



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43867** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07C 233/00
A61K 31/16
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) **N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід ТА N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід, які виявляють анальгетичну та протисудомну дію**

1

2

(21) u200901003

(22) 09.02.2009

(24) 10.09.2009

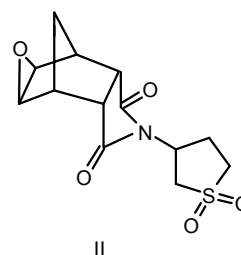
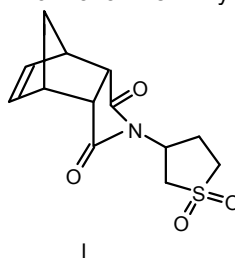
(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.

(72) ЗЛЕНКО ОЛЕНА ТИМОФІВНА, МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, КАС'ЯН ЛІЛІЯ ІВАНІВНА, ПАЛЬЧИКОВ ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КАС'ЯН АНДРІЙ ОЛЕГОВИЧ, ДУЛЬНЄВ ПЕТРО ГЕОРГІЙОВИЧ, ТАРАБАРА ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ, СТЕФАНІК МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ, ПРЯДКА МАРГАРИТА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. ГОНЧАРА, ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) **N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-**

дикарбоксимід формули $C_{13}H_{15}NO_4S$ (I) та N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід формули $C_{13}H_{15}NO_5S$ (II), які виявляють анальгетичну та протисудомну дію.



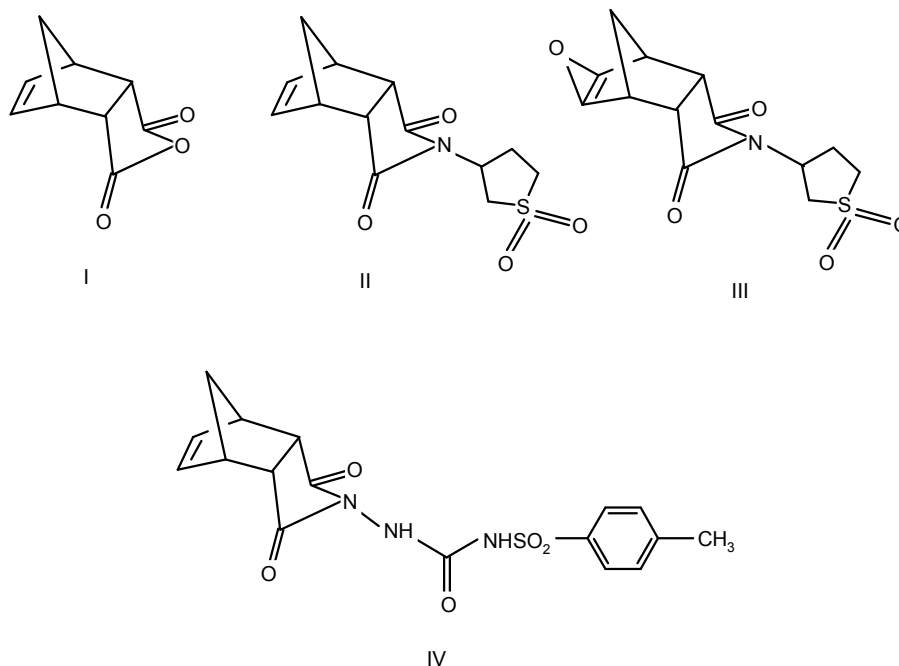
Корисна модель відноситься до двох нових хімічних сполук - похідних ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (I, ендикового ангідриду) [1], які містять сульфолановий (тіоландіоксидний) фрагмент. Заявляємо сполуки (II, III) виявляють анальгетичну та протисудомну дію, що передбачає можливість застосування їх в медичній практиці як лікарських препаратів.

