



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77666** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07C 211/00**  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

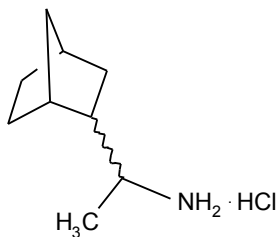
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 09022</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Зленко Олена Тимофіївна (UA),</b> <b>Мамчур Віталій Йосипович (UA),</b> <b>Пальчиков Віталій Олександрович (UA),</b> <b>Заровна Ірина Сергіївна (UA),</b> <b>Даниленко Георгій Іванович (UA),</b> <b>Іванов Андрій Володимирович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.07.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.02.2013</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2013, Бюл.№ 4</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,</b> проспект Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010 (UA), <b>ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА</b> <b>МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ,</b> вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044 (UA)

**(54) ГІДРОХЛОРИД 2-(1-АМІНОЕТИЛ)БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ (ДЕЙТИФОРИН), ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ, ТРАНКВІЛІЗУЮЧУ ТА ПРОТИСУДОМНУ ДІЮ**

**(57) Реферат:**

Гідрохлорид 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану, формули  $C_9H_{18}ClN$ , який виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію.



UA 77666 U



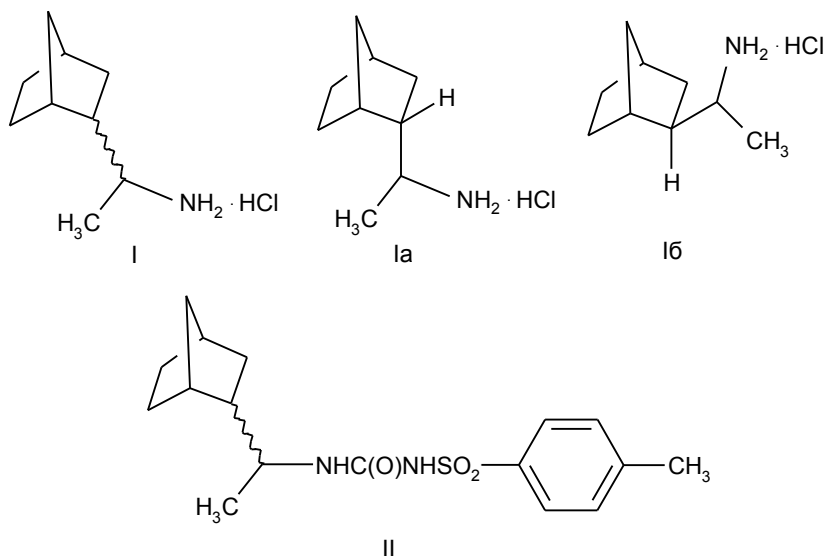
Корисна модель належить до хімічної сполуки - гідрохлориду 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (I, дейтифорин). Заявлювана сполука (I) виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію, що передбачає можливість застосування її в медичній та ветеринарній практиці як лікарського препарату.

Гідрохлорид 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (I) є широко відомим противірусним засобом [1-5] і у вигляді стереоізомерів (Ia, б) має назву "Дейтифорин". Одним з перших Корменді в 1969 р. запропонував індивідуальний енд-ізомер (Ia) як лікарський засіб [4]. Проведене дослідження широкого ряду солей аміну (I) показало, що вони мають антигерпетичну, протигрипозну, імуностимулюючу, інтерферогенну дію, інгібують тимідинкіназу та ДНК-полімеразу [2, 5, 6]. Незважаючи на те, що похідні дейтифору виявляють нейротропну (анальгетичну, протисудомну, транквілізуючу, протизапальну, антигіпоксичну) дію [7-9] відомості про види нейротропної дії гідрохлориду (I) в літературі відсутні.

