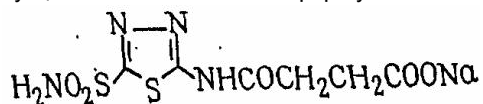


Изобретение относится к области синтеза биологических активных веществ, а именно к производным сукцинаминовой кислоты формулы I



Целью изобретения является новое производное сукцинаминовой кислоты, проявляющее диуретическую активность в сочетании с противовоспалительными, антиоксидантными и гепатозащитными свойствами.

Пример 1. Синтез соединения I осуществляется при взаимодействии 5-сульфамил-2-(1,3,4-тиадазолил)-сукцинаминовой кислоты с метилатом натрия с последующим осаждением сухим ацетоном.

Соединение I бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в растворах щелочей, ДМФА, ДМСО, в воде, хуже растворимо в спирте и других органических растворителях.

Идентификацию и строение полученного вещества подтверждали данные элементарного анализа и ИК-спектров.

2,8г (0,01 моль) 5-сульфамил-2-(1,3,4-тиадазолил)-сукцинаминовой кислоты растворяют при нагревании в растворе метилата натрия, полученного из 0,23 (0,01г-ат) натрия и 10мл абсолютного метанола. После растворения смесь охлаждают и добавляют 30мл сухого ацетона. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат.

Выход 78%, т.пл. 216°C (разложение).

Вычислено, %: N 18,53, S 21,21

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na

Найдено, %: N 18,42, S 21,15.

ИК-спектры:  $\nu_{\text{CO}}$  1690см<sup>-1</sup>,  $\delta_{\text{NH}}$  1558см<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{NH}}$  3180см<sup>-1</sup>.

Пример 2. Мочегонные свойства указанного соединения определяли на 10 белых мышах весом 18 - 20г, которым вводили вещества в дозе 102мг/кг через рот на фоне водной нагрузки. Исследования проведены в сравнении с дихлотиазидом.

Объем мочи, выделенной животными за 3 ч, служил показателем интенсивности мочеотделения. Полученное количество мочи у мышей как за каждый час, так и за весь опыт пересчитывали на 10г веса 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 вводили подкожно 50%-ный масляный раствор четыреххлористого углерода из расчета 0,5мл/100г массы. Из них 6 животным за 1 ч до введения четыреххлористого углерода внутрижелудочно вводили изучаемое соединение в дозе 20мг/кг изолетальной дозе силибора (25мг/кг).

Вторая серия животных получала силибор в дозе 25мг/кг (ЕД<sub>50</sub>).

Третья серия животных получила только четыреххлористый углерод, вызывавший токсическое поражение печени. Четвертая серия интактных крыс служила контролем. Животных забивали путем декапитации через 24 ч после введения четыреххлористого углерода.

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

Величина антиоксидантного эффекта устанавливалась по содержанию малонового диальдегида в гомогенизате печени. Опыт проводили на 25 крысах-самцах массой 120 - 180г для усиления процессов пероксидации, получавших 50%-ный масляный раствор ССl<sub>4</sub> (5мл/кг). За 1 ч до введения ССl<sub>4</sub> животным внутрижелудочно вводили исследуемые соединения в дозе 29,5мг/кг жвимолекулярной ЕД<sub>30</sub> (50мг/кг)  $\alpha$ -токодероля ацетата. Через 1 сут после введения ССl<sub>4</sub> животных декапитировали, печень гомогенизировали и определяли в ней содержание малонового диальдегида.

Параллельно в аналогичных условиях определяли антиоксидантный эффект  $\alpha$ -токодероля ацетата в дозе 50мг/кг (ЕД<sub>30</sub>).

Антифлогистическую активность определяли по методике Ф.Ю. Стрельникова. Опыты проводили на белых мышах массой 18 - 20г. Воспаление вызывали путем введения в толщу бедра одной из лапок 0,1мл 2,3%-ного раствора формалина. Исследуемые вещества вводили в желудок из расчета 100мг/кг (массы животного) за 2 ч до инъекции формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флогогенного агента.

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

Острая токсичность синтезированного соединения и препаратов-аналогов изучалась на белых мышах обоего пола весом 18 - 20г. Препараты вводили перорально. На каждую дозу брали 6 животных, за которыми вели наблюдения в течении 5 дней. Результаты приведены в таблице.

Результаты проведенных опытов показали, что исследуемое соединение проявляет выраженную диуретическую, противовоспалительную, антиоксидантную и гепатозащитную активность. Из данных таблиц видно, что исследуемое вещество превосходит по активности известный диуретик гипотиазид на 140%, гепатопротектор Силибор - на 9%, антиоксидантный эффект витамина Е - на 37% и противовоспалительное действие бутадиона - на 22%. Его острая токсичность (6200кг/кг) намного меньше, чем у витамина Е, дихлотиазида и бутадиона.

Соединение	Доза, мг/кг	Усиление диуреза, %	Усиления гепато- защитной функции, %	Пониже- ния пе- рекисно- го окис- ления ли- пидов, %	Снижения воспали- тельного отека, %	LD <sub>50</sub> о
I	x	370	55	78	39	6200
Силибор	25	-	46	-	-	6200
Витамин Е		-	-	44	-	5250
Бутадиион	100	-	-	-	17	260
Дихлотиазид	100	230	-	-	-	2200
5-Сульфамил- -2-(1,3,4-ти- адиазолил)- -амид янтар- ной кислоты	-	260	-	-	-	5000

x 102 мг/кг, эквимолекулярная 100 мг дихлотиазид.  
20 мг/кг, изолетальная 20 мг силибора.  
100 мг/кг, эквимолекулярная 100 мг бутадиион.  
29,5 мг/кг, эквимолекулярная 50 мг (ЕД<sub>50</sub>) токоферола ацетата (витамин Е).