



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 46830

(13) C2

(51) 6 C07C13/40, 311/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-(п-НІТРОФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)-2-(1'-АМІНОЕТИЛ)БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН

1

2

(21) 98094942

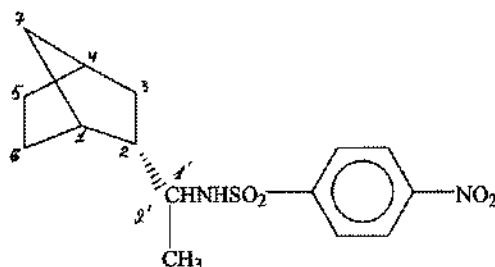
(22) 22 09 1998

(24) 17 06 2002

(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р

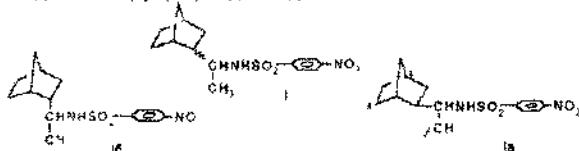
(72) Зленко Олена Тимофіївна, Касьян Лілія
Іванівна, Даниленко Георгій Іванович, Мамчур
Віталій Йосипович, Касьян Андрій Олегович, Под-
плетня Олена Анатоліївна, Будченко Світлана
Іванівна, Красновська Ольга Юріївна, Гужова
Світлана Василівна(73) Дніпропетровський державний університет,
Дніпропетровська державна медична академія

(56) Заявка № 95094110 України від 12 09 95

(57) N-(п-нітрофенілсульфоніл)-2-(1'-
аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан формули
 $C_{15}H_{20}N_2O_4S$ який має протисудомну, транквілізуючу, анальге-
тичну та антигіпоксичну дію

Винахід відноситься до нових біологічно акти-
вних похідних класу сульфонамідних препаратів,
конкретно до N-(п-нітрофенілсульфоніл)-2-(1'-
аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (1), який має проти-
судомну, транквілізуючу, антитоксичну, анальгети-
чну та протизапальну дію, що припускає можли-
вість його застосування в медичній практиці в
якості лікувального засобу

Речовина, яка заявляється (робоча назва "Ге-
ленін"), в літературі не описана, зона становить
собою ізомерну суміш, яка містить екзо- (Ia) та
ендо-ізомеру (Ib) відповідно 56 - 60 і 40 - 44%

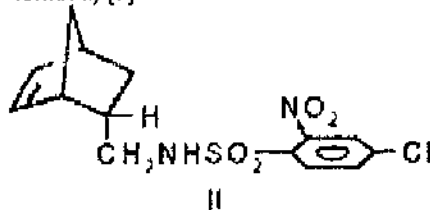


Дослідження нових безпечних, проти-
запальних, антитоксичних, протисудомних засобів,
які забезпечують антистресовий ефект і підвищен-
ня стійкості живого організму до екстремального
впливу, є актуальною задачею медицини та хімії

Широку популярність придбали сульфонамідні
препарати, які використовуються в медицині як
протимікробні, діуретичні, гіполікемічні засоби[1]
Серед них знайдено також сполуки які мають проти-
судорожний [2,3] та антитромбоксановий [4,5,6]

ефект

Найближчим структурним аналогом запропо-
нованого препарату (прототип) являється N-(о-
нітро, п-хлорфенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-
еніл-ендо-5-метиламін (хлорнітросульфам, сполу-
чення II) [7]



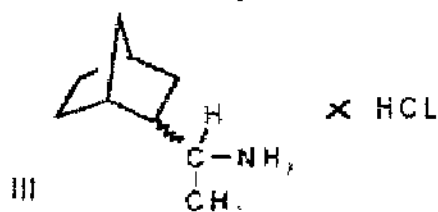
Але, хлорнітросульфам (II) недостатньо досту-
пен, бажано також розширити діапазон біологічної
дії препарату Хлорнітросульфам (II) являється
індивідуальним ендо-ізомером, одержування речо-
вини у стереохімічній однорідній формі являється
трудомістким та технічно складним процесом

