



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55588 (13) U

(51) МПК-2011.01

C07D 207/00

C07D 209/00

A61K 31/343

A61K 31/416

A61K 31/452

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)ацет піперидид, який виявляє аналгетичну та транквілізуючу дію

1

2

(21) u200906465

(22) 22.06.2009

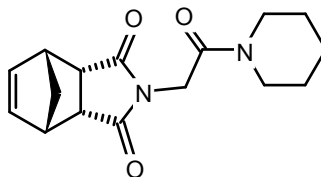
(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) ЗЛЕНКО ОЛЕНА ТИМОФІЇВНА, МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, КАС'ЯН ЛІЛІЯ ІВАНІВНА, ТАРАБАРА ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ, БОНДАРЕНКО ЯРОСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ, СТЕФАНІК МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ

(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА, ДНІП-

РОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) 2-(3,5-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)ацет піперидид, формули C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, який виявляє аналгетичну та транквілізуючу дію.

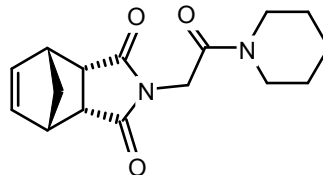
Корисна модель відноситься до нової хімічної сполуки - 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)ацет піперидиду, яка володіє аналгетичною та транквілізуючою дією, що передбачає можливість застосування його в медичній практиці як лікарського препарату.

Дослідження нових болезаспокійливих та транквілізуючих засобів, які забезпечують антистресовий ефект і підвищення стійкості живого організму до екстремального впливу, є актуальною задачею медицини та хімії [1]. Больові подразнення значної сили відіграють роль стресорних факторів, які викликають складні зміни гомеостазу, порушення окислювального метаболізму [2].

Арсенал анальгетичних препаратів постійно поповнюється новими речовинами, однак наявність негативних властивостей і побічної дії вимагає розширення обсягу цієї групи лікарських засобів [3]. Літературні дані свідчать про залежність дії деяких анальгетиків від стану центральної нервової системи. Тому одержання лікарського засобу, що володіє не лише знеболюючою активністю, але й здатністю виявляти транквілізуючу дію, є особливо цінним [4].

Задачею корисної моделі є розробка біологічно активної речовини з вираженою болезаспокійливою та транквілізуючою дією.

Задача корисної моделі вирішується синтезом сполуки, що належить до групи амідів N,N-діацетиламінокислот, до складу молекули якої включений норборненовий фрагмент - 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)ацет піперидиду (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, робоча назва «Ендарід») (1).

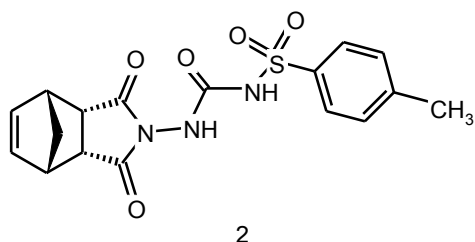


1

(13) U

(11) 55588

(19) UA

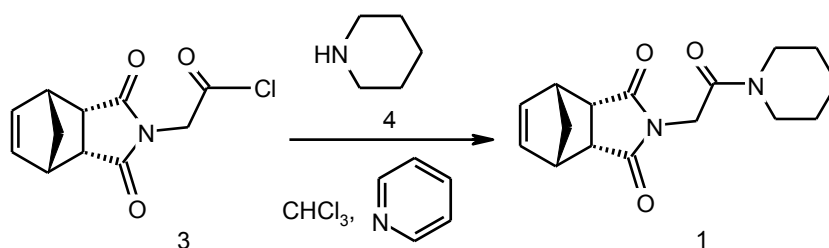


Ефект сполуки, яка заявляється порівнювали з N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)-карбамідом (2) [5] (прототип), та широко відомим класичним анальгетиком помірної болезаспокійливої дії - анальгіном (аналог) у загальноприйнятому дозуванні 100<sup>мг</sup>/кг. Схожість синтезованої нами сполуки з препаратом (2) впливає як із тотожності

більшості фрагментів структури, так і з особливостей їх біологічної активності. Недоліком прототипу (2) є достатньо повільне наростання анальгетичного ефекту та низький рівень транквілізуючої дії.

Додатковий позитивний момент використання сполуки (1) пов'язаний з її синтезом із доступного ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2,ендо-3-дикарбонової (ендікової) кислоти, аддукту дієнового синтезу на основі циклопентадієну - багатотоннажного продукту коксохімічної промисловості [6].

