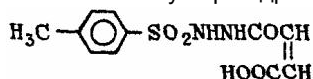


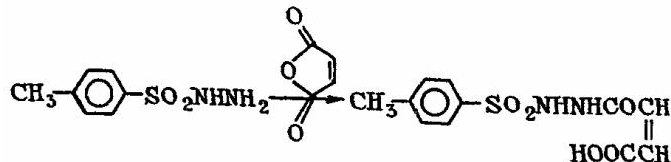
Изобретение относится к синтезу биологически активных соединений, конкретно к 4-метилбензолсульфогидразид у малеиновой кислоты формулы I



который обладает антикоагулянтной активностью. В силу этого он может быть использован в медицине в качестве препарата, ингибирующего свертывание крови.

Целью изобретения является изыскание новых производных сульфогидразидов, обладающих более высокой анти-коагулирующей активностью и низкой токсичностью.

4-Метилбензолсульфогидразид малеиновой кислоты формулы I получают взаимодействием 4-метилбензолсульфогидразида с малеиновым ангидридом по схеме



Выход целевого продукта 81,6%.

Соединение I - бесцветное кристаллическое вещество, трудно растворимое в воде, растворимое в спиртах, диоксане, диметилформамиде (ДМФА), водных щелочах.

Строение полученного соединения подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров, индивидуальность контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Пример. К раствору 0,98г (0,01моль) малеинового ангидрида в 10мл ледяной уксусной кислоты добавляют по частям при постоянном перемешивании 1,86г (0,01моль) 4-метилбензолсульфогидразида. Получаемую смесь оставляют на 1-2ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, сушат. Выход 2,33г (81,6%). Кристаллизуют из водного этанола, т.пл. 174-176°C.

Найдено, %: N 10,14; S 10,99.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>

Вычислено. %: N 9,85; S 11,28.

ИК-спектр, V, см<sup>-1</sup>: 1689, 1708, 1158, 1341, 3042, 3275, 744.

R<sub>f</sub> 0,71 (в системе гексан-этанолфтороформ - 1:1:1) на пластинках - Силуфол UV-254.

Антикоагулянтную активность исследуемого вещества изучают на крысах обоего пола массой 180-220г. О выраженности антикоагулирующего эффекта судят по продолжительности кровотечения в сравнении с контролем (интактное животное) и эталонным препаратом - неодикумарином.

Предлагаемое соединение изучают в дозе, эквивалентной эффективной дозе неодикумарина (ЕД<sub>50</sub> неодикумарина для крыс равна 107мг/кг) (см. таблицу).

Всего ставят 72 опыта. Для характеристики относительной безопасности предлагаемого вещества определяют терапевтический индекс неодикумарина и соединения I (см.таблицу). Как видно из таблицы, предлагаемое соединение превышает по антикоагулянтной активности неодикумарин в 2,3 раза, обладая при этом в 7,0 раза меньшей токсичностью (по классификации К.К. Сидорова относится к относительно безвредным веществам). По широте терапевтического действия превосходит неодикумарин в 9,81 раза.

Острую токсичность синтезированного соединения (LD<sub>50</sub>) изучают на белых мышах обоего пола массой 18-20г. Исследуемое вещество вводят в дозах 100, 300, 500, 750, 950, 1200, 1500мг/кг. На каждую дозу берут 6 животных. Острую токсичность (LD<sub>50</sub>) рассчитывают по методу пробит-анализа В.Б. Прозоровского. Статистическую обработку полученных результатов проводят общепринятым методом вариационной статистики.

Таким образом из приведенного следует:

Предлагаемый 4-метилбензолсульфогидразид малеиновой кислоты обладает выраженной антикоагулянтной активностью, что позволяет рекомендовать его использования в практической медицине в качестве препарата, ингибирующего свертывание крови.

Предлагаемое соединение по антикоагулянтной активности в 2,3 раза превышает действие неодикумарина, в 7,0 раз менее токсично, по широте терапевтического действия превосходит неодикумарин в 9,81 раза.

Высокая эффективность предлагаемого вещества как антикоагулянтного средства, большая широта терапевтического действия и сравнительно невысокая токсичность делают перспективным создание на его основе безвредных и высокоэффективных антикоагулянтов непрямого действия.

Антикоагулянтная активность и острая токсичность  
4-метилбензолсульфогидразида малеиновой кислоты (I)

Соединение	Количество опытов 60	Доза мг/кг	Продолжительность кровотечения, с	Коэффициент Стьюдента	P	LD <sub>50</sub> для мышей при внутри брюшинном введении, мг/кг	ТИ (терапевтический индекс)	ОТИ (относительный терапевтический индекс)
I	6	77	1003±17	201,1	<0,05	1140	14,81	9,81
Неодикумарин	6	107	439±15	13,4	<0,05	162	1,51	1
Контроль	6	-	174±17	-	-	-	-	-