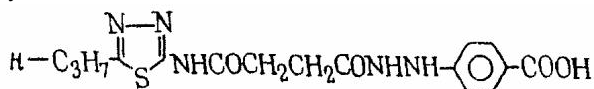


Настоящее изобретение относится к области новых биологически активных химических соединений, конкретно к п-карбоксифенилгидразиду N-2-(5-н-пропил-1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты формулы I



проявляющему диуретическую, антигипоксическую и гипогликемическую активность.

В силу указанных свойств соединение формулы I может найти применение в медицинской практике.

Цель настоящего изобретения - расширение спектра действия производных N-2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты за счет разработки соединения, проявляющего комплексный фармакологический эффект - диуретическую, антигипоксическую и гипогликемическую активность при низкой токсичности.

Пример 1. Синтез соединения формулы I. В 20мл изопропилового спирта растворяют 0,23г (0,01г х экв/г) металлического натрия и прибавляют 1,88г (0,01 моль) солянокислого п-карбоксифенилгидразида и после 5-мин перемешивания 2,25г (0,01 моль) 5-н-пропил-2-(1,5,4-тиадиазолил)-имида янтарной кислоты. Нагревают до полного растворения последнего и еще 5 мин. Через некоторое время из гомогенного раствора выпадает осадок, который отфильтровывают и сушат. Кристаллизуют из водного диметилформамида ДМФА. Иглы. Выход 3,05г (81%), т.пл. 192°C (разложение).

Для $C_{16}H_{19}N_5O_4S$

Вычислено, %: N 18,55; S 8,49.

Найдено, %: N 18,40, S 8,50.

ИК-спектры, cm^{-1} : ν_{CO} 1692, δ_{NH} 1575, ν_{NH} 3220.

Соединение - бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в минеральных кислотах, ДМФА, диметилсульфоксиде.

Пример 2. Изучение фармакологической активности и токсичности соединения формулы I.

Изучение гипогликемического эффекта проводят на шести здоровых кроликах-самцах одного возраста весом 2 - 2,5кг породы Шиншилла. Рацион животных состоит из сена, овса и воды. Исследуемое вещество вводят перорально в дозе 50мг/кг. Контролем служат аналогичные кролики, не получавшие исследуемого соединения. Кровь для анализа берут из ушной вены через 2, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после однократного введения исследуемого соединения.

Содержание сахара в крови у контрольной группы кроликов определяют через те же промежутки времени, что и у подопытных животных. Для сравнения параллельно исследуют бутамид, широко применяемый в медицинской практике как наиболее безвредный препарат гипогликемического действия.

Количество сахара в крови определяют ортотолуидиновым методом.

п-Карбоксифенилгидразид N-2-(5-н-пропил-1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты проявляет выраженную сахароснижающую активность. Характерно, что под его воздействием гипогликемия сохраняется через 24 ч на уровне 23%, в то время как бутамид к этому времени практически теряет активность (5%).

Мочегонные свойства указанного соединения определяют на 10 белых мышах весом 18 - 20г, которым вводят вещество в дозе 100мг/кг через рот на фоне водной нагрузки.

Объем мочи, выделенной животными за 3 ч, служит показателем интенсивности мочеотделения. Полученное количество мочи у мышей как за каждый 1 ч, так и за весь опыт, пересчитывают на 100г веса животного.

Фармакологические исследования показывают, что предлагаемое соединение, проявляет выраженную диуретическую активность и повышает мочеотделение у мышей на 300%, что на 70% превышает активность широко применяемого в клинической практике гипотиазида (230%),

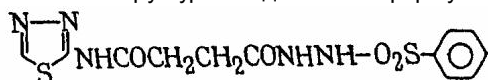
Противогипоксическую активность определяли на модели гипоксической гипоксии в дозе 1/10 LD₅₀ по методике подъема на 12км за 8 мин.

Синтезированное соединение проявляет выраженную антигипоксическую активность, увеличивая время выживаемости животных на 56% по сравнению с животными, получавшими дибазол, и на 116% больше по сравнению с контрольной группой.

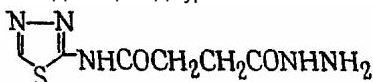
Острая токсичность синтезированного соединения изучалась на белых мышах обоего пола весом 18 - 20г. Препараты вводили внутривенно и перорально.

Результаты исследований приведены в таблице.

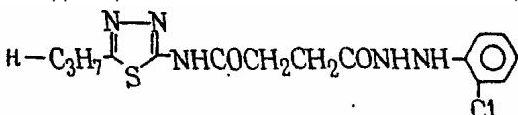
Для сравнения в таблице представлены данные по фармакологической активности с наиболее активными аналогами по структуре соединением формулы II



обладающим диуретической и гипогликемической активностью, соединением формулы III



обладающим антигипоксической активностью, соединением формулы IV



обладающим гипогликемической активностью, и соединением формулы V



обладающим диуретической и антигипоксической активностью.

Сравнительная характеристика гипогликемической, антигипоксической диуретической активности, острой токсичности предлагаемого совпадения с аналогами по структуре и эталонными препаратами.

Сравнительный анализ данных таблицы показывает, что предлагаемое соединение по диуретическому эффекту на 60 - 70% превосходит все аналоги, по сахароснижающему действию не уступает или превосходит активность аналогов, по антигипоксическому действию уступает аналогам, имеет значительно меньшую токсичность, чем аналоги, кроме соединения формулы V.

Кроме того, предлагаемое соединение обладает комплексным фармакологическим действием, проявляя диуретическую, антигипоксическую и гипогликемическую активность, что позволяет рекомендовать п-карбоксифенил-гидразид N-2-(5-н-пропил-1,3,4-тиадазолил)-сукцинаминовой кислоты для углубленных исследований с целью разработки препарата с комплексным эффектом, так как препарат снижающий отечность (диуретик), устраняющий последствия гипоксии (ангиопокант) и способствующий восстановлению тканей при патологических процессах (диабет, воспаления, почечная недостаточность) является актуальным.

Таблица

Соединение	Снижение сахара в крови, X по отношению к исходным данным через, ч						Увеличение времени жизни в условиях гипоксии	Объем мочи, X, выделенной за 3 ч опыта по отношению к контролю	LD ₅₀
	2	4	6	7	19	24			
Предлагаемое соединение формулы I	30	41	41	38	34	23	213	300	830 внутривенно 3640 перорально
Аналог-соединение формулы II	17	33	40	20	19	19	-	230	3500 перорально
Аналог-соединение формулы III	-	-	-	-	-	-	230	-	400 внутривенно
Аналог-соединение формулы IV	25	45	41	35	35	30	-	-	1200 перорально
Аналог-соединение формулы V	-	-	-	-	-	-	266	240	4200 перорально 700 внутривенно
Вутамид	20	25	30	24	23	5	-	-	1800 перорально
Дибазол	-	-	-	-	-	-	160	-	100 внутривенно
Гипотиазид	-	-	-	-	-	-	-	230	2200 перорально 1175 внутривенно
Контроль	+1	+0,5	0	+0,5	0	+1	100	100	-