

Изобретение относится к биологически активным соединениям, а именно к гидроксиамиду 4-бромбензолсульфо-гидразида малоновой кислоты, общей формулы 1:

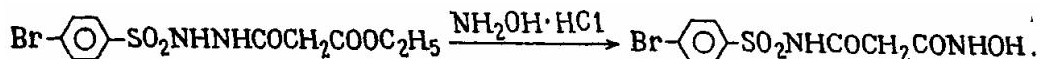


который обладает выраженной противовоспалительной и диуретической активностью.

В силу перечисленных свойств он может быть использован в медицине в качестве препарата комплексного действия: противовоспалительного и диуретического.

Цель изобретения - изыскание новых производных сульфогидразида малоновой кислоты, проявляющих высокую противовоспалительную и диуретическую активность и низкую токсичность.

Гидроксиамид 4-бромбензолсульфогидразида малоновой кислоты формулы 1 получают путем взаимодействия этилового эфира 4-бромбензолсульфогидразида малоновой кислоты с гидроксиламином в среде метанола по схеме



Выход целевого продукта составляет 63%.

Соединение 1 - бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, при нагревании - в воде и этаноле.

Строение полученного соединения подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров, а индивидуальность контролировалась методом тонкослойной хроматографии (см. табл.1).

Способ получения соединения 1 иллюстрируется следующим примером.

Пример. Гидроксиамид 4-бром-бензолсульфогидразида малоновой кислоты I (см. табл.1). В 20мл абсолютного метанола растворяют 0,56г (0,01моль) калия гидроксида и добавляют раствор 0,7г (0,01моль) солянокислого гидроксиламина в 20мл абсолютного метанола. Выпавший осадок калия хлорида отфильтровывают. К полученному раствору прибавляют 3,65г (0,01моль) этилового эфира 4-бром-бензолсульфогидразида малоновой кислоты. Тщательно перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 24ч. Осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход 2,32г (63%).

Противовоспалительную активность определяют по методике Ю.Е. Стрельникова. Опыты проводят на белых мышах массой 18-20г. Воспаление вызывают путем впрыскивания в толщу бедра одной из лапок 0,1мл 2,5%-ного раствора формалина. Исследуемое вещество вводят в желудок в эффективной дозе (ЕД₅₀ 8,24мг/кг) за 2 ч до введения формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флагогенного соединения.

О выраженности воспалительного отека судят по приросту массы воспаленных лапок опытных групп по сравнению с контролем. Контролем служат аналогичные мыши, не получавшие исследуемого соединения.

Для сравнения параллельно исследуют вольтарен (в дозе 8мг/кг) - один из наиболее активных противовоспалительных препаратов нестероидной структуры и структурный аналог - 4-нитробензолсульфогидразид 4-оксиок-саниловой кислоты II.

Всего ставят 24 опыта. Результаты исследования представлены в табл.2. Исследуемые соединения вызывают уменьшение отека по отношению к контролю на 73,8%, т.е. превышают в 1,3 раза действие вольтарена (56,8%).

Мочегонную активность исследуемых соединений изучают на 24 белых мышах массой 18-20г, которым внутрижелудочно вводят исследуемые вещества в дозе, эквивалентной дозе гипотиазида, в которой он проявляет максимальный диуретический эффект (50мг/кг, т.е. в дозе 59,5мг/кг, на фоне нагрузки 1мл). Одновременно с этим другая группа животных получает дихлотиазид в дозе 50мг/кг. Объем мочи, выделенной животными из 5 ч, служит показателем мочегонной активности веществ и стандарта. Полученное количество мочи, как за каждый час, так и за весь опыт, пересчитывают на 100г массы животного.

Результаты исследования диуретической активности веществ представлены в табл.2. Соединение I превосходит по активности дихлортиазид в 1,8 раза.

Острую токсичность синтезированных соединений и эталонных препаратов изучают на белых мышах массой 18-20г. Исследуемые вещества вводят внутрибрюшинно в дозе 100, 300, 500, 1000, 1500, 1750, 2000 и 2500мг/кг.

На каждую дозу берут шесть животных. Всего ставят 36 опытов. Полученные данные были подвергнуты математическому анализу. Сравниваемые средние величины считают статистически достоверными при $p < 0,05$.

Острая токсичность полученного соединения указана в табл.2.

Как видно из табл.2, предлагаемое соединение имеет повышенную противовоспалительную диуретическую активность. Причем сочетание двух активностей (противовоспалительной и диуретической) позволяет рекомендовать это вещество для лечения болезни почек и мочевых путей нефроза, болезни органов кровообращения - перикардита.

Таблица 1

Гидроксиамид 4-бромбензолсульфогидразида малоновой кислоты(1)



Соединение	R	Выход, %	Т.пл. °C	Найдено, %			
				N	C	S	H
1	Br	63	261-218	11,89	30,65	8,74	2,93

Продовження таблиці 1

Соединение	Брутто-формула	Вычислено				
		N	C	S	H	R _f [*]
1	C ₉ H ₁₀ Br ₃ O ₅ S	11,93	30,7	8,79	2,86	0,60

В системе бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5)

ИК-спектры, см⁻¹: 3330, 3252, 3046, 1698, -1672, 1340, 1765.

Таблица 2

Противовоспалительная, диуретическая
активность и острая токсичность, гидроксиамида
4-бромбензол-сульфогидразида малоновой, кислоты (1)

Соединение	Диуретическая активность, %	Противовоспалительная активность, %	LD ₅₀ для мышей, мг/кг
I	383,5±3,8	73,8±	170 (ТИ=316)
II	-	53	5000
Вольтарен	-	56,8±0,9	112
Дихлортиазид	212,4±3,9	-	1175
Контроль	100,0±1,1	-	-