Задача даної розробки - створення практично
доступного засобу, який володіє комплексом влас-
тливостей, вміщуючих різні аспекти нейротропної дії
та протизапальної активності. Встановлена задача
виришується синтезом N-(п-нітрофенілсульфоніл)-
2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану $[C_{15}H_{20}N_2O_4S]$,
геленіна(1)], вміщуючого 56 - 60% екзо- і 40 - 44%
ендо-ізомера загальної формули (1)

(13) C2

(11) 46830

(19) UA



Відмінними ознаками запропонованого об'єкта від прототипу являється ріст протисудомного, пно-седативного, анагетичного та протизапального ефектів, а також доступність та простота синтезу цільового об'єкта

Об'єкт, який заявляється, одержують одно стадійним синтезом на основі хлористоводної солі 2-(1-аміноетіл)біцікло[2 2 1]гептану (III), п-нітро-бензолсульфохлориду та гіпоксиду натрію при 20 – 25°C. Вихід продукту 97,7%, т пл 154 - 156°C. Вихідну сіль (дейтифорін ІІ І) одержують в напів-промислових умовах (розробка ІОХ НАН України) [10]. Використовувана сіль (І І І) являє собою суміш похідних екзо- та ендо- аміна у співвідношенні аналогічному такому для цільового продукту

Спосіб одержання. Приклад N -(п-нітрофенілсульфоніл)-2-(1-аміноетіл)норборнан

У колбу, яка має мішалку, кладуть 1,78г (0,01моль) хлористоводневої солі 2-(1-аміноетіл)норборнана (І І І), 4мл (0,02моль) 20% гідроксиду натрію та 10мл ефіру. При змішуванні додають 2,22г (0,01моль), п-нітробензолсульфохлориду в 20мл ефіру на протязі 30 хв. Реакційну масу змішують при кімнатній температурі до закінчення реакції по даним ТСХ. Органічний шар виділяють, висушують прожареним сульфатом магнію, розчинник випаровують. Вихід 3,17г (97,7%), т пл 154 - 156°C (з ізопропанола-води 2 : 1). Структура та склад сполуки, яка заявляється, підтверджені елементним аналізом і аналізом параметрів ІК-спектрів, спектрів ПМР.

Знайдено, % С 55,64 Н 6,18 N 8,61, C₁₅H₂₀N₂O₄S

Обчислено, % С 55,53 Н 6,23 N 8,64

ІК-спектр (KBr), см⁻¹ 3220, 3040, 1590, 1560, 1500, 1450, 1370, 1330, 1310, 1150, 1070, 960, 845,

730

Спектр ПМР, δ, м.д. (хлороформ D₂) 8,41 д (2H, H^{Ar}), 8,05 д (2H, H^{Ar}), 7,80 (1H, NH), 3,09 м, 2,84 м (2H, H^β), 2,10 - 2,15 м (2H, H^γ), 2,00 м (1H, H^γ), 1,62 (1H, H^β), 0,90 - 1,45 м (6H, H^β, H^γ, H^δ, H^ε, H^ζ, H^η), 0,84 д, 0,73 д (H^{Me}), 0,53 д д (H^β). Останній сигнал відноситься до резонансу виключно ендо-стереоізомера (16). Порівняння площ сигналів протонів H^β, H^{Me}, H^γ дозволяє з точністю визначити співвідношення у цільовому продукті

Біологічна активність одержаної сполуки вивчається на білих мишах різного полу вагою 20 - 30г

Перша серія була присвячена вивченню гострої токсичності за методом Litchfield, Wilcoxon (1949 р.) у модифікації В.П. Прозоровського (1962 р.). Експерименти були зроблені з 26 тваринами. Речовина, яка вивчається, вводилась внутрішньовенно у вигляді 1% розчину, виготовленого по ТВІН-40 (1,1мг на 0,1мл)