Шляхи пошуку ефективних засобів боротьби з болем залишаються важливим напрямком сучасної медицини. Біль, що є сигналом загрози, при тривалому впливі перетворюється в небезпечний патологічний фактор. Анальгетики є активними захисними засобами від больового стресу, але сучасним безпечним препаратом притаманні численні побічні ефекти. Наркотичні анальгетики, поряд з гальмуванням ноцицептивних реакцій, підвищують судомну активність [2]. Тому набуває суттєвого значення пошук біологічно ак-

тивних сполук, які мають як анальгетичні, так і протисудомні якості.

Ефект заявляємоїх сполук (II, III) порівнювали з широко відомим класичним анальгетиком помірної безпечної дії - анальгіном (аналог) у загальноприйнятому дозуванні 100 мг/кг. Як найближчий аналог, обрано N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}-ендо]дец-8-ен-4-іл)карбамід (IV) [3], який також виявляє анальгетичну та протисудомну активність і має близьку за хімічною природою структуру. Задачею корисної моделі є розробка нових біологічно активних засобів, що мають виражену безпечної дію разом із протисудомним ефектом.

(13) **U**(11) **43867**(19) **UA**



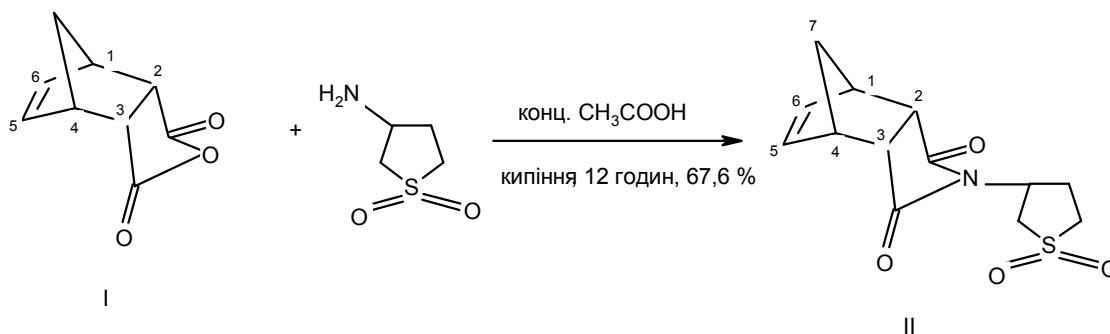
Ця задача вирішується синтезом оригінальних, не описаних в літературі імідів (II, III). Речовина (II) -

N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)біцикло-[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід, формули $C_{13}H_{15}NO_4S$ і його епоксидне похідне (III) - N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)-екзо-5,6-епоксидбіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід, $C_{13}H_{15}NO_5S$).

Іміди на основі ангідриду (I), ендо- та екзо-стереоізомери та їх похідні мають досить широкий спектр застосування. їм притаманна фармакологі-

чна активність: психотропна [4], антидепресантна дія [5], вони використовуються для лікування центральної нервової системи [6], системи кровообігу [7], зокрема як протиаритмічні препарати [8], як засоби, що мають жарознижуючу та анальгетичну активність [9], седативні засоби [10], протизапальні засоби [11].

Для синтезу сполуки (II) запропоновано спосіб, що полягає у взаємодії промислово доступного ангідриду (I) [1] з 3-аміно-1,1-діоксотетрагідротіофеном.



Приклад 1. До 3.28 г (0.02 моль) ендикового ангідриду (I) в 50 мл льодяної оцтової кислоти додали 2.70 г (0.02 моль) 3-аміно-1,1-діоксотетрагідротіофену і кип'ятили отриману суміш на протязі 12 годин (дані тонкошарової хроматографії). Оцтову кислоту випарували у вакуумі, до залишку додали 50 мл води. Кристали відфільтрували, промивали на фільтрі водою до нейтральної реакції на лакмус і висушили на повітрі. Продукт додатково очистили перекристалізацією із суміші ізопропілового спирту з водою (5:1 за об'ємом).

Вихід імиду (II) 3.80 г (67.6%), т.пл. 180.5-182°C, R_f0 (діетиловий етер, Silufol UV-254), 0 (2-пропанол, Silufol UV-254).

