

(19) **KG** (11) **863** (13) **C1** (46) **31.03.2006**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ (51)⁷ **C07C 265/16; A61K 31/17**
ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20040021.1

(22) 29.03.2004

(46) 31.03.2006, Бюл. №3

(71)(73) Сулайманов Б. И. (KG)

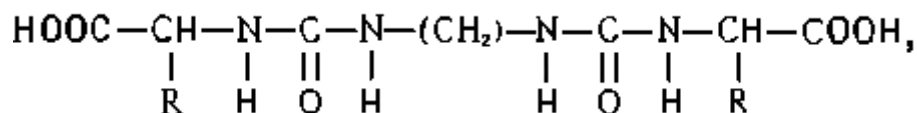
(72) Сулайманов Б.И., Махсумов А.Г. (KG)

(56) Луценко В.В., Блюм Р.А., Кнулянец И.Л. N-нитрозоуреиды.

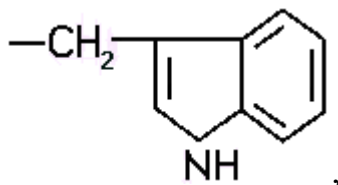
1. N¹,N¹ – дизамещенные гексаметиленбис(N-нитрозомочевины). - Журнал органической химии, 1971. - Т.VII. -Вып. 6.-С. 1149-1152

(54) Гексаметилен-бис[N,N¹ (карбоксиалкил)мочевины], обладающие
противовоспалительным действием

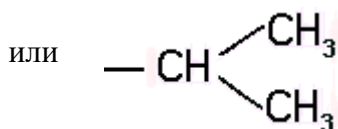
(57) Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к
гексаметилен-бис[N,N¹ (карбоксиалкил)мочевинам] формулы:



где R = - H, или -CH₃, или -CH₂-COOH,

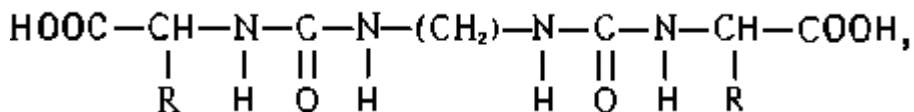


или -CH₂-CH₂-S-CH₃

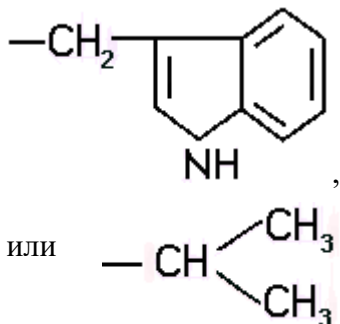


которые обладают противовоспалительной активностью и могут найти применение в медицине. Соединения формулы (1) получают по реакции взаимодействия гексаметиленизоцианата с аминокислотами в среде водного раствора гидроксида калия при температуре 25-30°C, pH=3. 1 пр., 2 табл.

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к гексаметилен-бис[N,N^1 (карбоксиалкил)мочевинам] формулы (I):



где R = - H, или $-\text{CH}_3$, или $-\text{CH}_2-\text{COOH}$,



Указанные новые соединения (1), их свойства и способ получения в литературе не описаны. Гексаметилен-бис[N,N^1 (карбоксиалкил)мочевины] обладают противовоспалительным действием.

Структурным аналогом предлагаемых соединений являются N,N^1 - дизамещенные гексаметилен-бис(N-нитрозомочевины), которые обладают противоопухолевым действием (Луценко В.В., Блюм Р.А., Кнунянц И.Л. N-нитрозоуреиды. 1. N^1,N^1 - дизамещенные гексаметилен-бис(N-нитрозомочевины). -Журнал органической химии, 1971. - Т. VII. -Вып. 6.-С. 1149-1152.

Наиболее близким к описываемым соединениям по физиологической активности является бутатион, проявляющий противовоспалительную активность (Химическая энциклопедия. - Изд-во «Советская энциклопедия», 1988).