Випробувалися 4 зростаючі дози препарату, 500, 750, 1000 та 1250мг/кг. Тварини знаходились під доглядом на протязі двох тижнів. Середньо-смертельна доза виявилась рівною 875 + 116,25мг/кг. Досліджувана сполука відноситься до II класу небезпеки, малотоксичним речовинам. По цій ознаці речовина (сполука) яка пропонується, має перевагу відносно прототипу -N-(о-нітро, п-ізофенілсульфаніл)біцікло[2 2 1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіном- "хлорнітросульфамом", ЛД₅₀ якого дорівнює 284 + 0,25мг/кг

Проти судомну активність вивчали по тесту коразолових судорог. Коразол вводився внутрішньовенно по дозі 90мг/кг (у вигляді 10% ампульного розчину). Піддослідним тваринам за 30 - 40 хвилин до коразолу вводилась також внутрішньовенно, речовина, сполука, яка вивчається, у дозі, яка дорівнює 1/10 ЛД₅₀, а саме 87,5мг/кг, на ТВІН-40

Контрольним тваринам вводився ізотонічний розчин натрія хлориду, на ТВІН-40. Результати зіставлення з прототипом ("хлорнітросульфамом") показані у таблиці 1

Таблиця 1

Вплив N-(п-нітрофенілсульфоніл)-2-(1-аміноетіл)біцікло[2 2 1]-гептану на судомну дію коразола

Речовина	Кількість дослідів	Тривалість життя	
		хв	% до контролю
Сполука І	7	42,2 ± 9,84	+ 463,0
Контроль (до сполуки І)	7	7,5 ± 1,3	
"Хлорнітросульфам"	7	155,14 ± 11,37	+ 338,0
Контроль (до "хлорнітросульфаму")	7	31,79 ± 1,04	

Як видно з таблиці 1, сполука, яка заявляється, більш ніж у 4 рази збільшує тривалість життя тварин, які були підлеглі впливу судомного засобу. Ефект нового препарату у 125% перевершує прототип

Депримируюча, транквілізуюча дія препарату на ЦНС вивчалась по тесту збільшення тривалості барбітурового сну, який був визваний гексеналом. Гексенал, виготовлений ex tempore, вводився внутрішньовенно у дозі 50мг/кг у вигляді 0,2% розчину

За 30 хвилин до введення гексеналу піддослідним мишам вводили внутрішньовенно досліджувану речовину у дозі 87,5мг/кг, а контрольним - ізотонічну речовину у тій же об'ємі. В обох випадках додають в якості стабілізатора ТВІН-40. Одержані дані у зіставленні з прототипом ("хлорнітросульфамом") показані у таблиці 2

Вплив M-(п-нітрофенілсульфаніл)-2-(1-аміноетіл)біцікло[2 2 1]-гептану на тривалість гексеналового сна

Таблиця 2

Вплив N-(п-нітрофенілсульфоніл)-2-(1-аміноетіл)біцикло[2.2.1]-гептану на тривалість гексеналового сну

Речовина	Кількість дослідів	Тривалість життя	
		хв	% до контролю
Сполука I	8	230 ± 47,05	+ 663,6
Контроль (до сполуки I)	6	30,3 ± 4,06	
"Хлорнітросульфам"	5	38,42 ± 4,40	+ 180,2
Контроль (до "хлорнітросульфаму")	5	13,71 ± 2,71	

Зіставлення даних таблиці 2 свідчить, що сполука яка заявляється, має значно більш виражений пригнічений вплив на ЦНС, чим прототип (на 483,4%)

Антигноксична активність вивчалася на моделі нормобаричної артеріально-гіпоксичної гіпоксії у замкнутому просторі об'ємом 250мл (О.Н. Єліза-

рова, 1971, Н.А. Агаджанян, 1984)

Піддослідним тваринам за півгодини до експерименту вводили внутрічревно вивчаємий препарат у дозі 1/10 ЛД₅₀, тобто 87,5мг/кг, контрольним - ізотонічний розчин натрія хлориду у тій же об'єм. До обох розчинів додається ТВІН-40

