

Изобретение относится к новым биологически активным химическим соединениям, а именно, к метиламину 6-карбэтоксibenзотиазолил-2-оксаминовой кислоты, обладающему местноанестезирующей, диуретической и анальгезирующей активностью.

Благодаря перечисленным свойствам он может найти применение в медицинской практике в качестве местного анестетика и анальгезирующего средства с диуретическим эффектом.

Цель изобретения - выявление нового сочетания комплексного биологического действия в ряду производных бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты.

Пример. Получение метиламина 6-карбэтоксibenзотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение I).

К раствору 3,08г (0,01моля) метилового эфира 6-карбэтоксibenзотиазолил-2-оксаминовой кислоты в 30мл метанола прибавляют 5мл 25%-ного водного раствора метиламина и оставляют на ночь. Подкисляют разбавленной HCl (1:1) до pH 5. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2,27г (74%). Кристаллизуют из водного диоксана. Температура плавления 237-238°C.

Полученное соединение I - бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде и большинстве органических растворителей.

Строение полученного вещества подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров; индивидуальность контролировали методом тонкослойной хроматографии.

Найдено, %: N 13,91; S 10,57.

$C_{13}H_{13}N_3O_4S$

Вычислено, %: N 13,67; S 10,43.

Rf 0,58 (в системе хлороформ -метанол - ДМФА 7:3:3).

ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : 3260, 2980, 1700, 1520, 1440, 1255.

Изучение фармакологической активности метиламида 6-карбэтоксibenзо-тиазолил-2-оксаминовой кислоты.

Исследование местноанестезирующей активности проводили на лягушках обоего пола массой 45-47г. Анестезию у лягушек с интактной 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 пропитывали 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 было поставлено 16 опытов.

Мочегонные свойства соединения I изучали на 18 белых мышах весом 18-20г, которым внутрижелудочно вводили вещество в дозе, эквимолекулярной 50мг/кг дихлотиазид (дихлотиазид в этой дозе проявляет максимальный диуретический эффект), т.е. в дозе 51мг/кг массы животного на фоне водной нагрузки 1мл. Одновременно с этим другая группа животных получала дихлотиазид в дозе 50мг/кг, при этой же водной нагрузке. Объем мочи, выделенной животными за 5ч, служил показателем мочегонной активности исследуемого соединения и стандартного 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.

Анальгетическую активность определяли на белых мышах массой 18-20г. Всего было поставлено 18 опытов. Вещество вводили животным перорально в дозе, эквимолекулярной ЭД<sub>50</sub> нальгина, т.е. в дозе 48 мг/кг (ЭД<sub>50</sub> нальгина - 55мг/кг). Определение анальгезирующей активности проводили на модели "уксусных корчей". Для этого через 1ч после введения вещества внутрибрюшинно вводили 3%-ный раствор уксусной кислоты в дозе 300мг/кг. Эффективность соединения оценивали по способности уменьшать 3% количество "корчей" (подсчет в течение 20 мин) по сравнению с контрольными животными.

Острую токсичность соединения I и эталонных препаратов изучали на белых мышах массой 18-20г. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 и 3000мг/кг массы животного, на каждую дозу брали 6 животных, за которыми вели наблюдение в течение суток. Всего было поставлено 126 опытов.

Полученные данные подвергали математическому анализу. Сравнимые средние величины считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Результаты всех испытаний приведены в таблице.

Соединение I проявляет местноанестезирующее действие в 8,4 раза более длительное, чем новокаин, диуретическое действие, в 2,9 раза превосходящее действие дихлотиазид, и анальгезирующее действие на уровне нальгина. При этом острая токсичность соединения I меньше, чем у новокаина, дихлотиазид и нальгина соответственно в 11,1; 1,2 и 1,2 раза.

Соединение I не является производным п-аминобензойной кислоты, как новокаин, что не создает противопоказаний к его совместному применению с сульфаниламидными препаратами.

Соединение I не проявляет антидиуретического действия, как ненаркотические анальгетики ряда пиразолона, а наоборот, обладает мочегонным действием, что позволяет применять их при патологических процессах, сопровождающихся отеками.

Высокая эффективность предлагаемого соединения I как местноанестезирующего, диуретического и анальгезирующего средства делает перспективным создание на его основе высокоактивных местных анестетиков и ненаркотических анальгетиков с диуретическим эффектом, которые могли бы использоваться при патологических процессах, сопровождающихся отеком тканей с болевым синдромом.

---

Местноанестезирующая, диуретическая и анальгезирующая активность и острая токсичность метиламида 6-

карбэток-сибензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (1)

Соединение	Время анестезирующего действия, мин	Местноанестезирующая активность к новокаину, раз	Диуретическая активность, %	Анальгезирующая активность, %	LD <sub>50</sub> для мышей, мг/кг	
					Внутрибрюшного	перорального
1	134±2,4	8,4	667±13,0	49±1,1	2380	6687
Новокаин	16±0,6	1,0	-	-	214	
Дихлотиазид	-	-	225±3,8	-	1175-	
Анальгин	-	-	-	49±1,2	1197	
Контроль	0	0	1001±1,2	0		