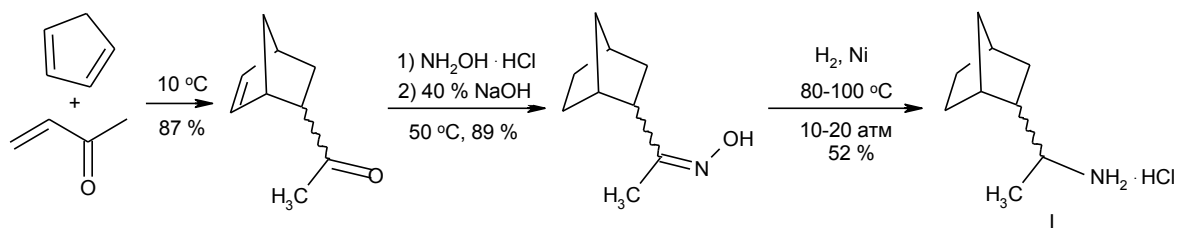
Задачею даної корисної моделі є створення речовини, що мають комплекс властивостей, спричиняючих позитивний ефект у випадках важких больових синдромів, що поєднуються з судомними проявами, а саме анальгетичною дією, транквілізуючим ефектом разом із значною антиконвульсантною активністю.

Ця задача вирішується синтезом сполуки (I), що належить до групи каркасних амінів ряду норборнану. Заявлювана речовина характеризується високим рівнем безпечності дії, що перевищує активність близького по хімічній будові прототипу. Позитивною рисою дейтифору є наявність значного протисудомного ефекту, що є перевагою при співставленні з групою наркотичних анальгетиків, викликаючих підвищену судомну активність. Поряд з анальгетичною та антиконвульсантною дією заявлювана речовина відрізняється високим гіпноседативним ефектом, що має позитивний вплив при лікуванні захворювань, що супроводжуються підвищеною збудливістю нервової системи.

Ефект гідрохлориду (I) порівнювали з результатами, отриманими для N-(п-толілсульфонілкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (II) - прототип [10], хімічна структура якого близька до заявлюваної речовини (I). Недоліком прототипу є не досить великий анальгезуючий ефект, що не буде достатнім для антиноцицептивної дії при значних больових відчуттях. Як аналог було вибрано широко відомий класичний анальгетик помірної безпечності дії - метамізол (анальгін) у загальноприйнятому дозуванні 100 мг/кг. Дія останнього вивчалася в аспекті безпечного ефекту.



Дейтифорин (I) отримують дієвим синтезом промислово доступного циклопентадієну з метил вінілкетонем, оксиміліруванням отриманого 5-ацетилбіцикло[2.2.1]гепт-2-єну та подальшим відновленням оксиму скелетним нікелем Ренею, про що докладно описано в ряді робіт [2, 4, 11].



Відома спеціальна робота з дослідження діастереоізомерії 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану та його гідрохлориду (I) методами двовимірної спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  [5]. Вивчення структури та конформаційного складу обох стереоізомерів (Ia, б) методом молекулярної механіки проведено в [3].

Біологічна активність речовини, що заявляється, вивчалася на білих мишах різного полу вагою 20-30 г.

Перша серія була присвячена визначенню гострої токсичності за методом Litchfield, Wilcoxon (1949 р.) у модифікації В.Б. Прозоровського (1962) [12]. Речовину, що заявляється (I) вводили внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії з додаванням солюбілізатора ТВІН-40. Досліджували чотири зростаючі дози препарату. Миші знаходилися під наглядом протягом двох тижнів.  $\text{LD}_{50}$  (середньосмертельна доза) виявилася рівною  $230 \pm 46,2$  мг/кг. Таким чином досліджувану сполуку слід віднести до IV класу небезпеки, помірно токсичних речовин [13].

Спектр біологічної дії речовини (I) почали визначати з досліджень болезаспокійливої дії. Для цього за 30 хвилин до досліду мишам внутрішньоочеревинно вводили  $1/10 \text{ LD}_{50}$ , тобто 23 мг/кг маси з додаванням ТВІН-40.