Таблиця 3

Антигіпоксична активність N-(п-нітрофенілсульфоніл)-2-(1-аміноетіл)біцикло[2.2.1]-гептану (сполука I)

Речовина	Кількість дослідів	Тривалість життя	
		хв	% до контролю
Сполука I	5	55,6 ± 4,88	+ 32,4*
Контроль (до сполуки I)	5	42,0 ± 1,67	
Сполучення II "хлорнітросульфам"	5	21,8 ± 2,80	+ 98*
Контроль (до сполучення II)	5	11,0 ± 2,15	

Аналіз даних таблиці 3 свідчить, що сполука, яка вивчається, має суттєвий вплив на протікання гіпоксії, збільшуючи тривалість життя на 1/3 (32,4%), хоча і менш виразний, чим у прототипа (на 98%)

Вивчення анальгетичної активності приводили при визначенні порога болю, яка завдавалася методом термічного подразнювання ("hot plate" - гарячої пластини) при t° = 53°C. Критерієм больової чутливості були перші ознаки оборонної реакції - облизування задніх лапок. Результати свідчать, що речовина, яка заявляється, викликає чіткий анальгетичний ефект (таблиця 4)

Препарат порівняння "хлорнітросульфам" не виявив суттєвого впливу на порог термічного больового подразнювання, це свідчить про перевагу речовини, яка заявляється

Протизапальна активність властива великій кількості безпечних засобів, зокрема, препаратам класу ненаркотичних анальгетиків. Тому ми вирішили з'ясувати цю сторону фармакодинаміки сполучення I. Вивчення протизапальної активності, яка заявляється, проводилось відповідно методичним рекомендаціям (С.М. Дорогозов, Н.А. Мохорт та інші 1994 р.)

Таблиця 4

Вплив N-(п-нітрофенілсульфоніл)-2-(1-аміноетіл)біцикло[2.2.1]-гептану на поріг болю мишей при термічному подразнюванні

Серія	Кількість дослідів	Латентний період больової реакції через 30хв після введення (у хв)	% змін
Сполука I	9	36,4 ± 1,34	77,6%
Контроль	9	20,5 ± 2,56	

Патологічною моделлю було вибрано запалення, яке викликається каррагенином, 1%-розчин якого вводився субпланарно в одну із задніх лапок мишки. Друга лапка була контрольною, до неї вводився ізотонічний розчин натрію хлориду. За годину до ін'єкції флоголітика (каррагеніна) тваринам піддослідної групи внутрічревно вводилася сполука, яка вивчається, у дозі, рівній 1/10 ЛД₅₀, на ТВІН-40. Контрольна група мала аналогічний об'єм ізотонічного розчину NaCl, також з додаванням ТВІН-40.

Критерієм протизапальної активності яв-

ляється зменшення ступеня набряку, який визначається по різниці у вазі запаленої та інтактної лапки (після членування у гомілковостопному суглобі). Дані цієї серії подані у таблиці 5.

Як видно з таблиці 5, введення сполуки, яка вивчається, суттєво відбилося на ступінь запальної реакції, викликав редукцію екссудативного процесу та зменшення маси кінцівки на 77,3% (порівняно до контролю).

Таким чином, речовина, яка заявляється, поєднує в собі протисудомну, транквілізуючу, антигноксичну, анальгетичну та протизапальну дії.

Протизапальна активність N-(п-нітрофенілсульфаніл)-2-
-(1-аміноетіл)біцікло[2,2,1]гептана

Серія	Кількість дослідів	Різниця у масі лапок з введенням карагеніна та ізотонічного розчину	% змін
Сполука I	7	$47,8 \pm 4,98$	- 37,3*%
Контроль	5	$76,2 \pm 6,46$	

Позитивний ефект передбачуваного винаходу містить у собі більш значний в порівнянні з прототипом протисудомний, транквілізаційний ефект, менш токсичності та наявності нового аспекту фармакологічної дії - аналгетичної та проти-

запальної. Достойністю препарату являється також полегшений синтез і можливість одержання на основі промислових відходів (економічна доцільність).

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71