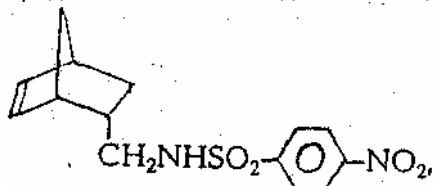


Предлагаемое изобретение относится к классу сульфонамидных препаратов, является новым биологически активным веществом, проявляющим болеутоляющее действие.

Наиболее близким по достигаемому эффекту к заявляемому изобретению является морфин. Классический анальгетик морфин (эталон), как и его производные и аналоги, является токсичным веществом, проявляющим ряд неблагоприятных воздействий на организм. Получение морфина связано с использованием растительных источников сырья, доступность которых способствует злоупотреблениям и распространению наркомании.

Предлагается новое соединение общей формулы  $C_{14}H_{16}N_2O_4S$



Сульфонамидные препараты иного строения известны в медицине как противомикробные, гипогликемические, диуретические средства [2]. Найдены также соединения, обладающие противосудорожным и антитромбоксановым эффектами. Использование сульфонамидов, в частности, заявляемого соединения, в качестве анальгетиков, ранее не описано. Задачей изобретения является изыскание новых болеутоляющих средств, обеспечивающих антистрессорный эффект и повышение устойчивости живого организма к экстремальным воздействиям.

Заявляемое соединение получают из бицикло[2.2.1]гепт-2-енил-эндо-5-метиламина, п-нитробензолсульфохлорида и гидроксида натрия при температуре 20-25°C в течение 2 часов. Выход 82%, т.пл. 142-143°C. Исходный амин является продуктом двухстадийного синтеза на основе дициклопентадиена - многотоннажного отхода коксохимической и нефтеперерабатывающей промышленности.

Способ получения. Пример. N-(п-нитрофенилсульфонил)бицикло[2.2.1]гепт-2-енил-эндо-5-метиламин.

В колбу, снабженную мешалкой, помещают 1,23 г (0,01 моль) бицикло[2.2.1]гепт-2-енил-эндо-5-метиламина, 2 мл (0,01 моль) 20% гидроксида натрия и 10 мл эфира. При перемешивании прибавляют 2,22 г (0,01 моль) п-нитробензолсульфохлорида в 20 мл эфира в течение 30 мин. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре до окончания реакции по данным ТСХ. Органический слой отделяют, высушивают прокаленным сульфатом магния, растворитель удаляют. Выход 2,53 г (82%), т.пл. 142-143°C (из спирта). Соединение синтезировано впервые, ранее нигде не описано. Структура и состав заявляемого соединения представлены элементным анализом и данными ИКС, ПМР.

Найдено, %: С 54,19, Н 5,30, N 8,99

$C_{14}H_{16}N_2O_4S$

Вычислено, %: С 54,50, Н 5,19, N 9,09.

ИК-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 1565 (C=C), 3055 (C-H), 1347( $NO_2$ ), 1160, 1330( $SO_2$ ), 3320(NH-).

Спектр ПМР,  $\delta$ , м.д. (хлороформ  $D_2$ ): 5,97(1H, м,  $H_3$ ), 6,08 (1H, м,  $H_2$ ), 2,96(1 H, с,  $H_1$ ), 2,75 (1H, с,  $H_4$ ), 1,74(1H, м,  $H_{6экзо}$ ), 0,40 (1H, м,  $H_{6эндо}$ ), 1,38(1 H, м,  $H_{7син}$ ), 1,16 (1H, д,  $H_{7анти}$ ), 2,12 (1H, м,  $H_{6экзо}$ ), 2,67, 2,58 (2H, м,  $H_{8\alpha, \beta}$ ), 8,00, 8,31 (4H, д,  $H_{Ar}$ ).

Биологическая активность полученного соединения испытывалась в четырех сериях. В первой серии изучалась острая токсичность по методу Litchfield, Milcokson (1949) в модификации В.П.Прозоровского (1962) [9]. Эксперименты были выполнены на 24 лабораторных животных, взрослых белых мышах обоего пола, массой 20-30 г. Заявляемое соединение (рабочее название "Нитросульфан") вводилось внутривентриально в виде 1,1% раствора, приготовленного на ТВИН-40 (1,1 мг в 0,1 мл). Испытывались 4 возрастающие дозы препарата - 250 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг и 1500 мг/кг. Животные находились под наблюдением в течение двух недель. Среднесмертельная доза равна  $1225 \pm 125$  мг/кг. Заявляемое соединение относится к малотоксичным веществам, IV классу опасности. Это свойство "Нитросульфана" выгодно отличает его от морфина ( $LD_{50} = 317$  мг/кг) и промедола ( $LD_{50} = 33$  мг/кг).

Тестирование болевой чувствительности проводили с помощью метода термического раздражения ("горячей тарелки") при  $t = 53^\circ C$ . Критерием болевой порога служили первые признаки защитной (оборонительной) реакции в виде облизывания лапок. Опытным мышам внутривентриально вводилось заявляемое вещество (на ТВИН-40) в дозе 1/10  $LD_{50}$ , то есть 122,5 мг/кг. В контрольной серии животным вводили инъекцию изотонического раствора хлорида натрия также на ТВИН-40.