Сполука (II) синтезована вперше, раніше не описана. Склад та структура заявляємо! речовини доведена елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектра та спектрів ЯМР 1H / ^{13}C .

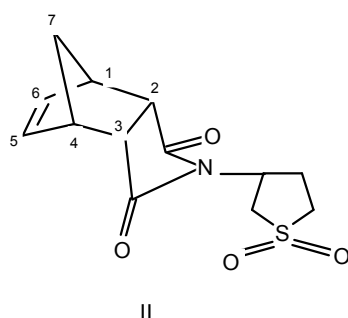
Знайдено, %: С 55.48; Н 5.39; N 5.01. $C_{13}H_{15}NO_4S$.

Обчислено, %: С 55.52; Н 5.34; N 4.98.

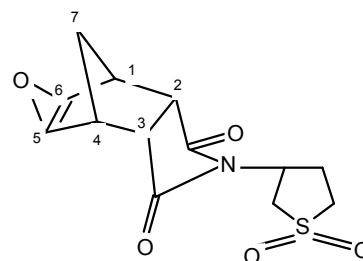
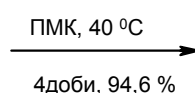
ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 3070, 3010, 1758, 1685, 1380, 1315, 1218, 1150, 1055, 732.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.ч.: 6.07 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 4.62 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3.20-3.40 (4H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3.37 м (1H, H^1), 3.34 м (1H, H^4), 3.31 м (1H, H^2), 3.24 м (1H, H^3), 2.37 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2.16 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.52 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.2 Гц), 1.50 д (1H, H^{7a}).

Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, DMSO-d_6), δ , м.ч.: 178.9 (C=O), 178.8 (C=O), 135.9 ($\text{C}^{5,6}$), 52.9 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 52.4 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 51.4 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 51.4 (C^7), 46.3 ($\text{C}^{2,3}$), 46.0 (C^4), 45.9 (C^1), 26.9 ($\text{C}_{\text{цикл}}$).



II



III

Приклад 2. До 5.62 г (0.02 моль) іміду (II) в 40 мл 98%-ної мурашиної кислоти додали по краплях при перемішуванні 0.05 моль 50%-ного розчину пероксиду водню і продовжували перемішувати при температурі 40°C до закінчення реакції, на що треба 4 доби. Мурашину кислоту випарували у вакуумі, до залишку додали 50 мл води. Кристали відфільтрували, промивали на фільтрі водою до нейтральної реакції на лакмус і висушили на повітрі. Продукт додатково очистили перекристалізацією із ізопропілового спирту. Вихід епоксидіміду (III) 5.62 г (94.6%), т.пл. $217-219^\circ\text{C}$, R_f 0 (діетиловий етер, Silufol UV-254), 0 (2-пропанол, Silufol UV-254).

Сполука (III) синтезована вперше, раніше не описана. Склад та структура заявляємої речовини доведена елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектра та спектра ЯМР ^1H .

Знайдено, %: С 52.44; Н 5.11; N 4.73. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$.

Обчислено, %: С 52.53; Н 5.05; N 4.71.

ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 3030, 1775, 1710, 1405, 1335, 1160, 860.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.ч.: 4.75 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3.37 м (4H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3.23 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 3.16 м (2H, $\text{H}^{2,3}$), 2.88 м (2H, $\text{H}^{1,4}$), 2.30 м (2H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1.35 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 10.2 Гц), 1.05 д (1H, H^{7a}).

Епоксидімід (III) одержували окисленням іміду (II) надлишком пероксимурашиної кислоти (ПМК) in situ.