Для синтезу сполуки (1) обрано спосіб, що полягає у взаємодії хлорангідриду 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)оцтової кислоти (3) з піперидином (4).



Приклад. До суміші, 0,20мл (0,17г, 0,002 моль) піперидину (4) й 0,16мл (0,16г, 0,002 моль) сухого піридину в 5мл сухого хлороформу, додавали при перемішуванні протягом 30 хвилин по краплях 0,48г (0,002 моль) хлорангідриду (3), розчиненого в 10мл сухого хлороформу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції (дані тонкошарової хроматографії); розчинник видаляли у вакуумі водоструминного насосу, залишок перекристалізовували з 2-пропанолу та висушували на повітрі.

Вихід: 0,43г (73,8%), т. пл. 189-190°C (з 2-пропанолу), R<sub>f</sub> 0,29 (елюент - діетиловий етер, сорбент - Silufol UV-254). Склад та структура сполуки, біологічна дія якої заявляється, доведені елементним аналізом, а також аналізом ІЧ-спектру та спектру ЯМР <sup>1</sup>H.

Знайдено, %: С 66,23; Н 6,80; N 9,68. С<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Обчислено, %: С 66,65; Н 6,99; N 9,72.

ІЧ-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 3028 (ν<sub>C-H</sub>), 1764, 1700 (ν<sub>C=O</sub>), 1650 (ν<sub>C=O</sub> амід), 1291 (ν<sub>C-N</sub>), 719 (δ<sub>C-H</sub>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 6,10м (2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 4,08 д (2H, CH<sub>2</sub>), 3,48м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 3,35м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 2,09д (1H, H<sup>10s</sup>), 1,60д (1H, H<sup>10an</sup>), 1,40-1,60 (11H, піперидил).

Біологічні властивості речовини (1) вивчалися в експериментах на дорослих безпородних білих мишах обох статей, масою 20-30г.

В трьох серіях дослідів вивчали такі показники:

1. Гостру токсичність досліджували за методом Litchfield, Wilcoxon (1949) в модифікації В.Б. Прозоровського (1962) [7]. Досліджувану речовину вводили внутрішньо-очередово у вигляді розчину з доданням солюбілізатора ТВІН-40. Випробували чотири зростаючі дози препарату, а саме: 500<sup>мг</sup>/кг,

1000<sup>мг</sup>/кг, 1500<sup>мг</sup>/кг, та 2000<sup>мг</sup>/кг маси тварини. Стан тварин контролювали протягом двох тижнів.

Розрахунок величини LD<sub>50</sub> (середньо смертельна доза) показав, що для сполуки, біологічна дія якої заявляється, вона дорівнює 1100±24<sup>мг</sup>/кг. Досліджену сполуку можна віднести до малотоксичних речовин IV класу небезпеки [8]. В подальших серіях сполука, яку досліджували як і прототип вводилася внутрішньоочередово в дозі 1/10 LD<sub>50</sub>, тобто 110,0<sup>мг</sup>/кг маси за 30 хвилин до досліді.

Порівняння з прототипом N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)-карбамідом (2) свідчить про меншу токсичність сполуки, яка заявляється. Про це свідчить LD<sub>50</sub> прототипу, яка дорівнює 780±52<sup>мг</sup>/кг. Заявляема речовина майже в 2 разів поступається за токсичністю прототипу, що є суттєвою позитивною рисою вивченого засобу.

2. Знеболюючу активність досліджуваної речовини вивчали за допомогою методу термічного подразнення на гарячій пластинці (hot plate) при температурі 55°C. Больовий поріг визначали за латентним періодом больової реакції, першою ознакою якої було «вилузування» тваринами задніх кінцівок. Контрольним тваринам вводився ізотонічний розчин натрію хлориду у тім же об'ємі. Для солюбілізації до обох розчинів додавали ТВІН-40.

Спостереження показали, що вже через півгодини після ін'єкції нової сполуки відмічалася підвищення величини латентного періоду больової реакції на 273,0%, що свідчить про виражену антиноцицептивну дію. Однак ще через 30 хвилин протибольовий ефект значно зменшувався до 33,3% (табл. 1). Цей рівень дії суттєво перевершує ефект прототипу (2) через 30 хвилин після введення, який збільшував тривалість латентного

періоду болю лише на 132,9% але поступається йому (223,5%) - через годину. Співставлення з аналогом дає можливість вказати на значну пере-

вагу досліджуваної сполуки, яка через 30 хвилин перевершує дію аналогу на 144,8%.

