



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84306** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

C07D 211/16 (2008.01)**C07D 295/185** (2008.01)**A61K 31/4453****A61P 29/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) **ЕНДО-3-(2,2,6,6-ТЕТРАМЕТИЛ-1-ПІПЕРИДИЛКАРБОНІЛ)БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-5-ЕН-ЕНДО-2-КАРБОНОВА КИСЛОТА, ЯКА ВІДНОСИТЬСЯ ДО АНАЛЬГЕТИЧНОЇ, ТРАНКВІЛІЗУЮЧОЇ ТА ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ**

1

2

(21) а200606446

(22) 09.06.2006

(24) 10.10.2008

(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.

(72) КАС'ЯН ЛІЛІЯ ІВАНІВНА, UA, ЗЛЕНКО ОЛЕНА ТИМОФІВНА, UA, МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, UA, ПАЛЬЧИКОВ ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, КАС'ЯН АНДРІЙ ОЛЕГОВИЧ, UA, ТАРАБАРА ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ, UA, ХОМЕНКО ЮЛІЯ СЕРГІЙВНА, UA

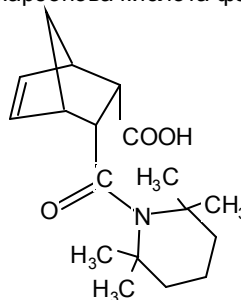
(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA, ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ, UA

(56) UA 46836 C2, 17.06.2002

Albers T. et al. Desymmetrisation of meso-Anhydrides Utilising (S)-Proline Derivatives // Synthesis, 3, 1996, p. 393-398

Koch H. Monatshefte fur Chemie, 102, 1971, p. 609-621

РЖХим., 16 (I), 1970, 16Ж316

(57) *Ендо-3-(2,2,6,6-тетраметил-1-піперидилкарбоніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонова кислота формули C₁₈H₂₇NO₃:*

яка виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію.

Винахід відноситься до нової хімічної сполуки-ендо-3-(2,2,6,6-тетраметил-1-піперидилкарбоніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонової кислоти, яка володіє анальгетичною, транквілізуючою та протисудомною дією, що передбачає можливість застосування її в медичній практиці як лікарського препарату.

Шляхи пошуку ефективних засобів боротьби з болем залишаються важливим напрямком сучасної медицини [1]. Біль, що є сигналом загрози, при тривалому впливі перетворюється в небезпечний патологічний фактор. Анальгетики є активними захисними засобами від больового стресу, але сучасним безпечним засобом є препаратом притаманні численні побічні ефекти. Наркотичні анальгетики, поряд з гальмуванням ноцицептивних реакцій, підвищують судомну активність [2]. Тому набуває суттєвого значення пошук біологічно активних сполук, які мають як анальгетичні, так і протисудомні якості.

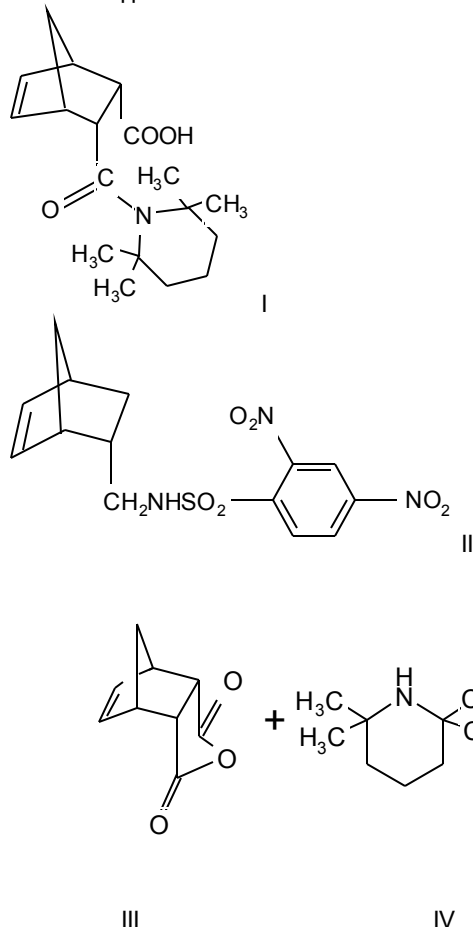
Ефект сполуки, що заявляється, (I) порівнювали з N-(o,p-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіном (динітросульфамом, II) [3] (прототип), та широко відомим класичним анальгетиком помірної безпечної дії - анальгіном (аналог) у загальноприйнятому дозуванні 100мг/кг. Дія останнього вивчалася в тих же напрямках, що і речовини, що заявляється, (I). Недоліком прототипу (II) є достатньо низький рівень протисудомного ефекту, що обмежує його застосування при наявності невротичних захворювань, або підвищення судомної готовності головного мозку.

