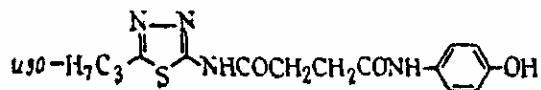


Настоящее изобретение относится к области биологически активных веществ, конкретно - к N'-4'-оксифенил-N-2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазолил)-диамиду янтарной кислоты формулы I



проявляющему гепатозащитное и диуретическое действие.

Целью предлагаемого изобретения является новое соединение, сочетающее в себе диуретическую, гепатозащитную активность и низкую токсичность.

Пример 1. Фармакологические исследования N'-4'-оксифенил-N-2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазолил)-диамида янтарной кислоты проводят на выявление диуретической, гепатозащитной и острой токсичности.

Мочегонные свойства приведенного соединения определяют на 10 мышах массой 18 - 20г, которым вводят вещества в дозе 113мг/кг через рот на фоне водной нагрузки. Исследования проведены в сравнении с дихлотиазидом.

Объем мочи, выделенной животными за 3 ч, служит показателем интенсивности мочеотделения. Полученное количество мочи у мышей как за каждый час, так и за весь опыт пересчитывают на 10г массы животного.

Гепатозащитное действие оценивалось по активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови (АПАТ). Гепатозащитная активность исследуемого соединения изучалась параллельно с широко применяемым в медицинской практике препаратом "Силибор".

Опыт проводился 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 животным (первая серия) за 1 ч до введения четыреххлористого углерода внутривенно вводят изучаемое соединение в дозе 20мг/кг (изолетальная доза силибора 25мг/кг).

Вторая серия животных получала силибор в дозе 25мг/кг (ЕД₅₀).

Третья серия животных получает только четыреххлористый углерод, вызывающий токсическое поражение печени. Четвертая серия интактных крыс служит контролем. Животных забивают путем декапитации через 24 ч после введения четыреххлористого углерода.

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

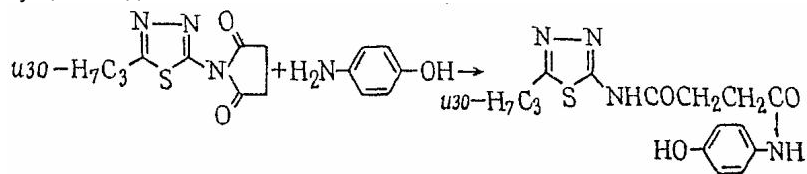
Полученные экспериментальные данные представлены в таблице.

Результаты проведенных опытов показали, что исследуемое соединение проявляет выраженную диуретическую и гепатозащитную активность. Из данных таблицы видно, что исследуемое вещество превосходит по активности известный диуретик гипотиазид на 101%, а гепатопротектор силибор на 21%.

Острая токсичность синтезированного соединения и препаратов-аналогов изучалась на белых мышах обоего пола весом 18 - 20г. Препараты вводили перорально. На каждую дозу брали шесть животных, за которыми вели наблюдение в течение 5 дней.

Результаты эксперимента приведены в таблице.

Пример 2. Синтез соединения I осуществляется реакцией N-2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазолил)-сукцинимидом с 4-оксианилином по схеме



Смесь 2,25г (0,01 моль) N-2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазолил)-сукцинимидом, 1,09г (0,01 моль) 4-оксианилина и 20мл ацетона нагревают в течении 30 мин с обратным холодильником. Охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Выход 84%. Кристаллизуют из этанола. Иглы; т.пл. 145 - 147°C.

Вычислено, %: N 16,75; S 9,58.

Брутто-формула C₁₅H₁₈N₄O₃S.

Найдено, %: N 16,81; S 9,35.

ИК-спектры: ν_{CO} - 1706, 1663см⁻¹; δ_{NH} - 1560см⁻¹; ν_{NH} - 3292, 3190 см⁻¹.

Синтезированное соединение I - бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в водных растворах щелочей, кислотах, ДМФА и ДМСО.

Идентификацию и строение полученного соединения подтверждали данными элементного анализа и ИК-спектров.

Соединение	Доза, мг/кг	Усиление диуреза, %	Усиление гепатоза- щитной функции печени, %	LD ₅₀ для мышей при перораль- ном вве- дении, мг/кг
I	x	331	67	5100
Силибор	25	-	46	6200
Дихлотиа- зид	100	230	-	2200
Бензамид 5-н-про- пил-2-(1, 3,4-триа- диазо- лил)-ами- да янтар- ной кис- лоты	0,3	150		760 г/кг при внутри- брюшинном введении

Примечание.

x - 113 мг/кг, эквимолекулярная (100 мг/кг
дихлотиазида, 20 мг/кг изотетраина
20 мг/кг) силибора