Біологічні властивості заявляємої речовини (II, III) вивчалися в експериментах на дорослих безпородних білих мишах масою 20-30 г. У першій серії визначалася гостра токсичність нових сполук (II, III) за методом Litchfield, Wilcoxon (1949) в модифікації В.Б. Прозоровського (1962) [12]. Досліджувані речовини вводилися внутрішньо-очеревинно в рідкій лікарській формі з застосуванням солюбілізатора ТВІН-40. Досліди показали, що середня смертельна доза для сполуки (II) становить 1282 ± 28 мг/кг, а для сполуки (III) 1536 ± 16 мг/кг, тобто вони належать до речовин IV класу небезпеки, до мало токсичних речовин [13]. В подальших серіях вивчаємі сполуки, як і прототип, вводилися в дозі $1/10$ ЛД₅₀, тобто 128.2 та 153.6 мг/кг відповідно.

У другій серії експериментів вивчалася беззаспокійлива дія досліджуваних сполук (II, III) за методом термічного подразнення на гарячій пластинці (метод «hot plate») при температурі 55°C . Больовий поріг визначали по латентному періоду больової реакції, перші ознаки якої проявлялися вилизуванням задніх лапок. За 30 хвилин до тестування піддослідні миші отримували внутрішньо-очеревинно досліджувані сполуки. Спостереження показали, що вже через півгодини після ін'єкції сполуки (II) відмічалася підвищення величини латентного періоду больової реакції на 128.18% по відношенню до вихідного стану (табл. 1).

Таблиця 1

Анальгетична дія сульфоланвмісних похідних (II, III) ряду норборнену на моделі «hot plate»

Препарат	Статистичні показники	Вихідний стан	Час після введення препарату		
			30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
Заявляема речовина (II)	$M \pm m$	12.56 \pm 1.2	28.66 \pm 3.6	33.15 \pm 2.8	24.15 \pm 2.4
	% від ВС		+128.18	+163.93	+92.03
	% від контролю		+120.12	+196.51	+90.90
Контроль до речовини (II)	$M \pm m$	10.66 \pm 0.6	13.02 \pm 0.7	11.18 \pm 1.09	12.64 \pm 1.5

Продовження таблиці 1

Заявляема речовина (III)	M±m % від ВС % від контролю	10.06±0.46	18.18*±3.32 +10.84 +95.4*	39.06*±4.69 +288.65 +311.2*	32.86*±5.7 +226.96 +265.1*
Контроль до речовини (III)	M±m	8.5±1.5	9.3±0.8	9.5±0.4	9.0±0.9
Прототип (IV)	M±m % від ВС % від контролю	5.7±0.6	13.3*±1.8 +132.90	18.4*±4.2 +223.50	-
Анальгін	M±m % від ВС % від контролю	8.9±0.9	20.8*±1.8 +128.20	15.3*±0.7 +72.8	-

Примітки: знак * - відповідає вірогідній відмінності $P < 0.05$; знак «+» означає підвищення величини у порівнянні з контролем.

При зіставленні результату дослідної серії з показниками контрольної групи анальгетична дія має близький показник (120.12%). Незначне підвищення порога больової чутливості у контрольних тварин можна пояснити активацією власної опіатної антиноцицептивної системи. Пік протибольової активності нової сполуки (II) припадає на 60 хвилину тестування. Тривалість латентного періоду в дослідній серії значно зросла та досягла 33.15 ± 2.8 с, в той час як у контрольних мишей показник зменшився до 11.18 ± 0.9 с, тобто, по відношенню до вихідного стану латентний період больового реагування при дії іміду (II) збільшився до 163.93%, а в співставленні з контролем - до 196.51%, що на 59.57% менше ніж ефект прототипу (IV), але на 91.13% перевищує дію анальгину в загальноприйнятному дозуванні (100 мг/кг). На 90 хвилині експерименту анальгетична дія сполуки (II) почала зменшуватись. Через півтори години після введення досліджуваної речовини його бо-

лезаспокійливий ефект складав 92.03% у порівнянні з вихідним станом, або 90.90% по відношенню до даних контрольної групи тварин (табл. 1). Дані табл. 1 свідчать про значну перевагу заявляємої сполуки (III) в аспекті анальгетичної дії як у порівнянні з анальгіном та прототипом (IV), так і у порівнянні з даними, отриманими для заявляємої речовини (II). Дія епоксидіміду (II) досягає максимуму на 60 хвилині після введення та перевершує ефект прототипу (IV) на 65.15%, іміду (II) - на 124.72%, а найбільше анальгину - на 215.85%.

