

Изобретение относится к новым производным пириимидина, обладающим биологической активностью, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - поиск соединений в ряду производных пириимидина, обладающих широким спектром биологического действия.

Пример. 6-(п-Метоксалиламинобензолсульфамидо)-4-метоксипириимидин (Ia, табл. 1).

К раствору 2,96г (0,01 г моль) 6-(п-аминобензолсульфамидо)-4-метоксипириимидина в 10мл ледяной уксусной кислоты прибавляют при охлаждении 1,01г (0,01г-моль) триэтиламина и при интенсивном перемешивании и охлаждении на ледяной бане в несколько приемов приливают 1,35г (0,011г-моль) хлорангидрида монометилхлоралата; оставляют на 6 ч при комнатной температуре. Разбавляют 5-кратным количеством воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют.

Аналогично получают соединение 1б.

Противовоспалительную активность соединений формулы I определяли на белых мышах массой 20 - 22г по методике Стрельникова Ю.Е. Воспаление вызывали путем впрыскивания в толщу бедра одной из лапок 0,1мл 2,5%-ного раствора формалина. Исследуемые вещества вводили в желудок в дозах, эквимолекулярных ЭД₅₀ бутадиена, за 2 ч инъекции формалина, а затем через 5 и 18 ч после введения флогенного соединения.

О выраженности антиэкссудативного эффекта исследуемого соединения судят по разности в массе воспаленных и невоспаленных лапок опытных групп животных по отношению к контролю. Всего было поставлено 108 опытов. Изучение противовоспалительного действия соединений формулы I проводили в сравнении и параллельно с бутадиеном. Последний вводят перорально в дозе 100мг/кг (ЭД₅₀) массы животного.

Результаты опытов показали, что противовоспалительная активность соединений формулы 1 в 1,5 - 1,8 раза превосходит активность бутадиена (табл. 2).

Анальгетическая активность соединений формулы I изучена на белых мышах обоего пола массой 20 - 22г. Всего было поставлено 144 опыта. Вещества вводили животным перорально в дозах, эквимолекулярных ЭЛ анальгина (ЭД анальгина - 50мг/кг). Определение анальгетической активности проводили на модели уксусных корчей. Для этого через 15 мин после введения исследуемого соединения внутрибрюшинно вводили 3%-ный раствор уксусной кислоты в дозе 300мг/кг. Изученные соединения формулы I проявляют активность, равную активности анальгина, и в 1,2 раза превосходит активность бутадиена (см. табл. 2).

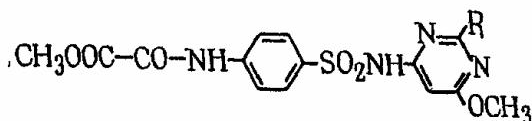
Мочегонные свойства заявляемых соединений изучали на 24 белых мышах массой 20 - 22г, которым вводили вещества перорально в дозах, эквимолекулярных максимально эффективной дозе гипотиазида, на фоне водной нагрузки. Одновременно с этим другая группа животных получала гипотиазид в дозе 50мг/кг с той же водной нагрузкой (в этой дозе гипотиазид вызывает максимальный диуретический эффект). Объем мочи, выделенный животными за 5 ч, служил показателем мочегонной активности вещества и стандарта. Полученное количество мочи у мышей как за каждый 1 ч, так и за весь опыт, пересчитывали на 100г массы животного. Исследования показали, что соединения формулы I превосходят по активности известный диуретик гипотиазид на 30 - 34% (см. табл. 2).

Острую токсичность соединений формулы I и стандартных препаратов изучали на белых мышах обоего пола массой 20 - 22г. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозах 100, 500, 1000, 2000, 2500, 3000, 5000 и 10000мг/кг. На каждую дозу брали 6 животных, за которыми вели наблюдение в течение 7 дней. Полученные данные были подвергнуты математическому анализу. Сравнимые средние величины считали статистически достоверными при P < 0,05.

Острая токсичность изученных соединений, рассчитанная по методу пробит-анализа Прозоровского В.Б., меньше, чем у бутадиона, анальгина и гипотиазида соответственно в 32 - 33, 7 - 8, 7 - 8 раз.

Т а б л и ц а 1

6-(п-метоксалиламинобензолсульфамидо) 2-R, 4-метоксипириимидины (Ia, б)



Соединение	R	Выход		Т _{пл} (растворитель для кристалл. CH ₃ COOH)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R _f *
		г	%		N	S		N	S	
Ia	H	2,75	75	222° разл.	15,09	8,49	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₆ S	15,29	8,75	0,64
Iб	OCH ₃	3,62	91	218-219	14,33	8,15	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₇ S	14,14	8,09	0,74

ИК-спектры, см⁻¹: Ia - 3355, 3260, 1720, 1670, 1360, 1160;

Iб - 3320, 3260, 1735, 1670, 1360, 1160.

* Константы R_f определены на пластинках "Silufol-UV-254" с помощью системы растворителей этанол - гексан - хлороформ (1:1:1).

Т а б л и ц а 2

Противовоспалительная, анальгетическая, диуретическая активность
и токсичность 6-(п-метоксалиламинобензолсульфамидо)-2-*R*,
4-метоксипиримидинов (1а, б)

Соединение	R	Доза, мг/кг			Противо- воспали- тельная актив- ность, %	Анальге- тическая актив- ность, %	Диурети- ческая актив- ность, %	ЛД для мышей, мг/кг
		*	**	***				
1а	H	119	52	62	40±0,5	50±0,7	242±0,8	8760
1б	CH ₃ O	129	56	67	32±0,3	52±0,4	238±0,4	8940
Бутади- он		100			22±0,5	42±0,6	-	270
Аналь- гин		50			-	50±0,8	-	1197
Гипоти- азид		50			-	-	208±0,6	1175

*/ - эквимолекулярна ЭД₅₀ бутадиона
 **/ - эквимолекулярна ЭД₅₀ анальгина
 ***/ - эквимолекулярна максимально эффективной дозе гипотиазида