Задачею винаходу є розробка нового біологічно активного засобу, що має виражену безпечної дії разом із транквілізуючим та протисудомним ефектом.

Ця задача вирішується синтезом оригінальної, не описаної в літературі сполуки, що належить до групи амідокислот ряду норборнена - ендо-3-(2,2,6,6-тетраметил-1-піперидилкарбоніл)біцикло

(13) **C2**(11) **84306**(19) **UA**

[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонової кислоти ($C_{18}H_{27}NO_3$, робоча назва «Нораміден») (I), умовно позначеної шифром С-90.



Приклад. До 3,28г (0,02моль) ендикового ангідриду (III) в 25мл абсолютного бензолу додають 2,82г (0,02моль) 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (IV) та кип'ятять отриману суміш на протязі 7 годин під контролем тонкошарової хроматографії. Кристали, що випадають, відфільтровують, промивають на фільтрі бензолом і висушують на повітрі. Продукт додатково очищують перекристалізацією із суміші бензол/2-пропанол (1:1).

Вихід (I) 4,12г (68%), т.пл. 124-126°C, R_f (2-пропанол, Silufol UV-254) 0,20. Сполука синтезована вперше, раніше не описана. Склад та структура сполуки, що заявляється, доведені елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР¹H.

Знайдено, %: С 70,73; Н 8,81; N 4,63. $C_{18}H_{27}NO_3$.

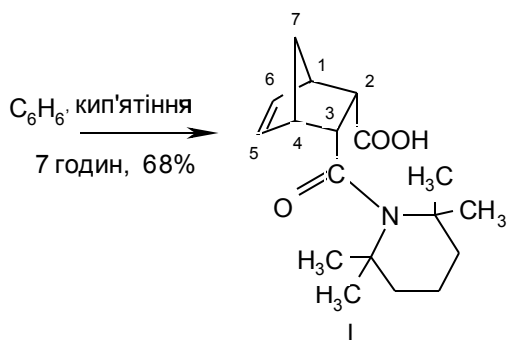
Обчислено, %: С 70,82; Н 8,85; N 4,59.

ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 3430 (ν_{OH}), 3054 (ν_{C-H}), 1728 ($\nu_{C=O}$ у складі $COOH$), 1622 ($\nu_{C=O}$ амід), 1578, 1272 (ν_{CN}), 1184, 732 (δ_{C-H}).

Спектр ЯМР¹H (200МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 6,26м (1H, H⁶), 6,07м (1H, H⁵), 3,72м (1H, H²), 3,34м (1H, H³), 3,12м (1H, H¹), 3,00м (1H, H⁴), 1,65-1,53 (6H, 3CH₂), 1,33 (12H, 4CH₃), 1,24д (1H, H^{7s}), 1,14д (1H, H^{7an}, J_{7s,7an} 8,0).

Амідокислоти ряду норборнена отримують амінолізом промислово доступного ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (ендикового ангідриду, III) [4, 5] в різних умовах. Для деяких амідокислот цього ряду визначено галузі застосування як агентів з седативними властивостями [6], складових частин репелентних сумішей [7], антидотів у складі гербіциду для захисту хлопчатника [8]. Натрієві солі N-арилзаміщених амідокислот сприяють проростанню насіння [9]. В якості дезінфікуючих засобів, інсектицидів і лікарських речовин використовують амідокислоти ароматичного ряду з сульфонамідними залишками, зокрема аддукт ендикового ангідриду (III) з сульфатіазолом [10].

Для синтезу сполуки (I) запропоновано спосіб, що полягає у взаємодії промислово доступного ангідриду (III) [4, 5] з 2,2,6,6-тетраметилпіперидином (IV).



