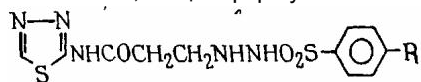


Изобретение относится к новым биологически активным веществам, конкретно к аренсульфогидразидам N-(1,3,4-тиадиазолил-2)-сукцинаминовой кислоты, проявляющим сахароснижающую активность, общей формулы I



где R - CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>.

Данные соединения могут найти применение в медицинской практике в качестве антидиабетических препаратов.

Целью изобретения является повышение длительности сахароснижающего действия.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. n-Метилбензолсульфогидразид N-(1,3,4-тиадиазолил-2)-сукцинаминовой кислоты.

К 1,86г (0,01 моль) n-метилбензолсульфогидразида в 5мл диметилформамида (ДМФА) приливают раствор 1,83г (0,01 моль) N-(1,3,4-тиадиазолил-2)-сукцинимиды в 5мл ДМФА и нагревают 4 - 6 мин. Через некоторое время из гомогенного раствора выпадает осадок, который отфильтровывают и сушат. Выход 2,51г (68%). Кристаллизуют из водного ДМФА. Иглы. Т.пл. 186°C (разл).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Вычислено, %: N 18,95; S 8,68.

Найдено, %: N 18,99; S 8,70.

Данные ИК-спектров:  $\nu_{CO}$  - 1681см<sup>-1</sup>;  $\delta_{NH}$  - 1569см<sup>-1</sup>;  $\nu_{NH}$  - 3330 и 3223см<sup>-1</sup>;  $\nu_{SO_2}^{\alpha S}$  - 1339 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{SO_2}^S$  - 1175см<sup>-1</sup>.

Пример 2. n-Сульфамойл-бензолсульфогидразид N-2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты (получают аналогично). Выход 3,26г (75%). Кристаллизуют из водного ДМФА. Иглы. Т.пл. 199°C (разл).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>

Найдено, %: N 19,36; S 22,16.

Вычислено, %: N 19,34; S 22,14.

Данные ИК-спектра:  $\nu_{CO}$  - 1686см<sup>-1</sup>;  $\delta_{NH}$  - 1571см<sup>-1</sup>;  $\nu_{NH}$  - 3363 и 3260 см<sup>-1</sup>;  $\nu_{SO_2}^{\alpha S}$  - 1339см<sup>-1</sup>;  $\nu_{SO_2}^S$  - 1156см<sup>-1</sup>.

Синтезированные соединения общей формулы I - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в водных растворах щелочей, кислотах, ДМФА и диметилсульфоксида (ДМСО).

Пример 3. Изучение биологической активности и токсичности синтезированных соединений.

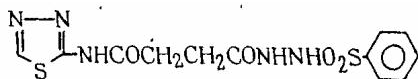
Изучение сахароснижающего действия проводят на шести здоровых кроликах-самцах одного возраста массой 2 - 2,5кг породы Шиншилла.

Рацион животных составляют сено, овес и вода.

Контролем служат аналогичные кролики, не получившие исследуемых соединений. Кровь для анализа берут из ушной вены через 2, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после однократного введения исследуемых соединений.

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

Количество сахара в крови определяют ортотолуидиновым методом. Результаты исследований представлены в таблице, в которой также приведены (п.3) данные по сахароснижающему действию и токсичности ближайшего аналога по структуре формулы II



Синтезированные соединения общей формулы I проявляют выраженную сахароснижающую активность. Как свидетельствуют данные таблицы, уже через 2 ч после введения изучаемых соединений у кроликов развивается устойчивая гипогликемия, которая вскоре достигает максимума -38 - 59%, что на 8 - 20% больше, чем у бутаимида. Характерно, что синтезированные соединения проявляют более длительное сахароснижающее действие. Так, бутаимид через 24 ч снижает уровень сахара на 5%, т.е. становится практически неактивным, в то время как исследуемые вещества сохраняют активность на уровне 23 - 30%.

Сопоставление действия синтезированных соединений и соединения аналога свидетельствует о том, что n-метилбензолсульфогидразид N-(1,3,4-тиадиазолил-2)-сукцинаминовой кислоты на протяжении всего опыта на 11 - 26% превосходит активность аналога. Его эффект характеризуется быстрым нарастанием (42% на втором часу опыта) и длительностью действия (30% через 24 опыта).

n-Сульфамойлбензолсульфогидразид N-(1,3,4-тиадиазолил-2)-сукцинаминовой кислоты имеет приблизительно равную с аналогом активность, т.к. в течение первых 6 ч опыта на 2 - 7% уступает активности аналога, но за последующие 16 ч опыта превышает ее на 4 - 12% с учетом процента колебания уровня сахара в крови контрольных животных; 2%-ная разница показателей является статистически недостоверной.

Острую токсичность синтезированных соединений изучают на белых мышах обоего пола массой 18 - 20г при пероральном введении.

Результаты приведены в таблице.

Изучение острой токсичности показало, что соединения общей формулы I являются менее токсичными, чем бутаимид.

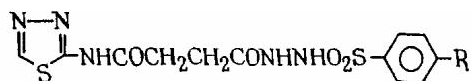
n-Метилбензолсульфогидразид N-(1,3,4-тиадиазолил-2)-сукцинаминовой кислоты несколько уступает по токсичности аналогу по структуре при значительно более высоком сахароснижающем действии. n-Сульфамойлбензолсульфогидразид N-(1,3,4-тиадиазолил-2)-сукцинаминовой кислоты имеет меньшую токсичность, чем аналог по структуре.

Данные, подтверждающие выраженную сахароснижающую активность соединений общей формулы I,

позволяют рекомендовать их для углубленных исследований с целью разработки гипогликемического препарата с высокой активностью и низкой токсичностью.

Таблица

Острая токсичность и динамика сахара в крови под влиянием аренсульфогидазидов N-2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты общей формулы



№№ п/п	Значение в соединениях	% снижения сахара в крови по отношению к исходным данным через... часов						LD <sub>50</sub> для мышей, мг/кг
		2	4	6	8	10	24	
1	CH <sub>3</sub>	42	59	53	42	41	30	3200
2	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10	31	38	32	31	23	4100
3	H	17	33	40	20	19	19	3500
4	Бутамид	22	25	30	23	22	5	1800
5	Контроль	+0,1	+0,3	0	-0,5	0	-1	-