Анальгетичний ефект визначали по порозу болі, який викликали термічним подразненням за методом гарячої пластини - метод "hot plate" при температурі  $55^\circ\text{C}$  [13]. Фіксували латентний період захисної реакції - вилизування тваринами задніх кінцівок. Спостереження показали, що через 30 хвилин після введення речовини (I) величина порогу болю підвищилася на 149,8 %, через годину відмічалася подальше збільшення антиноцицептивної дії до 191,0 %. Тільки через 90 хвилин після введення досліджуваної речовини почалося зниження порогу болю до 70,5 %, що також становило вірогідні дані (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив дейтифорину на поріг больового (термічного) подразнення білих мишей

Серія	Кількість дослідів	Латентний період больової реакції (с)				
		Показники	Вихідний фон	Час після введення (хвилини)		
				30	60	90
Заявляема речовина (I)	6	$M \pm m$ % змін	$11,85 \pm 0,6$	$29,6 \pm 0,8$ +149,8*	$34,5 \pm 1,0$ +191,0*	$20,2 \pm 1,0$ +70,5*
Прототип (II)	6	$M \pm m$ % змін	$15,32 \pm 0,57$	$23,91 \pm 1,5$ +56,1*	$33,73 \pm 1,9$ +120,2	$34,68 \pm 2,1$ +126,4*
Анальгін (аналог)	6	$M \pm m$ % змін	$8,9 \pm 0,9$	$20,2 \pm 1,8$ +127,0*	$15,3 \pm 0,65$ +71,9*	

Примітки: знак \* - відповідає вірогідній відмінності  $P < 0,05$ ; знак «+» означає підвищення величини у порівнянні з вихідним станом.

Співставлення з ефектом прототипу - N[(n-толілсульфонілкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептаном - свідчить про чітку перевагу речовини, що заявляється, болезаспокійлива дія якої на 93,7 % і на 70,8 % перевершує прототип через 30 і 60 хвилин після введення, відповідно.

Більш виражену дію речовини, що заявляється, було зафіксовано і відносно до гіпноседативного ефекту (табл. 2). В цій серії вивчалася дія наркозного засобу барбітурату гексеналу, який вводився внутрішньоочеревинно дозою 60 мг/кг контрольній та піддослідній групі мишей. Досліджувана речовина, що вводилася за 30 хвилин до досліду, суттєво підвищила тривалість сну, який перевищував контроль на 94,5 %. Гіпноседативний ефект сполуки (I) співставний з ефектом прототипу, а порівняння з анальгіном свідчить про значно більш інтенсивну гіпноседативну дію (перевищує ефект анальгіна на 51,6 %).

Таблиця 2

## Вплив дейтифोरину на тривалість гексеналового сну

№ п/п	Препарат	Кількість дослідів	Тривалість сну (хвилини) $M \pm m$	Транквілізуюча активність, % (по відношенню до контролю)
1.	Речовина (I), що заявляється	6	$63,8 \pm 3,4^*$	+94,5*
2.	Контроль до препарату (I)	6	$32,8 \pm 4,1$	
3.	Прототип (II)	6	$48,2 \pm 0,79^*$	+89,0*
4.	Контроль до препарату (II)	6	$25,5 \pm 0,76$	
5.	Анальгін (аналог)	6	$36,0 \pm 2,1^*$	+42,9*
6.	Контроль до аналога	6	$26,2 \pm 0,8$	

Примітки аналогічні табл. 1.

- У четвертій серії експериментів вивчалася протисудомна дія засобу, що заявляється (табл. 3). Конвульсантний ефект викликали коразолом, що вводився внутрішньоочеревинно дозою 100 мг/кг маси. На фоні досліджуваної сполуки, що вводилася за півгодини до коразолу, значно підвищувалася тривалість життя піддослідних мишей, перевершуючи дані контролю на 115,8 %, але відстаючи від прототипу, протисудомна дія якого досягала 153,3 %. Порівняння з анальгіном свідчить про більш виражену дію сполуки (I), антиконвульсантний ефект якої на 55,5 % перевищує анальгін.

Таблиця 3

## Вплив дейтифोरину на судомну дію коразолу

№ п/п	Препарат	Кількість дослідів	Тривалість життя (хвилини) $M \pm m$	Протисудомна дія, %
1.	Речовина (I), що заявляється	6	$8,2 \pm 1,3^*$	+115,8*
2.	Контроль до препарату (I)	6	$3,8 \pm 0,5$	
3.	Прототип (II)	5	$7,6 \pm 0,62^*$	+153,3*
4.	Контроль до препарату (II)	5	$3,0 \pm 0,36$	
5.	Анальгін (аналог)	4	$12,5 \pm 2,0^*$	+60,3*
6.	Контроль до аналога	4	$7,8 \pm 1,8$	

Примітки аналогічні табл. 1.