При проведенні подальших досліджень було встановлено протисудомну дію заявляємих речовин (II, III). Застосовувалася модель коразолових (100 мг/кг) судом. Відмічалася тривалість життя піддослідних мишей, що отримували внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до початку тестування $1/10$ ЛД₅₀ заявляемого препарату. В контрольній серії робили ін'єкції ізотонічного розчину натрію хлориду в тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив заявляємих сполук (II, III) на судомну дію коразолу

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини) M ± m	Протисудомна дія, %
1.	Заявляема сполука (II)	18.16±1.4	+ 105.66*
2.	Заявляема сполука (III)	5.6±0.5	+ 36.60*
3.	Прототип (IV)	6.8±0.7	+ 58.10*
4.	Контроль до препарату (II)	8.83±1.19	-
5.	Контроль до препарату (III)	4.1±0.5	-
6.	Контроль до препарату (IV)	4.3±0.6	-

Примітки аналогічні табл. 1.

Дослідження показали, що введення сполук (II, III) суттєво підвищує тривалість життя тварин, що свідчить про опірність до судомного впливу. Як показують дані аналізу, ефект заявляємої сполуки (II) значно перевищував ступінь протисудомної дії не тільки іміду (III) на 69.06%, але й дії прототипу (IV) на 47.56%.

У четвертій серії дослідів вивчалася дія оригінальних сполук (II, III) на центральну нервову систему, а саме виявлення балансу процесів збу-

дження і гальмування на білих мишах. Використовували метод впливу досліджуваних речовин на тривалість наркотичного (гексеналового) сну. Гексенал вводили внутрішньоочеревинно в дозі 60 мг/кг. За 30 хвилин до введення гексеналу піддослідні тварини одержували внутрішньоочеревинно ін'єкцію досліджуваної сполуки у дозі $1/10$ ЛД₅₀. Контрольним мишам вводили ізотонічний розчин натрію хлориду у тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив заявляємих імідів (II, III) на тривалість гексеналового сну

№ п/п	Препарат	Тривалість сну (хвилини) $M \pm m$	Транквілізуюча активність, % (по відношенню до контролю)
1.	Заявляема сполука (II)	27.00 ± 1.2	+ 56.97*
2.	Контроль до сполуки (II)	17.8 ± 1.06	-
3.	Заявляема сполука (III)	23.6 ± 1.1	+ 24.2*
4.	Контроль до сполуки (III)	19.0 ± 1.8	-
5.	Прототип (IV)	21.6 ± 1.4	+ 66.2*
6.	Контроль до прототипу (IV)	13.0 ± 0.3	-

Примітки аналогічні табл. 1.

Дані експерименту свідчать про безумовну наявність синергізму вивчаємих сполук (II, III) з гексеналом, що доводить їх гальмівну, гіпно-седативну, транквілізуючу дію на головний мозок, але ефект заявляємих сполук (II, III) на 9.23% та 42% відповідно менше дії прототипу (IV).

Дослідження показали, що речовини (II, III) мають протисудомні і транквілізуючі властивості,

що свідчить про перевагу гальмівних процесів у ЦНС. Такі прояви можуть призвести до підвищення резистентності до дефіциту кисню. Тому в наступній, п'ятій серії дослідів ми вивчали антигіпоксичну дію оригінальних сполук (II, III) по визначенню тривалості життя піддослідних тварин у замкнутому просторі, на моделі нормобаричної артеріально-гіпоксичної гіпоксії (О.Н.Єлізарова, 1971).

Таблиця 4

Антигіпоксична активність сполук (II, III)

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини) $M \pm m$	Антигіпоксична активність, % (по відношенню до контролю)
1.	Заявляема сполука (II)	14.0 ± 1.0	+ 35.7*
2.	Контроль до сполуки (II)	10.3 ± 0.3	-
3.	Заявляема сполука (III)	15.5 ± 0.31	+ 19.2
4.	Контроль до сполуки (III)	13.0 ± 2.36	-
5.	Прототип (IV)	14.2 ± 0.4	+ 77.5*
6.	Контроль до прототипу (IV)	8.0 ± 0.3	-

Примітки аналогічні табл. 1.

