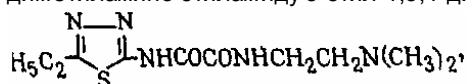


Изобретение относится к области синтеза биологически активных химических соединений, а именно к β - диметиламино этиламиду 5-этил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты формулы



который обладает спазмолитической (миотропной) и анальгетической активностью.

Цель изобретения - создание биологически активных веществ, сочетающих наряду с анальгетической активностью высокую спазмолитическую активность и обладающих более низкой токсичностью.

Пример. β -диметиламиноэтиламид 5-этил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты (1). К раствору 2,15г (0,01г. моль) метилового эфира 3-этил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты в 15мл этанола прибавляют 0,88г (0,01г-моль) β-диметиламиноэтиламина и оставляют на 12ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат, кристаллизуют из этанола. Т.пл. 182-183°C. Выход 2,47г (91%).

Найдено, %: N 25,58; S 11,45

C₁₀H₁₇N₅O₂S

Вычислено, %: N 25,81, S 11,82.

R_f 0,82, бесцветное кристаллическое вещество, растворимое при нагревании в спирте, не растворимо в эфире и хлороформе.

Строение полученного соединения подтверждено данными элементного анализа, ИК- и УФ-спектров, а чистота - данными хроматографической константы, ИК-спектр, см⁻¹: 3300, 3100, 3020, 1665, 1580, 1525

УФ-спектр, λ_{макс}, нм 262 (1g ε 3,93) в этаноле.

Хроматографическая константа R_f определена на пластине "Silufol" в системе растворителей этанол: гексан: хлороформ (1:1:1) и проявлена парами йода.

Спазмолитическую (миотропную) активность указанного соединения изучают при концентрации 10⁻⁷-10⁻⁴М на изолированных отрезках тонкого кишечника кошек и морских свинок по Магнусу. Спазм кишки вызывают ацетилхолином в концентрации 10⁻⁶г/мл и бария хлоридом в концентрации 10⁻⁴г/мл. Показатель спазмолитической (миотропной) активности - молярная концентрация вещества, в которой на 50% снижалась контрактура кишки, вызванная бария хлоридом или ацетилхолином. Результаты исследований синтезированного соединения сравнивают с теми же показателями одновременно изучающегося в том же диапазоне концентраций эталонного препаратов атропина. Результаты исследований представлены в табл.1. Из данных табл.1 видно, что спазмолитическая (миотропная) активность изученного соединения в 39 раз выше, чем атропина.

Анальгетическую активность нового соединения определяют на белых мышах обоего пола массой 18-20г. Всего поставлено 36 опытов. Вещество вводят животным перорально в дозе 42,6мг/кг эквимолекулярной (ЭД₅₀ анальгина 55мг/кг). Определение анальгетической активности проводят на модели "уксусных корчей". Для этого через 15мин после введения исследуемого соединения внутривентально вводят 3%-ный раствор уксусной кислоты в дозе 300мг/кг. Результаты исследований анальгетической активности представлены в табл.2. Из данных табл.2 видно, что изученное соединение является активным анальгетиком. Активность его в среднем в 1,6 раза выше активности анальгина.

Острую токсичность полученного соединения и стандартных препаратов изучают на белых мышах обоего пола массой 18-20г. Исследуемое вещество в сравнении с атропином вводят внутривентально в дозах 100-1500мг/кг, а в сравнении с анальгином - внутривентально в дозах 100-6000мг/кг. На каждую дозу берут 6 животных, за которыми ведут наблюдение в течение 7 дней. Полученные данные подвергают математическому анализу. Сравниваемые средние величины считают статистически достоверными при P<0,05.

Острая токсичность полученного соединения, рассчитанная по методу пробит-анализа В.Б. Прозоровского, меньше токсичности атропина в 6,4 раза и анальгина в 4,8 раза.

Таблица 1

Спазмолитическая (миотропная) активность и острая токсичность β - диметиламиноэтиламида 5-этил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты (1)

Соединение	Спазмолитическая (миотропная) активность (EC ₅₀)*, М	ЛД ₅₀ для мышей внутривентально, мг/кг
1	4,32·10 ^{-6**}	1190
	(1,42·10 ⁻⁶ -1,76·10 ⁻⁵)	
*EC ₅₀	концентрация веществ (М), снижающие на 50% контрактуру кишки, вызванную бария хлоридом и ацетилхолином	
	Различие статистически достоверное. В скобках указаны доверительные интервалы при P=0,05	

Таблица2

Анальгетическая активность и острая токсичность β-диметиламиноэтиламида 5-этил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты (1)

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгезирующий эффект, %	ЛД ₅₀ для мышей внутривентально, мг/кг
------------	-------------	---------------------------	---

1	42,6	80±1,6	5780
Анальгин	55,0	50±1,2	