- Таким чином, сполука, що заявляється, відзначається значно більш вираженим беззаспокійливим ефектом, ніж прототип, більш вираженою транквілізуючою дією, що поєднується з чіткою антиконвульсантною активністю.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. - М.: ООО "Новая волна". - 2002. - 540 с.
2. Пат. 17832 А Україна, МПК<sup>6</sup> C07C 13/40, C08F 8/32/ Ізомерна суміш 2-(1-аміноетил)норборнана та її фармацевтично прийнятні солі, що виявляють антивірусну, імуностимулюючу, та інгібіруючу ферменти дію // Даниленко Г.І., Вотяков В.І., Рибалко С.Л. та інш. // №95041819. Заявл. 20.04.1995; Опубл. 03.06.1997; "промислова власність" № 5. - 8 с.
3. 2-(1-Аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептан. Сульфонамиды, мочевины, тиомочевины на его основе / Касьян Л.И., Красновская О.Ю., Касьян А.О. и др. // Журн. Орган. Химии. - 1997. - Т.33, вып. 7. - С. 1037-1043.
4. Пат. 3444302 США, МКИ A61K 31/13, A61K 27/00, C07C 87/40. 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.
5. Изучение диастереомерии 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептана и его гидрохлорида (дейтифорина) методом спектроскопии ЯМР / Тандура С.Н., Шумский А.Н., Литвин Е.Ф. и др. // Известия Академии наук. - 2001. - № 6. - С. 971-977.

6. Пат. 34872 А Україна, С07С 309/02, 309/04 / 1-(Норборніл-2-)-1-аміноетан-1,2-дитіол-3-пропилсульфонат, що виявляє властивості інгібітору герпесу // Даниленко Г.І., Гужова С.В., Рибалко С.Л. та інш. // № 99074035. Заявл. 13.07.1999; Опубл. 15.03.2001; Бюл. № 2. - 3 с.

7. Амины и сульфонамиды ряда норборнана. Синтез. Структура и биологическая активность / Касьян А.О., Красновская О.Ю., Зленко Е.Т. и др. // Журн. Орган. Химии. - 1996. - № 32(8). - С. 1156-1164.

8. Пат. 46830 Україна, 6 С07С 13/40, 311/16. N-(n-нітрофенілсульфоніл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан / Зленко О.Т., Касьян Л.І., Даниленко Г.І. та інш. // № 98094942; Заявл. 22.09.1998; Опубл. 17.02.2002; Бюл. № 6. - 4 с.

9. Зависимость нейротропного действия от характера каркасного фрагмента в ряду n-нитрофенилсульфонилпроизводных каркасных аминов / Зленко Е.Т., Мамчур В.И., Касьян Л.И. и др. // Запорожский медицинский журнал. - 2004. - № 1(22), Том 2. - С. 48-50.

10. Пат. 55589 U Україна, МПК-2011.11 С07С 13/00, С07С 311/00 / N-(n-толілсульфонілкарбомоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1] гептан, який виявляє анальгетичну, протисудомну та транквілізуючу дію // Кас'ян Л.І., Мамчур В.І., Зленко О.Т. та інш. // № u200909394; Заявл. 14.09.2009; Опубл. 27.12.2010; Бюл. № 24. - 6 с.

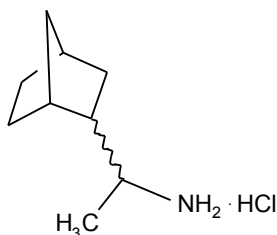
11. Пат. RU 2307827 C1 С07С 211/63, С07С 209/40, С07С 211/19. Способ получения гидрохлорида 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептана / Тандура С.Н., Шелудяков В.Д., Лебедева А.Б., Лебедев А.В. // № 2006114255/04; Заявл. 27.04.2006; Опубл. 10.10.2007. Бюл. № 28. - 6 с.

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

13. 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.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідрохлорид 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану, формули  $C_9H_{18}ClN$ , який виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію.



Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601