Спостереження показали (табл. 4), що заявляємі сполуки (II, III) мають антигіпоксичну активність і призводять до збільшення тривалості життя мишей в умовах гіпоксії, але рівень вказаної дії значно (на 41.6% і 58.3% відповідно) нижчий, ніж для прототипу (IV).

Таким чином, заявляємі речовини (II, III) виявляють значну анальгетичну та протисудомну дію, яка переважає властивості прототипу (IV), а також мають слабкий транквілізуючий та антигіпоксичний ефекти.

Джерела інформації:

1. Fringuelli F., Taticchi A. The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods. - John Wiley & Sons, Ltd. - 2002. - 340 p.

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

3. Пат. 20676 Україна, МПК C07C 13/00, C07C 311/16. N-(n-толуолсульфоніл)-N-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}ендо]дец-8-ен-4-іл)карбамід, який виявляє анальгетичну, проти судомну, транк-

вілізуючу та антигіпоксичну дію / Зленко О.Т., Кас'ян Л.І., Мамчур В.І., Тарабара І.М., Бондаренко Я.С., Опришко В.І. - № у 2006 06452; Заявл. 09.06.2006; Опубл. 15.02.2007. - 4 с.

4. Заявка 63-132887 Японія, МКИ⁴ C07D417/112. Новые имидные производные / Фудзиро А., Маюми Й., Икутаро С. - № 62-271410; Заявл. 26.09.1986; Опубл. 04.06.1988 // РЖХим. - 1990. - 7 О 108П.

5. Пат. 5011841 США, МКИ⁵ A61K31/50; 31/495. Treatment of depression / K. A. Scappaticci. - № 436405; Заявл. 14.11.1989; Опубл. 30.04.1991; НКІ 514/253 // РЖХим. - 1992. - 9 О 245П.

6. Correlation of a structure and neurotropic action in a series of original norbornene derivatives / Zlenko H., Kasyan L., Mamchur V. et al. // 2nd Europ. Congr. of Pharmacology. Budapest. Hungary. - Fund. Clin. Pharm. - 1999. - Vol. 13, № 1. - P. 377.

7. Пат. 3850922 США, МКИ C07D87/42. 5-endo-benzoyloxy-N-[amino(lower)alkyl]bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dieno-carboxylic acid imides / М. Иширо, О. Садао. - № 3850922; Заявл. 13.09.1973; Опубл. 26.11.1974 // РЖХим. - 1975. - 22 О 43 П.

8. Пат. 3850921 США, МКИ C07D27/50. Derivatives of 2,3-norbornanedicarboxamide / M. Ichiro, O. Sadao. - № 3850921; Заявл. 20.09.1972; Опубл. 26.11.1974 // РЖХим. - 1975. - 18 О 19 П.

9. Пат. 4585 Япония, МКИ 16Е33. Способ получения 1-(о-хлорфенил)-3,6-эндометиле-Д⁴-тетрагидрофталимида / Т. Седзи, Х. Сукэюки. - № 4585; Заявл. 04.12.1964; Опубл. 24.02.1967 // РЖХим. - 1968. - 10 Н 351 П.

10. Thalidomid-Analoga, 3. Mitt / H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Lindner // Monatsh. Chem. - 1971. - Bd. 102. - № 2. - S. 609-621.

11. Заявка 54-103864 Япония, МКИ C07D209/56. Производные N-(n-замещенный фе-

нил)-4,7-эндометиле-Δ⁵-гидроизоиндолинов / Масахиро Т., Макошо С, Хисаюки Т., Кодзи К. - № 53-8479; Заявл. 26.01.1978; Опубл. 15.08.1979 // РЖХим. - 1980. - 13 О 109 П.

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.