Задача изобретения - синтез новых соединений, проявляющих противовоспалительное действие, не характерное для известных структурных аналогов, в сочетании с низкой токсичностью.

Задача решается синтезом и использованием гексаметилен-бис[N,N^1 -(карбоксиалкил)мочевин], которые являются соединениями формулы (1), обладающими противовоспалительным действием.

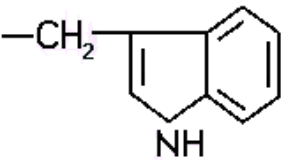
Соединение формулы (1) получают по реакции взаимодействия гексаметилендиизоцианата с аминокислотами в среде водного раствора гидроксида калия при температуре 25-30°C, pH=3.

Пример. В четырехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, мешалкой, термометром и капельной воронкой, наливают водный раствор глицина, содержащий 18 мл воды, 1.48 г (0.02 моль) глицина или 1.78 г (0.02 моль) α -аланина, или 2.66 г (0.02 моль) LD-аспарагиновой кислоты, или 4.08 г (0.02 моль) LD-триптофана, или 2.66 г (0.02 моль) LD-метионина, или 2.34 г (0.02 моль) LD-валина и 1.12 г (0.02 моль) гидроксида калия. Затем при постоянном перемешивании добавляют по каплям 1.615 мл (0.01 моль) гексаметилендиизоцианата. Реакцию проводят при постоянном перемешивании в течение 4 часов при температуре 20-25°C. По окончании реакции осадок отфильтровывают, pH среды фильтрата доводят до pH=3 добавлением водного раствора серной кислоты с последующим очищением перекристаллизацией в органических растворителях.

Физико-химические характеристики гексаметилен-бис [N,N^1 (карбоксиалкил)мочевин] приведены в таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические характеристики гексаметилен-бис [N,N¹ (карбоксиалкил)мочевин]

Соединение	R	Т. пл., °C	Выход, %	R ₁	ИК- спектр, ν , см ⁻¹			Масс-спектр, m/z M ⁺
					N-H	C=O	NHCO	
БС-1	H-	197-199	90.2	0.77	3393	1724	1537	318
БС-3	-CH ₃	156-158	95.3	0.73	3333	1724	1567	346
БС-4	-CH ₃ -COOH	149-151	46	0.50	3350	1715	1586	434
БС-5		146-148	86	0.72	3395	1725	1590	576
БС-6	-(CH ₂) ₂ SCH ₃	136-138	81.5	0.74	3340	1720	1578	462
БС-8	(CH ₃) ₂ CH-	153-154	87.6	0.69	3349	1716	1595	402

Противовоспалительную активность соединений испытывали на кафедре физиологии и фармакологии Ургенчского филиала 1 ТашМИ (акт испытания прилагается).

Опыты проводились на белых крысах (масса 140-180 г) смешаной популяции. Воспаление вызывалось 1%-ным раствором формалина, который вводили под апоневроз голеностопного сустава в количестве 0.2 мл. Объем лапки крыс измеряли анкетрически 3 раза до и через 3 и 6 часов после введения формалина.

Испытуемые соединения применялись перорально с помощью металлического зонда в виде суспензии на 3%-ном крахмальном клейстере. Препараты вводились один раз до вызывания воспаления, то есть за 2 часа до введения формалина.

Для сравнения было взято известное противовоспалительное средство - бутадиион. Оно использовано в дозах, при которых вызывается наиболее выраженный противовоспалительный эффект.

В результате проведенных исследований установлено, что гексаметилен-бис [N,N¹ (карбоксиметил)мочевина] (БС-1), гексаметилен-бис [N,N¹-(карбоксиэтил)мочевина] (БС-3), гексаметилен-бис[N,N¹-(аспарагиноил)мочевина] (БС-4), гексаметилен-бис[N,N¹-(триптофанил)мочевина] (БС-5), гексаметилен-бис [[N,N¹-(метионил)мочевина] (БС-6), гексаметилен-бис[N,N¹-(валинил)мочевина] (БС-8) в определенных дозах обладают сильным противовоспалительным действием. Так, в дозах 50 и 100 мг/кг через 3 часа они подавляют воспаление соответственно на 51.6%; 57.2, 42.9, 72.0, 61.5, 64.9, 35.7, 66.5, 60.1, 80.6, 62.5, 59.3%. В то время как аналог по назначению - известный препарат бутадиион - дозе 100 мг/кг угнетает воспаление на 27.4%.

