



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 46836

(13) C2

(51) 6 C07C13/42,311/16

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

(54) N-(О, П-ДИНІТРОФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-2-ЕНІЛ-ЕНДО-5-МЕТИЛАМІН

1

2

(21) 98105581

(22) 23 10 1998

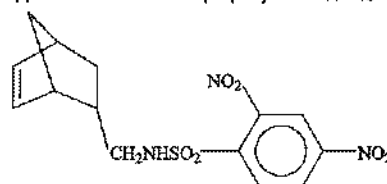
(24) 17 06 2002

(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р.

(72) Касьян Лілія Іванівна, Зленко Олена Тимофіївна, Мамчур Віталій Йосипович, Касьян Андрій Олегович, Гапонова Ріта Георгіївна, Демченко Олена Михайлівна, Троненко Людмила Дмитрівна, Волкова-Скачко Тетяна Анатоліївна, Тарабара Ігор Миколайович

(73) Дніпропетровський державний університет, Дніпропетровська державна медична академія

(56) Патент України № 10504, МПК C07C13/42, C07C11/16 опубл. 25 12 96

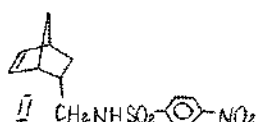
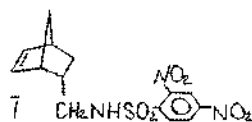
(57) N-(о, п-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламін формули $C_{14}H_{15}N_3O_6S$ 

який виявляє анальгетичну, антигипоксичну та протисудомну дію

Проблема болю та анальгезії залишається однією з найбільш актуальних в сучасній медицині. Існуючі знеболюючі засоби з групи наркотичних та ненаркотичних анальгетиків мають ряд негативних побічних ефектів, їх синтез в більшості випадків є трудомістким та економічно невипадним [1, 2].

Больові подразнення значної сили відіграють роль стресорних дій, що викликають складні зміни гомеостазу, порушення окислювального метаболізму. Тому особливого значення набуває сполука анальгетичних та антигипоксичних властивостей. Поряд з цим, літературні дані свідчать про необхідність обмеження призначення деяких анальгетиків при захворюваннях центральної нервової системи, які супроводжуються підвищеною судомною готовністю головного мозку [3]. Тому одержання лікарського засобу, що володіє не лише знеболюючою активністю, а і здатністю виявляти протисудомну дію, є особливо цінним [4, 5].

Метою цього дослідження є розробка нової біологічно активної сполуки, що поєднує достатній знеболюючий ефект з антигипоксичною та протисудомною дією.



Ця задача вирішується синтезом N-(о,п-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіну $[C_{14}H_{15}N_3O_6S]$, динітросульфону (1). Прототипом заявляємої речовини є "нітросульфам", а саме N-(п-нітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламін (II) [6], у якого була відсутня здатність проявляти антигипоксичний ефект.

Для синтезу сполуки (I) запропоновано два способи. Перший з них заключається у взаємодії у двофазній системі (ефір-вода) біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіну та о,п-динітрофенілсульфонілхлориду в присутності основ. Другий спосіб заключається у взаємодії 5-бромметилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ену з о,п-динітрофенілсульфонамідом в умовах міжфазового каталізу в системі рідина/тверде тіло.

Приклад. В колбу з мішалкою вносять 1,23г (0,01 моль) біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіну, 2мл (0,01 моль) 20% водного розчину гідроксиду натрію та 10мл ефіру. До емульсії, що перемішується, додають по краплям 2,48г (0,01 моль) о,п-динітрофенілсульфонілхлориду в 10мл ефіру впродовж 30хв. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі до закінчення реакції за даними ТШХ. Органічний шар відділяють, розчинник видаляють. Забруднений сіллю продукт обробляють 10мл хлороформу та 10мл води, органічний шар відділяють та

(13) C2

(11) 46836

(19) UA

висушують прожареним сульфатом магнію, розчинник видаляють Сульфонамід очищають кристалізацією, вихід 2 53г (71 6%), т пл 94 - 95 °С (із спирту) Сполука синтезована вперше, раніше не описана Склад та структура заявленої сполуки доведені елементним аналізом, а також аналізом 14 спектрів та спектрів ПМР

