



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **55589** (13) **U**
(51) МПК-2011.01
C07C 13/00
C07C 311/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) N-(n-ТОЛІЛСУЛЬФОНІЛКАРБАМОІЛ)-2-(1'-АМІНОЕТИЛ)БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ, ПРОТИСУДОМНУ ТА ТРАНКВІЛІЗУЮЧУ ДІЮ

1

(21) u200909394

(22) 14.09.2009

(24) 27.12.2010

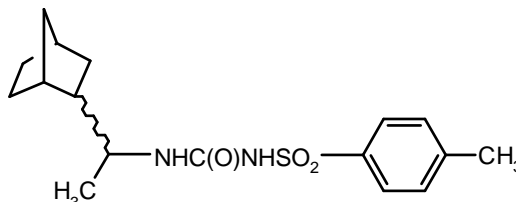
(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) КАС'ЯН ЛІЛІЯ ІВАНІВНА, МАМЧУР ВІТАЛІЙ ІОСИПОВИЧ, ЗЛЕНКО ОЛЕНА ТИМОФІВНА, ПАЛЬЧИКОВ ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ПРИДЬМА СТАНІСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ОПРИШКО ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, ШИЯН ВЕРОНІКА СЕРГІЙВНА

(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. ГОНЧАРА, ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

2

(57) N-(n-толїлсульфонїлкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан формули $C_{17}H_{24}N_2O_3S$, який виявляє анальгетичну, протисудомну та транквілізуючу дію.



Корисна модель відноситься до хімічної сполуки - N-(n-толїлсульфонїлкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (I), який володіє анальгетичною, протисудомною та транквілізуючою дією, що передбачає можливість застосування його в медичній практиці як лікарського препарату.

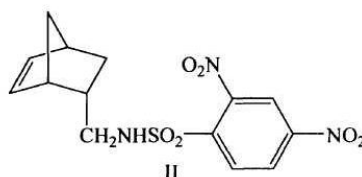
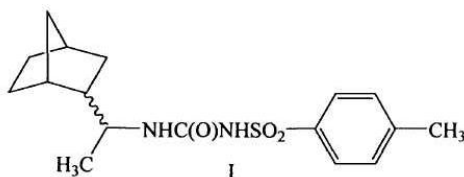
Дослідження нових болезаспокійливих, протисудомних та транквілізуючих засобів, які забезпечують антистресовий ефект і підвищення стійкості живого організму до екстремального впливу, є актуальною задачею медицини та хімії [1].

Больові подразнення значної сили відіграють роль стресорних факторів, які викликають складні зміни гомеостазу, порушення окислювального метаболізму [2]. Літературні дані свідчать про залежність дії деяких анальгетиків від стану центральної нервової системи, або підвищення судомної готовності головного мозку. Тому одержання лікарського засобу, що володіє не лише знеболюючою активністю, але й здатністю виявляти транквілізуючу та протисудомну дію, є особливо цінним [3].

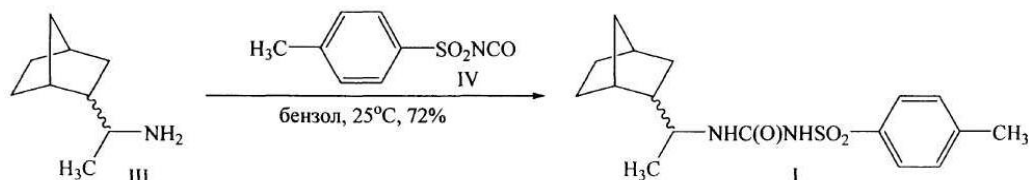
Ефект заявляємої сполуки (I) порівнювали з N-(o,n-динітрофенїлсульфонїл)біцикло[2.2.1]гепт-2-єніл-ендо-5-метиламіном (динїтросульфамом, II) [4] (прототип), та широко відомим класичним ангальгетиком помірної болезаспокійливої дії - анальгіном (аналог) у загальноприйнятому дозуванні 100 мг/кг. Схожість сполуки (I) з препаратом (II) впливає як із тотожності певних фрагментів структури, так і з особливостей їх біологічної активності. Недоліком прототипу (II) є достатньо низький рівень протисудомного ефекту, що обмежує застосування при наявності невротичних захворювань, або підвищенні судомної готовності головного мозку.

Задачею корисної моделі є розробка нової біологічно активної сполуки, яка поєднує знеболюючий ефект зі значною протисудомною та транквілізуючою активністю.

Задача корисної моделі вирішується синтезом N-(n-толїлсульфонїлкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (I), формули $C_{17}H_{24}N_2O_3S$.

(13) **U**(11) **55589**(19) **UA**

Додатковий позитивний момент використання сполуки (I) пов'язаний з її синтезом із доступного 2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (III), гідрохлорид якого є відомим противірусним засобом [5]. Спосіб синтезу, фізико-хімічні властивості та параметри ІЧ-спектру заявляємої сполуки (I) наведе-



Приклад.

