

Изобретение относится к области биологически активных химических соединений, конкретно к γ -диметиламинопропиламиду 5-бутил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты формулы I



который обладает анальгетической, противовоспалительной, диуретической и гипогликемической активностью.

Указанные свойства позволяют предполагать возможность применения его в качестве средства комплексного действия: анальгетического, противовоспалительного, диуретического и гипогликемического.

Целью изобретения является создание веществ, обладающих более широким спектром действия и менее токсичных.

Пример. γ -Диметиламинопропиламид 5-бутил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты (I).

К раствору 2,43г (0,01г-моль) метилового эфира 5-бутил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты в 15мл этанола прибавляют 1,02г (0,01г-моль) γ -диметиламинопропиламина и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. Кристаллизуют из этанола. Т.пл. 167 - 168°C. Выход 2,82г (90,1%).

Найдено, %: N 22,15; S 10,05,

$C_{13}H_{23}N_5O_2S$

Вычислено, %: N 22,35, S 10,23;

R_f 0,86.

ИК-спектр, cm^{-1} : 3330, 3020, 2950, 1660, 1585, 1480, 1420, 1240, 1080.

Хроматографическая константа R_f определена на пластине Silufol в системе растворителей этанол-гексан-хлороформ (1:1:1) и проявлена парами йода.

Анальгетическая активность полученного соединения изучена на белых мышах обоего пола массой 18 - 20г. Всего поставлено 36 опытов. Вещество вводят животным перорально в дозе 44,7мг/кг эквимолекулярной ЭД₅₀ анальгина (ЭД₅₀ анальгина 50мг/кг). Определение анальгетической активности проводят на модели уксусных корчей. Для этого через 15 мин после введения исследуемого соединения внутрибрюшинно вводят 3%-ный раствор уксусной кислоты в дозе 300мг/кг. Соединение формулы I является активным анальгетиком, превышающим по активности анальгин в 1,6 раза, бутадиион в 1,9 раза.

Противовоспалительную активность соединения формулы I определяли на белых мышах массой 18 - 20г по методике Стрельникова Ю.Е. Воспаление вызывали путем впрыскивания в толщу бедра одной из лопаток 0,1мл 2,5%-ного раствора формалина. Исследуемое вещество вводили внутрижелудочно из расчета 102мг/кг массы животного (доза эквимолекулярна ЭД₅₀, бутадииона 100мг/кг) за 2 ч до инъекции формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флогенного вещества.

О выраженности антиэкссудативного эффекта исследуемого соединения судят по разности в массе воспаленных и невоспаленных лапок опытных групп животных по отношению к контролю. Всего поставлено 72 опыта. Изучение противовоспалительного действия γ -диметиламинопропиламида 5-бутил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты проводили в сравнении и параллельно с бутадиионом. Последний вводят в дозе 100мг/кг (ЭД₅₀) массы животного также внутрижелудочно.

Результаты опытов показали, что противовоспалительная активность нового соединения равна активности бутадииона и даже несколько превосходит ее (см. табл. 1).

Мочегонные свойства нового соединения изучали на 12 белых мышах массой 18 - 20г, которым вводили вещество в дозе 177мг/кг (эквимолекулярной дозе диакарба 125мг/кг) внутрижелудочно на фоне водной нагрузки. Одновременно с этим другая группа животных получала диакарб в дозе 125мг/кг с той же водной нагрузкой. В этой дозе диакарб в эксперименте вызывает выраженный диуретический эффект. Объем мочи, выделенный животными за 5 ч, служил показателем мочегонной активности вещества и стандарта. Полученное количество мочи у мышей, как за каждый час, так и за весь опыт пересчитывали на 100г массы животного. Исследования показали, что новое соединение превосходит по активности известных диуретик диакарб на 31% (см. табл. 2).

Гипогликемическую активность синтезированного соединения исследовали на кроликах при однократном пероральном введении в сравнении с широко применяемым в медицинской практике бутамидом. Уровень сахара в крови определяли орто-толуидиновым методом через 2, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после введения препарата в дозе 58мг/кг, эквимолекулярной дозе бутамида 50мг/кг.

Т а б л и ц а 1
Анальгетическая, противовоспалительная активность и токсичность γ -диметиламинопропиламида 5-бутил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты (I)

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгезирующий эффект, %	Противовоспалительный эффект, %	ЛД ₅₀ для мышей, мг/кг
I	*	81±1,9	24±0,3	4850
Бутадион	100	41±0,6	22±0,5	270
Анальгин	50	50±0,8	-	1197

П р и м е ч а н и е: * - Эквимолекулярная ЭД₅₀ анальгина 44,7 мг/кг; эквимолекулярная ЭД₅₀ бутадиона 102 мг/кг.

Результаты исследований показали, что соединение I в среднем за 24 ч превосходит по активности бутамид и соединение формулы II в 1,3 и 1,9 раза соответственно (см. табл. 2).

Т а б л и ц а 2
Диуретическая, гипогликемическая активность и острая токсичность γ -диметиламинопропиламида 5-бутил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты

Соединение	Снижение сахара в крови, %, через ч						Объем мочи, %, выделенный мышами за 5 часов опыта по отношению к контролю*	ЛД ₅₀ для мышей, мг/кг
	2	4	6	8	10	24		
I	17	30	39	37	29	18	241	2850
II	13	16	27	20	12	6	-	540
Бутамид	21	25	30	24	23	5	-	700
Диакарб	-	-	-	-	-	-	210	1077

* Объем мочи, выделенный контрольной группой мышей, принят за 100%.

Острую токсичность полученного соединения и стандартных препаратов изучали на белых мышах обоего пола массой 18 - 20г. Исследуемое вещество вводили внутривенно в дозах 100, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 и 5000мг/кг. На каждую дозу брали 6 животных, за которыми вели наблюдение в течение 7 дней. Полученные данные были подвергнуты математическому анализу. Сравнимые средние величины считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Острая токсичность изученного соединения, рассчитанная по методу пробит-анализа Прозоровского В.Б., меньше, чем у бутадиона, анальгина, бутамида, диакарба и соединения формулы II соответственно в 18; 4; 7; 4,5 и 9 раз.

Соединение I обладает несколькими видами активности (анальгетическая, противовоспалительная, диуретическая, гипогликемическая), что значительно расширяет возможности применения его в медицинской практике.

Изученное соединение по активности и безвредности значительно превосходит широко применяемые в медицинской практике препараты и структурный аналог соединения формулы II:

по анальгетической активности активнее анальгина в 1,6 раза и в 4 раза менее токсичнее его,
по анальгетической активности активнее бутадиона в 1,9 раза и в 18 раз менее токсичнее его,
противовоспалительная активность равна активности бутадиона и в 18 раз менее токсичнее его,
по диуретической активности на 31% активнее диакарба и в 4,5 раза менее токсичнее его,
по гипогликемической активности превосходит бутамид и структурный аналог соединения формулы II в 1,3 и 1,9 раза соответственно, являясь менее токсичным в 7 и 9 раз соответственно.

Малая токсичность соединения и высокая эффективность как анальгезирующего вещества, обладающего противовоспалительными, диуретическими и гипогликемическими свойствами, делает перспективным создание на его основе безвредного и высокоэффективного ненаркотического анальгетика с противовоспалительной, диуретической и гипогликемической активностью,