Біологічні властивості синтезованої речовини (I) досліджувалися в чотирьох серіях дослідів. Напочатку вивчали гостру токсичність сполуки С-90 за методом Litchfield, Wilcoxon (1949) у модифікації В.Б. Прозоровського (1962) [11]. Експерименти виконували на дорослих білих мишах обох статей масою 20-30г. Сполука, що заявляється, (I) вводилася внутрішньоочеревинно у поступово зростаючих дозах в рідкій лікарській формі з доданням солюбілізатора ТВІН-40. Стан мишей контролювали на протязі 14 днів. Середня смертельна доза ЛД₅₀ виявилася рівною 580±63мг/кг. Досліджену сполуку (I), таким чином, можна віднести до IV класу небезпеки, тобто до мало токсичних речовин [12].

Вивчення профілю біологічної дії проводилося також на білих лабораторних мишах. Досліджена сполука вводилася в дозі, що дорівнює 1/10 ЛД₅₀, тобто 58мг/кг. Для підвищення розчинності додавався солюбілізатор ТВІН-40. Контрольна серія тварин одержувала аналогічний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду також з доданням ТВІН-40. Обидва розчини вводилися внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до тестування.

Друга серія дослідів була присвячена виявленню знеболюючої властивості речовини, що заявляється. Больовий поріг визначався по вели-

чині латентного періоду захисної реакції при термічному (55°C) больовому подразненні, метод «hot

plate». Тестом на больове відчуття вважався ефект вилизування мишами задніх кінцівок.

Таблиця 1

Вплив анальгетиків на поріг больового (термічного) подразнення білих мишей

Серія	Кількість дослідів	Статистичні показники	Вихідний фон	Латентний період больової реакції (час після введення)	
				30 хвилин	60 хвилин
Сполука, що заявляється, (I)	6	M±m % змін	12,21 1,10	33,90* 3,10 177,64	59,68* 4,80 331,40
Динітросульфат(II) (прототип)	5	M±m % змін	11,40 1,55	17,60* 2,30 54,40	26,60* 1,63 133,30
Анальгін(аналог)	6	M±m % змін	8,85 0,90	20,80* 1,76 128,20	15,29* 0,67 72,76

Примітки: 1) знак * - відповідає вірогідній відмінності, $P < 0,05$; 2) зміни порогу визначалися по відношенню до вихідного фону.

Аналіз експериментальних даних (табл. 1) свідчить про виражену дію нового препарату, який через 30 хвилин підвищував больовий поріг на 177,6%, а через одну годину - на 331,4%. Цей рівень дії суттєво перевершує ефект прототипу, який збільшував тривалість латентного періоду болю лише на 54,4% через 30 хвилин і на 133,3% - через годину. Співставлення з аналогом дає можливість заключити про значну перевагу сполуки, що заявляється, яка через 30 хвилин перевершує

дію аналогу на 49,4%, а через 1 годину - на 258,6%.

Транквілізуюча дія речовини, що заявляється, досліджувалася в подальшій третій серії дослідів, на підставі здатності до підвищення дії (тривалості сну) барбітурату гексеналу, що вводився у дозі 60мг/кг внутрішньоочеревинно. За півгодини до гексеналу, тварини одержували таким же шляхом вивчаєму сполуку (дослідна серія) і ізотонічний розчин натрію хлориду (контроль).

Таблиця 2

Вплив речовини, що заявляється, на тривалість барбітурового сну

Серія	Кількість дослідів	Тривалість сну (хвилини)	% Збільшення тривалості сну (по відношенню до контролю)
Сполука, що заявляється, (I)	6	54,60±3,90	131,3
Контроль до речовини (I)	6	23,60±4,20	—
Динітросульфат (II) (прототип)	8	95,13±1,79	122,3*
Контроль до прототипу	7	42,79±5,16	—
Анальгін (аналог)	6	36,0±2,10	44,0
Контроль до аналога	6	25,17±0,80	—

Примітка: знак * відповідає вірогідній відмінності.

Як видно з даних табл. 2, речовина, що заявляється, суттєво збільшує період барбітурового наркозу - на 131,3%. Співставлення з прототипом свідчить про незначну, на 9,0%, перевагу дослідженого препарату, але суттєву перевагу при порівнянні з аналогом. Дія аналога на гальмівний процес у ЦНС була виражена значно менш, на 44,0%, тобто поступалася дослідженому препарату на 87,3%.