До 1.39 г (0.01 моль) 2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (III) в 5 мл бензолу додають розчин 1.97 г (0.01 моль) п-толілсульфонілізоціанату (IV) в 5 мл бензолу і перемішують реакційну масу при температурі 25 °С на протязі 6 годин під контролем тонкошарової хроматографії. Кристали, що випадають, відфільтровують, промивають на фільтрі бензолом і висушують на повітрі. Продукт додатково очищують перекристалізацією із 2-пропанолу. Вихід сполуки (I) 2.42 г (72 %), т. пл. 171-172 °С.

Склад та структура заявляємої речовини доведена елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектра.

Знайдено, %: С 60.59; Н 7.26; N 8.28.
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

Обчислено, %: С 60.69; Н 7.19; N 8.33.

ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 3347, 1667, 1545, 1466, 1347, 1173.

Біологічну активність синтезованої речовини вивчали на дорослих білих мишах обох статей масою 20-30 г. На початковому етапі експериментів досліджували гостру токсичність за методом Litchfield, Wilcoxon (1949) у модифікації В. Б. Прозоровського (1962) [7]. Досліджувану речовину (I) вводили внутрішньоочеревинно у вигляді тонкої суспензії, виготовленої з додаванням солюбілізатора ТВІН-40. Досліджували чотири зростаючі дози препарату. Миші знаходилися під наглядом протягом двох тижнів. LD_{50} (середньосмертельна доза) виявилася рівною 1045 ± 229 мг/кг. Отже сполука відноситься до практично нетоксичних речовин V класу небезпеки [8].

Порівняння з прототипом N-(о,п-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]-гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіном (динітросульфамом, II) свідчить про переваги сполуки, яка заявляється. Це доводиться тим, що LD_{50} прототипу значно нижче і дорівнює 248.26 ± 52.25 мг/кг, тобто він належить до малотоксичних речовин IV класу небезпеки.

но в роботі [6]. Для синтезу сполуки (I) проводили взаємодію еквімольних кількостей 2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (III) з п-толілсульфонілізоціанатом (IV) при кімнатній температурі в бензольному розчині.

Заявляема речовина (I) більш ніж в 4 рази поступається за токсичністю прототипу, що є суттєвою позитивною рисою вивченого засобу. Дослідження спектру біологічної дії препарату (I) здійснювали в напрямку визначення таких видів нейротропної активності, як анальгезуюча, протисудомна та транквілізуюча дія.

Досліди проводили на білих мишах, які отримували за півгодини до тестування заявляему речовину в дозі 1/10 LD_{50} , а саме 104.5 мг/кг маси. Контрольні тварини одержували ізотонічний розчин натрію хлориду у відповідному об'ємі. Обидві речовини вводили внутрішньоочеревинно. Для підвищення розчинності в піддослідній та контрольній серіях додавали рівну кількість солюбілізатора ТВІН-40.

У першій серії вивчали безбездіяльний ефект. Анальгетичну дію визначали по динаміці порогу болю, який викликали термічним подразником за методом гарячої пластини - "hot plate" при температурі 55 °С. Показником больового порогу був латентний період захисної реакції - вилізання тваринами задніх кінцівок. Спостереження показали, що вже через півгодини після ін'єкції сполуки (I) відмічали підвищення величини латентного періоду на 56.1 %, що свідчить про антиноцицептивну дію. Ще через 30 хвилин протибольовий ефект збільшувався на 120.2 % (табл. 1) та продовжував зберігатись ще півгодини. Але співставлення з прототипом свідчить, що анальгезуюча дія все ж таки трохи відстає від ефекту, викликаного динітросульфамом, тобто має помірний ступінь дії. Порівняння заявляємої речовини (I) з анальгіном свідчить, що обидві сполуки мають практично рівну безбездіяльність дію. Аналог володіє більш швидким зростанням анальгетичного максимуму. Але треба підкреслити позитивну рису запропонованого засобу, а саме більш тривалу безбездіяльність дію, яка через півгодини спостереження продовжує зростати і підтримується на високому рівні протягом 90 хвилин.

Таблиця 1

Вплив N-(n-толїлсульфонїлкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (I)
на поріг больового (термічного) подразнення білих мишей

Серія	Кількість дослідів	Латентний період больової реакції (с)				
		Показники	Вихідний фон	Час після введення, хв.		
				30	60	90
Речовина (I) (заявляєма сполука)	6	M m± % змін	15.32 0.57	23.91 1.5 +56.1*	33.73 1.9 +120.2*	34.68 2.1 +126.4*
Динітросульфат (II) (прототип)	5	M m± % змін	11.4 1.6	17.6 2.3 +54.4*	26.6 1.63 +133.3*	-
Анальгін (аналог)	6	M m± % змін	8.9 0.9	20.2 1.8 +127.0*	15.3 0.65 +71.9*	-

Примітки: знак «*» відповідає вірогідній відмінності $P < 0.05$, знак «+» означає підвищення величини.

