

Изобретение относится к новым биологически активным химическим соединениям, а именно к производным 6-замещенной бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, проявляющим местноанестезирующую и диуретическую активность. Они могут найти применение в медицине в качестве препаратов комплексного действия - местноанестезирующего и диуретического.

Целью изобретения является выявление в ряду производных 6-замещенной бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты нового сочетания комплексного биологического действия.

Пример 1. Получение п-нитробензолгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 1).

К 2,5г (0,01 моль) гидразида-6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты в 40мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,8г (0,01 моль) безводного ацетата натрия. Постепенно при перемешивании добавляют 1,86г (0,01 моль) хлорангидрида п-нитробензойной кислоты. Перемешивают при комнатной температуре еще 10 мин, затем слегка нагревают и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 3,46г (87%).

Пример 2. Получение п-метоксибензильденгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 2).

К раствору 2,5г (0,01 моль) гидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты в 60мл ДМФА прибавляют 1,36г (0,01 моль) п-метоксибензальдегида (анисового альдегида). Смесь нагревают 20 мин и оставляют на 3 ч. Затем к раствору добавляют равный объем воды. Выпавший желтоватый осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2,3г (62%). Кристаллизуют из водного ДМФА.

Аналогично получают изопропилиденгидразид 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 3) и фурфурилиденгидразид 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 4).

Пример 3. Получение метилового эфира 6-(2-диэтиламиноэтоксикарбонил)-бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 5).

К раствору 2,93г (0,01 моль) 2-амино-(2-диэтиламиноэтоксикарбонил)-бензотиазола в 40мл сухого ацетона прибавляют 0,79г (0,01 моль) пиридина. К раствору при 0°C и тщательном, перемешивании в течение 30 мин прибавляют раствор 1,35г (0,011 моль) метоксалилхлорида в 20мл сухого ацетона. Реакционную смесь перемешивают еще 10 мин при 10°C. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2,84г (75%). Кристаллизуют из метанола.

Аналогично, только используя переосаждение ацетоном из метанола, получают этиловый эфир 6-(2-диэтиламиноэтоксикарбонил)бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение 6).

Соединение 1 - желтоватое кристаллическое соединение, растворимое в уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО, нерастворимое в воде и спирте.

Соединения 2 - 4 - бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, нерастворимые в воде, спирте.

Соединения 5 и 6 - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в воде, спирте, плохо растворимые в ацетоне.

Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров, индивидуальность контролируют методом тонкослойной хроматографии. Физико-химические характеристики соединений 1 - 6 приведены в табл. 1.

Изучение фармакологической активности производных 6-замещенной бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты.

Исследование местноанестезирующей активности проводили на лягушках обоего пола весом 45 - 47г. Анестезию у лягушек с интактной центральной нервной системой вызывали путем аппликации седалищного нерва ватным тампоном, который пропитывали раствором соединения из расчета 25мг/кг массы животного.

У животных препарировали седалищный нерв на уровне верхней трети бедра, затем в этом месте производили аппликацию ватным тампоном шириной 0,5см, который смачивали раствором соединения. По отсутствию общей двигательной реакции при раздражении проксимальной точки, т.е. на участке выше наложения тампона определяли нарушение проводимости по афферентным волокнам седалищного нерва.

О местноанестезирующей активности судили по времени отсутствия общей двигательной реакции при раздражении проксимальной точки.

Параллельно исследовали местно-анестезирующую активность новокаина. Всего поставлено 32 опыта.

Мочегонные свойства соединений 1 - 6 изучали на 18 - 30 белых мышах массой 18 - 20г, которым внутрижелудочно вводили исследуемое вещество в дозе, эквивалентной дозе дихлотиазид, в которой он проявляет максимальный диуретический эффект (50мг/кг), т.е. в дозах соответственно 67, 61, 49, 55, 64 и 66мг/кг массы животного. Вещества вводили на фоне водной нагрузки 1мл. Одновременно с этим другая группа животных получала дихлоазид в дозе 50мг/кг при той же водной нагрузке. Объем мочи, выделенной животными за 5 ч, служил показателем мочегонной активности исследуемого соединения и эталонного препарата. Полученное количество мочи как за каждый час, так и за весь опыт, пересчитывали на 100г массы животного. Контролем служили животные, не получавшие исследуемого соединения.