Знайдено, % С 47 62 Н 4 19 N 12 00, C₁₄H₁₅N₃O₈S

Вирахувано, % С 47 59 Н 4 25 N 11 90

¹Н спектр (KBr), см⁻¹ 3368, 3092, 1592, 1504, 1432, 1336, 1144, 832, 720

Спектр ПМР, δ, м д (CDCl₃) 9 15 м (1H, H^A), 8 28 м (1H, H^A), 8 15 д (1H, H^A), 6 28 м (1H, H²), 5 98 м (1H, H³), 3 55 м (1H, H^{8A}), 3 36 м (1H, H^{8B}), 3 01 м (1H, H¹), 2 91 м (1H, H²), 2 51 м (1H, H⁵), 2 03 м (1H, H^{бензо}), 1 56 д (1H, H^{7син}), 1 36 д (1H, H^{7анти}), 0 70 м (1H, H^{бендо})

Біологічна активність синтезованої речовини вивчалася в 5 серіях В першій серії експериментів досліджувалася гостра токсичність за методом Litchfield, Wilcoxon (1949) в модифікації В П Прозоровського (1962) Досліди здійснювалися на

дорослих білих мишах обох статей масою 20 - 30г Досліджувану речовину (I) вводили внутрібрюшинно у вигляді 1% розчину, виготовленого на ТВІН-40 (11мг в 01мл) Досліджувалися чотири дози препарату 150мг/кг, 200мг/кг, 250мг/кг та 300мг/кг Тварини знаходилися під наглядом на протязі двох тижнів ЛД₅₀ (середньосмертельна доза) виявилася рівною 248 25 ± 52 25мг/кг Заявлена сполука відноситься до середньотоксичних речовин, до III класу небезпеки [7]

Вивчення знеболюючої активності проводили за допомогою методу термічного подразнення ("hot plate" - гарячої пластини) при температурі 53°C С[8] Критерієм больового порогу були перші ознаки оборонної реакції - вилизування задніх лапок Дослідним мишам внутрібрюшинно вводили досліджувану речовину (на ТВІН-40) в дозі 1/10 ЛД₅₀ тобто 24 8мг/кг Контрольні тварини одержували внутрібрюшинно ін'єкцію ізотонічного розчину хлориду натрію в доданням ТВІН-40 Аналіз знеболюючих властивостей показав, що заявлена сполука володіє значною активністю

Таблиця 1

Вплив N-(о,п-динітрофенілоульфоніл)біцикло[2.2.3]гепт-2-еніл-ендо-5-метипаміну (I) на больовий поріг мишей при термічному подразненні

Серія	Кількість дослідів	Латентний період реакції на термічне подразнення				
		Показники	Вихідний фон	Час після введення (хв)		
				30	60	120
Сполука (I) (заявлена сполука)	5	M ± m	11 4 ± 1 55	17 6* ± 2 3	26 6* ± 1 63	15 8 ± 2 9
		% змін		+54 4	+133 3	+38 6
Контроль до (I)	5	M ± m	11 16 ± 0 8	12 5 ± 0 87	11 8 ± 1 76	11 75 ± 1 14
		% змін		+12 0	+5 7	+5 3
Нітросульфат (II) (прототип)	18	M ± m	10 0 ± 0 74	13 7 ± 1 28	19 0* ± 3 69	17 7 ± 3 10
		% змін		+37	+90	+77
Контроль до нітросульфату (П)	23	M ± m	10 2 ± 0 93	9 8 ± 0 67	12 8 ± 1 71	11 1 ± 1 19
		% змін		-4	+25	+16

Примітка знак * відповідає достовірній відмінності, p < 0 05

Як видно в табл 1, заявлена речовина володіє чіткою анальгетичною здатністю, яка спричиняє через півгодини після введення підвищення больового порогу на 54 4%, а через годину - на 133 3% в порівнянні з вихідним фоном Через дві години після введення запропонованої речовини спостерігається тенденція до відновлення вихідних показників, ступінь підвищення порогу знижується до 38 6% (відмінність недостовірна, p > 0 05) В контрольній групі мишей спостерігалися неістотні флюктуації больового порогу на 5 - 12% вище початкових показників При порівнянні знеболюючих властивостей досліджуваної сполуки та прототипу слід відмітити, що дія заявленої речовини (I) через 30 та 60 хвилин після введення проявляється інтенсивніше, ніж у нітросульфату - на 17 та 43% відповідно