Подальше вивчення препарату (I) виявило його безсумнівну перевагу у відношенні антиконвульсантної дії (табл. 2). Протисудомний ефект у другій серії вивчали на моделі коразолових судом, які виникали при внутрішньоочеревинній ін'єкції коразолу в дозі 100 мг/кг. Попереднє введення сполуки (I) різко підвищувало тривалість життя тварин, що свідчить про опірність до судомного

впливу. Так, час життя контрольних мишей становив 3.0 ± 0.36 хвилин, а піддослідних - 7.6 ± 0.62 хвилин, тобто був на 153.3 % більше. Цей ефект більш ніж в 1.5 рази переважає дію прототипу, що продовжував тривалість життя лише на 96.7 %. Співставлення з анальгіном теж переконує у більш вираженому протисудомному ефекті заявляємої сполуки, що в 2.5 рази сильніша за аналог.

Таблиця 2

Вплив N-(n-толїлсульфонїлкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (I) на судомну дію коразолу

Серія	Кількість дослідів	Тривалість життя, хв.	% зміни тривалості життя (у порівнянні з контролем)
Речовина (I) (заявляєма сполука)	6	$7.6 \pm 0.62^*$	+153.3*
Контроль до речовини (I)	6	3.0 ± 0.36	
Динітросульфат (II) (прототип)	5	$11.8 \pm 4.4^*$	+96.7*
Контроль до речовини (II)	5	6.0 ± 1.5	
Анальгін (аналог)	4	$12.5 \pm 2.0^*$	+60.3*
Контроль до аналога	4	7.8 ± 1.8	

Умовні позначення аналогічні таблиці 1.

У третій серії експериментів досліджували гіпноседативну або транквілізуючу дію заявляємої сполуки (I). Піддослідні та контрольні серії тварин отримували внутрішньоочеревинно ін'єкцію барбітурового похідного - гексеналу в дозі 60 мг/кг маси. Вивчаєма речовина (I) призводила до значного підвищення тривалості сну, що перевершувала дані контрольної групи на 89.0 % (табл. 3). Співс-

тавлення з прототипом, який збільшував депримує дію гексеналу на 122.2 %, свідчить про де-що менш виражену дію сполуки (I), яка заявляється, як засіб з вираженим транквілізуючим впливом. Але гіпноседативна дія сполуки (I) значно перевищує ефект аналога (42.9 %), більш ніж в 2 рази. Цю властивість можна вважати перспективним фактором у випадку необхідності усунення болю при лікуванні невротичних захворювань.

Таблиця 3

Вплив N-(п-толілсульфонілкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (I)
на тривалість гексеналового сну

Серія	Кількість дос- лідів	Тривалість сну, хв.	% збільшення тривалості сну (по відношенню до контролю)
Речовина (I) (заявляема сполука)	6	48.2±0.79*	+89.0*
Контроль до речовини (I)	6	25.5±0.76	
Динітросульфат (II) (прототип)	8	95.1±1.8*	+122.2*
Контроль до речовини (II)	7	42.8±5.2	
Анальгін (аналог)	6	36.0±2.1*	+42.9*
Контроль до аналога	6	25.2±0.8	

Умовні позначення аналогічні таблиці 1.

Таким чином сполука, яка заявляється, володіє значно більш вираженим в порівнянні з прототипом і аналогом протисудомним ефектом, який комбінується з помірною, менш інтенсивною беззаспокійливою (анальгезуючою) та транквілізуючою дією.

Джерела інформації:

1. Медикаментозная анальгезия при экстремальных состояниях / Мамчур В. И., Зленко Е. Т., Опришко В. И. и др. //Тез. 2-го съезда Российского научного общества фармакологов "Фундаментальные проблемы фармакологии". - М.: 2003. - С. 8.

2. Барабой В. А., Сутовой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - Киев: Чернобыльинтеринфарм. - 1997. - 410 с.

3. Лекарственная анальгезия в условиях измененного функционального состояния мозга /Опришко В. И., В. И. Мамчур, Зленко Е. Т. //II Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. - М.: 1995. - С. 17.

4. Пат. 46836 Україна, МПК C07C13/42, 311/16. N-(о,п-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-

2-еніл-ендо-5-метиламін /Касьян Л. И., Зленко О. Т., Мамчур В. И., Касьян А. О., Гапонова Р. Г., Демченко О. М., Троненко Л. Д., Волкова-Скачко Т. А., Тарабара И. М.. - № 98105581; Заявл. 23.10.1998; Опубл. 25.12.2002.

5. Пат. 3444302 США, МКИ A61K31/13, A61K27/00, C07C87/40. Method of preventing influenza viral infections /Kormendy C. G. (США); Smith Kline & French Laboratories. - № 572674; Заявл. 16.08.1966; Опубл. 13.05.1969 //РЖХим. - 1970. - 14 Н 392П.

6. Новые производные дейтифорина /Касьян А. О., Тарабара И. Н., Голодаева Е. А., Карпенко Д. В., Касьян Л. И. //Вопр. хим. и хим. технол. - 2001. - № 1. - С. 50-53.

7. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности //Фармакология и токсикология. - 1962. - Т. 25, № 1. - С. 115-119.

8. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів /В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг //Доклінічні дослідження лікарських засобів. - Київ. - 2001. - 74 с.