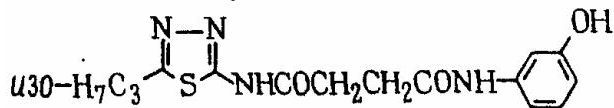


Изобретение относится к области синтеза биологически активных веществ, конкретно - к 3-оксифениламиду 5-изопропил-2-(1,3,4-тиадиазолил) сукцинаминовой кислоты формулы I



проявляющему диуретическую, антиоксидантную и противовоспалительную активность.

Целью изобретения является создание нового соединения, сочетающего в себе диуретическую, противовоспалительную и антиоксидантную активность и низкую токсичность.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Фармакологические исследования проведены на выявление диуретической, антиоксидантной, противовоспалительной активности и острой токсичности.

Диуретическая активность изучена на 24 белых мышах массой 20 - 25г. Изучаемое соединение вводят в дозе 112мг/кг, эквивалентной 100мг/кг дихлотиозида. В течение 3 ч после введения препаратов и водной нагрузки изучают количество мочи, выделяемое животными (по 6 мышей в серии). Интактные мыши служат контролем, группа мышей получает вещество сравнения - дихлотиозид в дозе 100мг/кг.

Противовоспалительную активность определяют по методике Стрельникова Е.Ю. Опыты проводят на белых мышах массой 18 - 20г. Воспаление вызывают путем впрыскивания в толщу бедра одной из лапок 0,1мл 2,5%-ного раствора формалина. Исследуемое вещество вводят в дозе 108мг/кг массы животного за 2 ч до инъекции формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флогогенного соединения. Исследуемое вещество вводят внутривенно.

О выраженности воспалительного отека судят по приросту массы воспаленных и невоспаленных лапок опытных групп по отношению к контролю. Контролем служат аналогичные мыши, не получавшие исследуемого соединения. Параллельно исследуют широко применяемый в медицинской практике препарат бутадион.

Величину антиоксидантного эффекта устанавливают по содержанию малонового диальдегида в гомогенате печени. Опыт проводят на 12 крысах-самках (120 - 200г), для усиления перекисидации получавших 50%-ный масляный раствор  $\text{CCl}_4$  (5мл/кг).

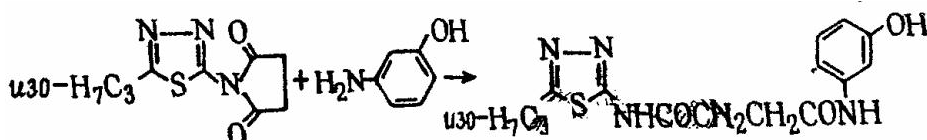
При этом за час до введения  $\text{CCl}_4$ , животным внутримышечно вводят исследуемое вещество в дозе 65мг/кг (эквивалентная 50мг/кг  $\alpha$ -токоферола ацетата (витамин Е). Через сутки после введения  $\text{CCl}_4$  животных декапitiруют, печень гомогенизируют и определяют в ней содержание малонового диальдегида. Параллельно в аналогичных условиях изучают антиоксидантный эффект  $\alpha$ -токоферола ацетата в дозе 50мг/кг.

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

Результаты исследований (см. таблицу) свидетельствуют о том, что 3-оксифениламид 5-изопропил-2-(1,3,4-тиадиазолил) сукцинаминовой кислоты не только вдвое превышает эффект бутадиона, на 27% действие витамина Е и на 80% активность дихлотиозида, но по классификации Сидорова К.К. относится к разряду практически нетоксичных веществ.

Пример 2.

Синтез данного соединения осуществляют при взаимодействии N-2(5-изопропил-1,3,4-тиадиазолил) сукцинимидом с 3-оксианилином по схеме



Соединение - бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в растворах щелочей, ДМФА, ДМСО, труднорастворимое в воде, спирте и других органических растворителях.

Идентификация и строение полученного вещества подтверждена данными элементного и ИК-спектров.

К раствору 2,25г (0,01 моль) N-2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазолил) сукцинимидом в 15мл сухого ацетона прибавляют 1,09г (0,01 моль) 3-оксианилина. Реакционную массу нагревают в течение 30 мин с обратным холодильником, охлаждают, осадок отфильтровывают и сушат. Выход 70%. Кристаллизуют из водного ДМФА. Иглы, т.пл. 212 - 214°C.

Вычислено, %: N 16,75; S 4,58.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ .

Найдено, %: N 16,49; S 9,64.

ИК-спектры,  $\text{cm}^{-1}$ :

$\nu_{\text{CO}}$  1669, 1640;

$\delta_{\text{NH}}$  1555;

$\nu_{\text{NH}}$  3288.

Соединение	Доза, мг/кг	Угнетение воспалительного отека, %	Угнетение перекисного окисления липидов, %	Усиление диуреза, %	L D <sub>50</sub> для мышей, мг/кг
Предлагаемое	*	35	68	310	5050
Бутадион	100	17			260
Витамин Е	50		41		5250
Дихлотиазид	100			230	2200
Бензиламид 5-н-Пропил-2- (1,3,4-триди- азобил) амида янтарной кис- лоты	0,3 г/кг 50			150	760 г/кг при внутри- брюшинном введении

\* При определении соответствующего  
биоэффекта доза составляет:

108 мг/кг (эквимолекулярная

100 мг/кг бутадиона);

65 мг/кг (эквимолекулярная 50 мг/кг  
витамина Е);

112 мг/кг (эквимолекулярная

100 мг/кг дихлотиазид).