

Изобретение относится к новым биологически активным химическим соединениям, а именно к гидразидам бензотиазолил-2-оксаминовых кислот, проявляющих противовоспалительную и анальгетическую активность.

Указанные свойства позволяют предполагать возможность применения этих соединений в медицине.

Целью изобретения является выявление нового сочетания комплексного действия в ряду производных бензотиазолил-2-оксаминовых кислот.

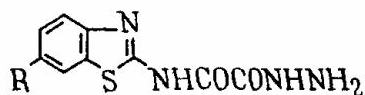
Пример 1. Получение гидразида бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 1).

К 2,36г (0,01 моля) метилового эфира бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты в метаноле прибавляют 0,5г (0,01 моля) гидразингидрата. Нагревают до полного растворения осадка и оставляют на 6 ч. Подкисляют разбавленной уксусной кислотой до pH 5. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат,

Выход 2,08г (88%).

Аналогично получают гидразид 6-(β-диэтиламиноэтоксикарбонил)-бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 2).

Физико-химические свойства соединений 1 и 2 формулы



приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Соединение	R	Выход, %	T _{пл} , °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R _f [*]
				N	S		N	S	
1	H	88	340-342	24,01	13,71	C ₉ H ₈ N ₄ O ₂ S	23,72	13,58	0,66
2	COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	84	198 (разлагаются)	18,61	9,55	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	18,46	9,39	0,19

П р и м е ч а н и е. * В системе бутанол - CH₃COOH - вода (4:1:5).

ИК-спектры, см⁻¹: 1 - ν_{CO} 1655, ν_{NH} 1595, δ_{NH} 3340
2 - ν_{CO} 1660, ν_{NH} 1580, δ_{NH} 3340.

Противовоспалительную активность соединений 1 и 2 определяли по методике Е.Ю. Стрельникова. В качестве эталона использовали бутадион. Опыты проводили на белых мышах массой 18 - 20г. Воспаление вызывали путем впрыскивания, в толщу бедра одной из лапок 0,1мл 2,5%-ного раствора формалина. Исследуемые вещества вводили в желудок из расчета 100мг/кг массы животного (бутадион в этой дозе оказывает максимальное противовоспалительное действие) за 2 ч до инъекции формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флогогенного соединения.

О выраженности воспалительного отека судили по приросту массы воспаленных и невоспаленных лапок опытных групп по отношению к контролю.

Контролем служили аналогичные мыши, не получавшие исследуемого соединения. Всего было поставлено 48 опытов.

Анальгетическую активность соединений 1 и 2 определяли на белых мышах обоего пола массой 18 - 20г. В качестве эталона использовали анальгин. Всего было поставлено 48 опытов. Вещества вводили животным перорально в дозах (соединение I 36,9 мг/кг и соединение II 59,4мг/кг), эквимольных ЭД₅₀ анальгина (55мг/кг). Определение анальгетической активности веществ проводили на модели "уксусных корчей". Для этого через 1 ч после введения исследуемых соединений внутрибрюшинно вводили 3%-ный раствор уксусной кислоты в дозе 300мг/кг. Эффективность соединений оценивали по способности уменьшать (%) количество "корчей" (подсчет в течение 20 мин) по сравнению с контрольными животными.

Острую токсичность соединений 1 и 2 изучали на белых мышах обоего пола массой 18 - 20г. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозах 100, 500, 1000, 2000, 2500 и 3000мг/кг. На каждую дозу брали 6 животных, за которыми вели наблюдение в течении 7 дней. Полученные данные были подвергнуты математическому анализу. Сравниваемые средние величины считали статистически достоверными при p < 0,05.

Острая токсичность изученных соединений, рассчитанная по методу пробит-анализа В.Б. Прозоровского, меньше в 6,6 и 9,2 и 1,5 и 1,9 раза, чем у бутадиона и анальгина соответственно.

Результаты всех испытаний по противовоспалительной, анальгетической активности и токсичности гидразидов бензотиазолил-2-оксаминовых кислот приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Соединение	% угнетения воспаления	Анальгетическая активность, %	LD ₅₀ для мышей, мг/кг
1	50±1,2	71±1,3	1800
2	57±1,4	49±1,2	2500
Бута- дион	21±0,7	42±1,1	270
Аналь- гин	-	49±1,1	1197

Как видно из приведенных данных, новые соединения превосходят известные препараты по эффективности противовоспалительного и анальгетического действия при более низкой токсичности и являются перспективными для создания на их основе ненаркотических анальгетиков.