Щоб з'ясувати відношення речовини (I) до судомної активності центральної нервової системи, досліджувалася протисудомна активність заявленої сполуки на моделі коразолових судом Коразол вводили внутрібрюшинно в дозі 90мг/кг (у вигляді 10% ампульного розчину) Дослідним тваринам за 30 хвилин до введення коразолу була зроблена внутрібрюшинна ін'єкція препарату (I) в кількості 1/10 ЛД₅₀ - 24 8мг/кг Контрольні миші отримували інтраперитонеально ізотонічний розчин хлориду натрію Вплив вивчаємого препарату на судомний статут тварин оцінювався по зміні тривалості життя дослідних мишей, які отримали речовину (I), та контрольних тварин

Наведені дані свідчать про наявність тенденції до протисудомної активності у заявленої речовини (I), про що свідчить зростання тривалості життя тварин на 96 7%, майже вдвічі

Проте, антиконвульсанта для досліджуємої речовини виражена набагато слабше в порівнянні з прототипом. Ефект нітросульфану сягає 402 7%,

тобто виражається п'ятикратним зростанням тривалості життя

Таблиця 2

Вплив N-(o,p-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2,2,1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіну (I)
на судомну дію коразолу

Серія	Кількість дослідів	Тривалість життя в хвилинах	Зміна тривалості життя в порівнянні з контролем
Заявляема сполука (I)	5	11 8 ± 4 42	+96 7%
Контроль до (I)	5	6 0 ± 1 47	
Нітросульфан (II) (прототип)	5	93 5* ± 26 5	+402 7%
Контроль до нітросульфану (II)	5	18 6 ± 8 76	

Депримируючий вплив препарату на центральну нервову систему вивчався на тестом підвищення тривалості гексеналового сну, який являється репрезентативним показником транквілізуючих властивостей. Гексенал вводили внутрібрюшинно у дозі 60мг/кг у вигляді 0 2% розчину, який готувався ex tempore, відразу перед дослідом. За 30 хвилин до введення гексеналу дослідним тваринам робилася ін'єкція заявляємої речовини у дозі 1/10 ЛД₅₀, а саме 24 8мг/кг - теж внутрібрюшинно. Контрольним мишам вводили ізотонічний розчин хлориду натрію – у тому ж об'ємі. До обох розчинів додавався ТВІН-40.

Результати дослідів, що приведені в табл 3, свідчать про наявність у заявляємої речовини пригноблюючого впливу на ДНЦ, ступінь якого суттєво не відрізняється від прототипу.

Стойкість до гіпоксії є важливим показником фармакологічних властивостей препарату, що забезпечують витривалість організму до дії несприятливих факторів.

Таблиця 3

Вплив N-(o,p-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2,2,1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіну (I)
на тривалість гексеналового сну

Серія	Кількість дослідів	Тривалість сну в хвилинах	% змін (в порівнянні з контролем)
Заявляемий препарат (I)	8	95 13 ± 1 79	+122 3*
Контроль до препарату (II)	7	42/79 ± 5/16	
Нітросульфан (II)	5	81 80 ± 23 5	+133 7
Контроль до нітросульфану (II)	5	35 00 ± 8 96	

Антигіпоксична активність вивчалася на моделі нормоборичної артеріально-гіпоксичної гіпоксії у замкнутому просторі об'ємом 250мл (О.Н. Єлизарова, 1971, Н.А. Агаджанян, 1984).

Дослідним тваринам за півгодини до

експерименту вводили внутрібрюшинно заявляемий препарат у дозі 1/10 ЛД₅₀, а саме 25мг/кг, контрольним мишам вводили таким же шляхом ізотонічний розчин хлориду натрію в тому ж об'ємі. До обох розчинів додавався ТВІН-40.

Таблиця 4

Антигіпоксична активність N-(o,p-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2,2,1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіну (I)

Серія	Кількість дослідів	Тривалість життя	
		в хвилинах	% змін (до контролю)
Заявляема речовина (I)	4	20 5 ± 4 5	+86 0

Серія	Кількість дослідів	Тривалість життя	
		в хвиликах	% змін (до контролю)
Контроль до (I)	4	11 0 ± 1 5	+1 28
Нітросульфам (II) (прототип)	5	15 8 ± 1 07	
Контроль до нітросульфаму (II)	5	15 6 ± 1 28	

Як видно з табл 4, заявляема сполука призводить до підвищення тривалості життя в умовах піпоксії на 88%. На відміну від пропонуємої речовини прототип "Нітросульфам" не мав антигіпоксичних властивостей.

Таким чином, заявляема сполука, яка володіє

порівняною по інтенсивності з прототипом транквілізуючою активністю та більш слабкою протисудомною дією, відрізняється присутністю нової властивості - антигіпоксичного ефекту, а також більш виразною анальгетичною дією.

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