Ці дані свідчать про позитивний вплив препарату у випадках підвищеної збудливості і пору-

шенні балансу гальмівних і збудливих процесів у головному мозку, що може спостерігатися при невротичних станах.

Четверта серія експериментів мала завдання виявити антиконвульсантну активність нового препарату. В основі методики було визначення впливу нової хімічної сполуки (I) на судомний ефект коразолу, що вводився внутрішньоочеревинно у дозі 100мг/кг. Випробувана речовина, а також ізотонічний розчин натрію хлориду (контроль) вводилися тим же шляхом за 30 хвилин до коразолу.

Таблиця 3

Вплив речовини, що заявляється, на судомну дію коразолу

Серія	Кількість дослідів	Тривалість життя (хвилини)	% Збільшення тривалості життя у порівнянні з контролем
Сполука, що заявляється (I)	6	13,0*±0,95	364,0*
Контроль до речовини (I)	6	2,8±0,77	–
Динітросульфат (II) (прототип)	5	11,8*±4,42	96,7
Контроль до прототипу	5	6,0±1,47	–
Анальгін (аналог)	6	7,0±0,91	20,7
Контроль до аналога	6	5,8±0,56	–

Примітка: аналогічна табл. 2.

Як випливає з даних табл. 3, речовина, що заявляється, володіє вираженим антиконвульсантним ефектом, подовжуючи життя тварин на 364,0%. Співставлення з динітросульфатом (II) свідчить про значну перевагу дослідженої сполуки, на 267,3%. Анальгін (аналог) виявив дуже слабку антисудомну дію, збільшуючи тривалість життя мишей тільки на 20,7%. Таким чином доказово була визначена здатність речовини, що заявляється, до пригнічення судомної активності, що може бути використано при патологічних станах - підвищеної судомної готовності мозкових структур, зокрема у випадку епілептичних судом.

Комбінація трьох аспектів біологічної активності: анальгезуючої, транквілізуючої і протисудомної дії, надає сполучі, що заявляється, особливу цінність, як засобу, ефективному при наявності різноманітних патологічних станів, відновлюючи порушений гомеостаз.

Література.

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

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

3. Пат. 46836 Україна, МКИ С 07 С 13/42, С 311/16.

N-(o,n-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламін / Касьян Л.І., Зленко О.Т., Мамчур В.И., Касьян А.О., Гапонова Р.Г., Демченко О.М., Троненко Л.Д., Волкова-Скачко Т.А., Тараба-

ра І.М.. - №98105581; Заявл. 23.10.98; Опубл. 25.12.02.

4. Онищенко А.С. Диеновый синтез. - М.: Изд. АН СССР. - 1963. - 650с.

5. Fringuelli F., Taticchi A. The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods. - John Wiley & Sons, Ltd. - 2002. - 340p.

6. Thalidomid-Analoga, 3. Mitt / H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Lindner // Monatsh. Chem. - 1971. - Bd. 102. - №2. - S. 609-621.

7. Пат. 2824822 США. Insect repellent method and composition / Goodhue L.D., Cantrel K.E.; - Заявл. 25.02.58 // РЖХим. - 1960. - 22 Н 92 П.

8. Пат. 3998621 США, МКИ А01 №9/22. Triasine-antidote composition and methods of use for cotton / Pallos F.M.; - №651875; Заявл. 23.01.76; Опубл. 21.12.76 // РЖХим. - 1977. - 18 О 350 П.

9. Effetto sul geotropismo radicale di semi di Lens esculenta Moench s. 1. di una serie di sostanze correlate all'acido N-α-naftilftalamico / Pagani G., Caccialanza G., Vicarini L., Baruffini A. // Farmaco. Ed. sci. - 1970. - Vol. 25, №3. - P. 203-225 // РЖХим. - 1970. - 16 Ж 316.

10. Пат. 21017 Япония, МКИ 16E351, (С 07 d). Способ получения сульфамидов / Тосихико М., Сюндзи С.; Заявл. 24.07.68; Опубл. 14.06.71 // РЖХим. -1972.-2Н346П.

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

12. 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. - С. 74.