Как видно из таблицы 1, заявляемое соединение вызывает отчетливый анальгетический эффект, развивающийся через 30 минут и достигающий максимума через 1,5 часа после его введения (возрастание порога на 126%). В отличие от "Нитросульфана", классический анальгетик морфин (доза 3 мг/кг) через 30 минут после введения вызывает более слабый болеутоляющий эффект, повышая порог болевой чувствительности только на 47,2%, то есть проявляя в 2 раза меньшее действие.

Принадлежность нового препарата к группе наркотических анальгетиков была подтверждена с введением налоксона за 20 минут до "Нитросульфана" в дозе 0,2 мг/кг массы (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, налоксон устраняет анальгетическое действие "Нитросульфана", что свидетельствует о его воздействии на опиатные рецепторы. Этот эффект характерен для группы наркотических анальгетиков.

В следующей серии экспериментов противосудорожное действие заявляемого соединения на модели коразоловых судорог, возникающих при внутривентриальном введении 100 мг/кг коразола (в виде 10% раствора). Опытным животным за 30 минут до коразола внутривентриально вводился "Нитросульфан", контрольным - изотонический раствор хлорида натрия с ТВИНом-40.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о высокой противосудорожной активности заявляемого соединения, которая приводит к 5-кратному возрастанию продолжительности жизни животных в судорожном состоянии.

Депримирующее действие препарата на центральную нервную систему изучалось с помощью теста увеличения длительности гексеналового сна, которое является апробированным критерием обнаружения транквилизирующих свойств препарата. Гексенал вводился внутривенно в дозе 60 мг/кг в виде 0,2% раствора, который готовился непосредственно перед опытом. За 30 минут до введения гексенала подопытным животным делались инъекции заявляемого соединения в дозе 1/10 ЛД<sub>50</sub>, то есть 122,5 мг/кг, а контрольным - изотонического раствора хлорида натрия в том же объеме (с ТВИНом-40).

Результаты экспериментов, представленные в таблице 4, свидетельствуют, что препарат обладает определенным угнетающим ЦНС действием, в 2,3 раза увеличивается продолжительность гексеналового сна.

Таким образом, заявляемое вещество обладает сочетанием анальгетического, противосудорожного и транквилизирующего действия.

Положительный эффект предполагаемого изобретения заключается в болеутоляющем действии, причем заявляемое соединение обладает рядом преимуществ по отношению к морфину, так как оно характеризуется меньшей токсичностью и имеет более выраженную степень и длительность эффекта. "Нитросульфам" получают путем трехстадийного синтеза, что обуславливает экономический эффект.

Таблица 1

Влияние N-(п-нитрофенилсульфонил)бицикло[2.2.1]гепт-2-енил-эндо-5-метиламина ("Нитросульфана") на болевой порог мышей при термическом раздражении

Серия	Количество опытов		Латентный период оборонительной реакции, сек				
			Время после введения вещества				
			исходный фон	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Контроль	23	М	10.2	9.8	12.8	13.6	11.1
		м	± 0.93	± 0.67	± 1.71	± 2.17	± 1.19
		% изм.		-4	+25	+33	+16
Нитро-сульфан	18	М	10.0	13.7	19.0	22.6	17.7
		м	± 0.74	± 1.28	± 3.63	± 1.86	± 3.10
		% изм.		+37	+90*	+126*	+77
Морфин	7	М	5.0	7.36	6.86	7.0	6.40
		м	± 0.33	± 0.44	± 0.36	± 0.70	± 0.24
		% изм.		+47.2	+37.2	+40.0	+28.0

Примечания: 1) Знак \* свидетельствует о существенном различии  $P < 0,05$ .

2) Изменения в % указаны по отношению к исходным данным.

Таблица 2

Влияние налоксона на анальгетический эффект "Нитросульфана"

Серия	Кол-во опытов	Латентный период реакции на термич. раздражение					
		Исходный фон		Время после введения			
				30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Нитро-сульфан	5	М	11.1	15.8	29.5	25.4	20.0
		м	± 2.83	± 1.65	± 8.73	± 3.77	± 2.55
		% изм.		+11	+165	±128.8	+80.1

Серия	Кол-во опытов	Латентный период реакции на термич. раздражение					
		Исходный фон		Время после введения			
				30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Нитро- сульфан налоксон	5	М	11.6	15.0	15.5	12.3	13.5
		m	$\pm 1.72$	$\pm 1.64$	$\pm 2.89$	$\pm 0.9$	$\pm 1.01$
		% изм.		+29	+34	+6	+16

Таблица 3

Влияние "Нитросульфана" на судорожное действие коразола

Серия	Кол-во опытов	Общая длительность жизни в минутах	% изменения к контролю
Контроль	5	$18.6 \pm 8.76$	-
Нитросульфан	5	$93.5 \pm 26.5$	+402.7%

Таблица 4

Влияние "Нитросульфана" на продолжительность гексеналового сна

Серия	Кол-во опытов	Продолжительность сна в минутах	% изменения к контролю
Контроль	5	$35 \pm 8.96$	-
Нитросульфан	5	$81.8 \pm 23.5$	+133.7%