Определение острой токсичности испытанных соединений показало, что их ЛД₅₀ находится за пределами 2500 мг/кг, тогда как ЛД₅₀ бутадииона равно 430 мг/кг. Сопоставление этих данных показывает, что испытуемые соединения оказались менее токсичными, чем бутадиион, в 5.8 раз.

Из приведенных данных следует, что гексаметилен-бис [N,N¹-(карбоксиметил)мочевина] (БС-1), гексаметилен-бис[N,N¹-(карбоксиэтил)мочевина] (БС-

3), гексаметилен-бис[N,N¹-(аспарагиноил)мочевина] (БС-4), гексаметилен-бис[N,N¹-(триптофанил)мочевина] (БС-5), гексаметилен-бис[N,N¹-(метионил)мочевина] (БС-6), гексаметилен-бис[N,N¹-(валинил)мочевина] (БС-8) (таблица 2) проявляют более высокую противовоспалительную активность и меньшую токсичность по сравнению с бутадиеном.

Таким образом, испытанные новые соединения по активности значительно превосходят известное противовоспалительное средство.

Новые соединения по сравнению со структурным аналогом проявляют противовоспалительное действие, в то время как структурный аналог -N¹,N¹-дизамещенные гексаметилен-бис(N-нитрозомочевины) обладают противоопухолевым действием.

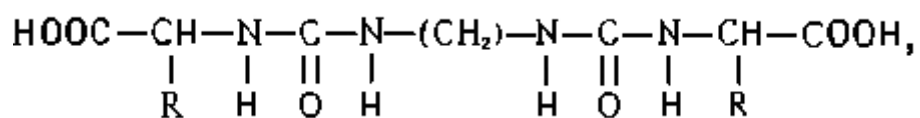
Таблица 2

Сравнительная противовоспалительная активность (ПВА) и токсичность новых соединений и известного противовоспалительного препарата (в %)

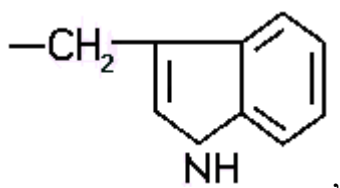
Шифр	Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Доза мг/кг ПВА.		Индекс широты ПД
БС-1	гексаметилен-бис [N,N ¹ -(карбоксиметил)мочевина]	2500<	50 51.6	100 57.2	117.5
БС-3	гексаметилен-бис [N,N ¹ -(карбоксиэтил)мочевина]	2500<	50 42.9	100 72.0	126.6
БС-4	гексаметилен-бис [N,N ¹ -(аспарагиноил)мочевина]	2500<	50 61.5	100 64.9	1335.2
БС-5	гексаметилен-бис [N,N ¹ -(триптофанил)мочевина]	2500<	50 35.7	100 66.5	145.9
БС-6	гексаметилен-бис [N,N ¹ -(метионил)мочевина]	2500<	50 60.1	100 80.6	118.6
БС-8	гексаметилен-бис [N,N ¹ -(валинил)мочевина]	2500<	50 62.5	100 59.3	103.7
	Известный препарат (бутадиен более чем в 5.8 раз токсичен)	312.5		100 27.4	4.3

Формула изобретения

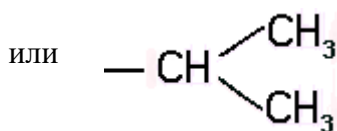
Гексаметилен-бис[N,N¹(карбоксиалкил)мочевины] формулы:



где R = -H, или -CH₃, или -CH₂-COOH,



или -CH₂-CH₂-S-CH₃



обладающие противовоспалительным действием.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Бакеева С.К.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03