

Изобретение относится к области новых биологически активных химических соединений, конкретно к пропионилгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, который обладает гемостатической и противовоспалительной активностью.

В силу перечисленных свойств это соединение может найти применение в медицине в качестве препарата комплексного действия гемостатического и противовоспалительного.

Целью изобретения является выявление новых свойств в ряду производных бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты.

Пример. Получение пропионилгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты (соединение I).

К 2,5г (0,01 моль) гидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты в 40мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 0,8г (0,01 моль) безводного ацетата натрия и 0,92г (0,01 моль) пропионилхлорида. Перемешивают 10 мин при комнатной температуре, затем слегка нагревают. Через 10 ч добавляют равный объем воды. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 2,73г (89%). Кристаллизуют из ледяной уксусной кислоты, т.пл. 212 - 214°C.

Найдено, %: N 18,12; S 9,43,

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$.

Вычислено, %: N 18,25; S 9,56.

ИК-спектры, ν_{CO} 1675, ν_{NH} 1530, δ_{NH} 3220.

R_f 0,60 (в Системе хлороформ - диоксан 7:3).

Соединение 1 - бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в диоксане, ДМФА и ледяной уксусной кислоте, не растворимое в воде, спирте и эфире.

Изучение фармакологической активности пропионилгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты.

Гемостатическую активность определяли на крысах линии Вистар массой 190 - 220г. Под легким эфирным наркозом широко обнажали печень. Отрезали кусочек средней доли размером 0,5 x 0,3мм, фиксировали время начала паренхиматозного кровотечения. На кровоточащую поверхность наносили марлевые салфетки размером 2 x 2мм, пропитанные 5%-ным раствором исследуемого вещества. Салфетки удаляли через каждые 30с и заменяли новыми до тех пор, пока на них не оставалось следов свежей (алой) крови или до появления первых тромбов, свидетельствующих о начале свертывания крови. О гемостатической активности соединения судили по сокращению времени кровотечения по сравнению с контролем (контролем служили животные, не получавшие исследуемого вещества). Для сравнения параллельно исследовали ϵ -аминокапроновую кислоту - один из наиболее широко применяющихся препаратов гемостатического действия.

Всего было поставлено 36 опытов. Результаты исследований показали, что соединение 1 сокращает время кровотечения по сравнению с контролем в 3,6 раза, а аминокапроновая кислота в этих же условиях - в 2,2 раза.

Противовоспалительную активность определяли на белых мышах массой 18 - 20г. Воспаление вызывали путем впрыскивания в толщу бедра одной из лапок 0,1мл 2,5%-ного раствора формалина. Исследуемое вещество вводили в желудок в дозе, эквимолекулярной 100мг/кг бутадиона (в этой дозе бутадион проявляет максимальный противовоспалительный эффект), т.е. в дозе 100мг/кг, за 2 ч до инъекции формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флоггенного соединения.

О выраженности воспалительного отека судили по приросту массы воспаленных лапок опытных групп по сравнению с контролем. Контролем служили аналогичные мыши, не получавшие исследуемого соединения. Для сравнения исследовались бутадион и ϵ -аминокапроновая кислота. Всего было поставлено 24 опыта. Исследуемое соединение вызывает уменьшение отека по отношению к контролю на 39%. ϵ -аминокапроновая кислота в дозе, эквимолекулярной 100мг/кг бутадиона (32мг/кг), также обладает противовоспалительным действием, но гораздо менее выраженным, чем соединение 1 (на уровне бутадиона).

Острую токсичность соединения 1 и эталонных препаратов изучали на белых мышах обоего пола массой 18 - 20г. Вещества вводили перорально в дозах 1000, 2000, 2500, 3000, 4000 и 5000мг/кг. На каждую дозу брали 6 мышей. Наблюдение вели в течение суток. LD_{50} рассчитана по методу пробит-анализа Прозоровского. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом статистики.

Гемостатическая и противовоспалительная активность и острая токсичность пропионилгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты приведена в табл.1

Данные статистически достоверны, $p < 0,05$.

Дополнительно исследовали эффективность противовоспалительного действия 5%-ного раствора пропионилгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, который проявляет наибольший гемостатический эффект. Исследования показали, что 5%-ный раствор соединения 1 по противовоспалительной активности превосходит бутадион и ϵ -аминокапроновую кислоту.

Гемостатическая и противовоспалительная активность 5%-ного раствора пропионилгидразида 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты приведена в табл.2.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Сокращение времени кровотечения, раз	% уменьшения отека в дозе 100 мг/кг	LD ₅₀ для мышей, мг/кг
1	3,6	39,3 ± 1,4	2510
ε-аминокапро- новая кислота	2,2	21,3 ± 1,1	4020
Бутадион	-	22,1 ± 1,1	270

Т а б л и ц а 2

Соединение	Доза, мг/кг	Сокраще- ние вре- мени кровоте- чения, раз	Уменьшение воспалитель- ного отека, %
1 (5%-ный раст- вор)*	-	3,6	28,0 ± 1,3
ε-аминокапро- новая кислота (5%-ный раствор)	-	2,2	21,3 ± 1,1
Бутадион	100	-	22,1 ± 1,1

* При изучении гемостатической активности