Таблиця 1

Вплив 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)ацет піперидиду на поріг больового (термічного) подразнення білих мишей

Серія	Кількість дослідів	Латентний період больової реакції, сек.			
		Статистичні показники	Вихідний фон	Час після введення, хв.	
				30	60
Досліджувана сполука(1)	6	M, с m±, с % змін	5,40 2,80	20,16* 2,43 +273,0*	7,18 0,41 +33,3
Прототип (2)	6	M, с m±, с % змін	5,70 0,60	13,30* 1,80 +132,9	18,40* 4,20 223,5
Анальгін (аналог)	6	M, с m±, с % змін	8,85 0,90	20,80* 1,76 +128,2	15,29* 0,67 +72,8

Примітки: \* відповідає вірогідній відмінності  $P < 0,05$ ;  
+ позначає збільшення показника;  
зміни порогу визначалися по відношенню до вихідного фону.

3. У третій серії експериментів досліджувалася гіпнosedативна (транквілізуюча) дія нової сполуки. Піддослідна та контрольна серія тварин отримувала внутрішньоочеревинно ін'єкцію барбітурового похідного - тіопенталу натрію в дозі 40<sup>мг</sup>/кг маси тіла.

Ведення речовини, яка досліджується, призводило до значного підвищення тривалості сну, що перевищувала дані контрольної групи на 243,5% (табл. 2). Цю властивість можна вважати перспективним фактором у випадку необхідності

усунення болю при лікуванні невротичних захворювань.

Співставлення з прототипом (2) свідчить про значну, на 185,4%, перевагу нового препарату. Дія аналога на гальмівний процес у ЦНС була менш вираженою, на 44,0%, тобто поступалася досліджуваному препарату на 199,5%.

Ці дані свідчать про позитивний вплив препарату у випадках підвищеної збудливості і порушенні балансу гальмівних і збудливих процесів у головному мозку, що може спостерігатися при невротичних станах.

Таблиця 2

Вплив 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2-ендо,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)ацет піперидиду на тривалість барбітурового сну

Серія	Кількість дослідів	Тривалість сну, хв.	% збільшення тривалості сну (по відношенню до контролю)
Досліджувана сполука (1)	6	79,00*±3,14	+243.5
Контроль до (1)	6	23,00±3,70	
Прототип (2)	5	6,80*±0,70	+58.1
Контроль до (2)	3	4,30±0,60	
Анальгін (аналог)	6	36,00*±2,10	+44.0
Контроль до аналогу	6	25,17±0,80	

Примітки: \* відповідає вірогідній відмінності  $P < 0.05$ ;  
+ – позначає збільшення показника.

Таким чином сполука, яка вивчалася, володіє вираженими болезаспокійливим (анальгетичним) та транквілізуючим ефектами, які перевершують властивості прототипу - препарату зіставлення (2), близького за хімічною структурою до досліджуваної речовини (1) та аналогу - анальгину.

Комбінація двох аспектів біологічної активності: анальгезуючої та транквілізуючої дії, надає дос-

ліджуваній сполуці особливу цінність, як засобу, ефективному при наявності різноманітних патологічних станів, відновлюючому порушений гомеостаз.

#### Література

[1] Болевой синдром /Под. ред. В.А. Михайловича и Ю.Д. Игнатова. - Л.: «Медицина». - 1990. - 333с.

[2] Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - Киев: Чернобыльинтеринфарм. - 1997. - 410с.

[3] Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС /Мамчур В.И., Подплетня Е.Н., Макаренко О.В. и др. //Вісник фармакології та фармації. - 2005. - №4. - С.3-17.

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

[5] Пат. 20676 У Україна. К-(л-толуолсульфоніл)-ісГ-(3,5-дюксо-4-азатрицикло-[5.2.1.0<sup>2,6</sup>-ендо]дец-8-ен-4-іл)карбамід, який виявляє анальгетичну, протисудомну, транквілізуючу та

антигіпоксичну дію: Пат. 20676 У Україна. МПК С07С 13/00, С07С 311/16. //Зленко О.Т., Кас'ян Л.І., Мамчур В.И. та ін. - заявка №u2006066452. Заявл. 09.06.06. Опубл. 15.02.07. Бюл. №9.

[6] Онищенко А.С. Диеновый синтез. - М.: Изд. АН СССР. - 1963. - 650с.

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

[8] Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. /В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг //Доклінічні дослідження лікарських засобів. - К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр. - 2001. – С.74-97.