Острую токсичность синтезированных соединений и эталонных препаратов изучали на белых мышах массой 15 - 20г. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000 и 2500мг/кг. На каждую дозу брали 6 мышей, за которыми вели наблюдение в течение суток. Всего было поставлено для разных соединений от 72 до 186 опытов. Результаты всех испытаний приведены в табл. 2.

Таким образом, соединения 1 - 6 обладают двумя видами фармакологической активности (местноанестезирующей и диуретической), что значительно расширяет возможность их применения в медицинской практике.

Соединения 1 - 6 по местноанестезирующему действию соответственно в 6, 7,7, 13,3, 1,9, 5 и 16 раз активнее новокаина. При этом их острая токсичность в 8,05, 9,4, 7,8, 5,3, 1,4, и 2,1 раза соответственно меньше, чем у новокаина. По диуретическому действию синтезированные соединения в 1,8, 4,0, 2,2, 3,2, 1,4 и 1,1 раза активнее дихлотиазид. При этом их токсичность ниже, чем у дихлотиазид в 1,4 (1), 17, (2) и 1,4 (3)






паза, соединение 4 по острой токсичности равно дихлотиазиду, а токсичность соединений 5 и 6 превышает токсичность дихлотиазида.

Соединения 1 - 6 не являются производными п-аминобензойной кислоты как новокаин, что не создает противопоказаний к его совместному применению с сульфаниламидными препаратами.

Высокая активность соединений 1-6 как местноанестезирующих и диуретических средств делает перспективным создание их на основе высокоэффективных местных анестетиков с диуретическим эффектом, которые могли бы использоваться при патологических процессах, сопровождающихся отеком тканей с болевым синдромом.

Физико-химические характеристики производных 6-замещенной бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты

Т а б л и ц а 1

Соединения	R ₁	R ₂	Выход, %	Температура плавления, °C	Вычислено, %		Брутто-формула	Найдено, %		R _f	ИК, см ⁻¹
					N	S		N	S		
1	H ₃ C-	-NH-NHCO- 	87	228 (разлагается)	17,54	8,03	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	17,87	8,18	0,77*	1340, 1520, 1660, 3240
2	"	-NHN=CH- 	62	242-2	15,21	8,70	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	15,57	8,81	0,40*	3260, 1660, 1590, 1520, 1230, 1160
3	H ₃ C-	-NHN=C( )	85	218-20	19,30	11,04	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	19,63	11,21	0,83**	3360, 3260, 1670, 1590, 1520, 1240, 1155
4	"	-NHN=CH- 	70	256 (разлагается)	17,01	9,76	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	17,45	9,90	0,88**	3265, 1660, 1585, 1520, 1240, 1160
5	(C ₂ H ₅) ₂ N-HC ₂ H ₄ -OCO-	-CH ₃	75	175-6	11,07	8,45	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	10,94	8,37	0,73***	3230, 2950, 1720, 1690, 1595, 1520
6	(C ₂ H ₅) ₂ N-HC ₂ H ₄ -OCO-	-C ₂ H ₅	81	161	10,68	8,15	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	10,81	8,23	0,78***	3235, 2950, 1715, 1700, 1595, 1520

Примечание: * В системе этанол - хлороформ - гексан 1:1:1.
** В системе хлороформ - диоксан 7:3.
*** В системе хлороформ - метанол - ДМФА 7:3:3.

Т а б л и ц а 2
Местноанестезирующая и диуретическая активность и острая токсичность производных 6-замещенной бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты

Соединение	Время анестезирующего действия, мин	Анестезирующая активность к новокаину, раз	Диуретическая активность, %	LD ₅₀ , мг/кг	
				внутрибрюшинно	перорально
1	97±0,1	6,0	405±3,7	1710	4822
2	124±2,5	7,7	911±8,1	2030	5603
3	213±2,0	13,3	500±6,7	1670	4859
4	30±4,0	1,9	718±6,3	1150	3565
5	81±1,0	5,0	315±3,6	310	911
6	254±2,2	16,0	248±3,4	460	1325
Новокаин	16±0,6	1,0	-	214	-
Дихлотиазид	-	-	225±3,9	1175	-
Контроль	0	0	100±1,2	-	-

Примечание: Данные статистически достоверны, p < 0,05.