



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69026** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
C07C 233/00
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 08703**
(22) Дата подання заявки: **11.07.2011**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.04.2012**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.04.2012, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):
Зленко Олена Тимофіївна (UA),
Мамчур Віталій Йосипович (UA),
Кас'ян Лілія Іванівна (UA),
Пальчиков Віталій Олександрович (UA),
Пришляк Ірина Сергіївна (UA),
Дульнєв Петро Георгійович (UA),
Тарабара Ігор Миколайович (UA),
Стефаник Михайло Іванович (UA)
(73) Власник(и):
ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. ГОНЧАРА,
пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010,
Україна (UA),
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ,
вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ,
49044 (UA)

(54) ЕНДО-3-{N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)карбамоїл}біцикло[2.2.1]гепт-5-енендо-2-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну та протисудомну дію

(57) Реферат:

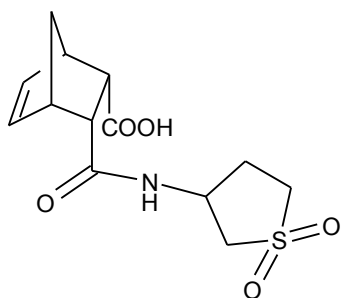
Ендо-3-{N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)карбамоїл}біцикло[2.2.1]гепт-5-енендо-2-карбонова кислота, формули $C_{13}H_{17}NO_5S$, яка виявляє анальгетичну та протисудомну дію.

UA 69026 U

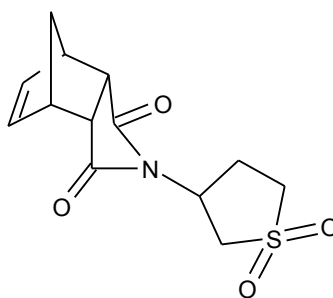
Корисна модель належить до нової хімічної сполуки - похідного ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-енендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (I, ендикового ангідриду) [1], яка містить сульфолановий (тіолан-1,1-діоксидний, 1,1-діоксотетрагідротіофеновий) фрагмент. Заявлена сполука (II) виявляє анальгетичну та протисудомну дію, що передбачає можливість застосування її в медичній практиці як лікарського препарату.

Шляхи пошуку ефективних засобів боротьби з болем залишаються важливим напрямком сучасної медицини [2]. 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. Літературні дані свідчать про залежність дії деяких анальгетиків від стану центральної нервової системи або підвищення судомної готовності головного мозку. Тому одержання лікарського засобу, що має не лише знеболюючу активність, але й здатність виявляти протисудомну дію, є особливо цінним [3].

Ефект сполуки (II) порівнювали з результатами, отриманими для іміду (III) – найближчий аналог [4], хімічна структура якого близька до заявленої речовини (II). Як аналог було вибрано широко відомий класичний анальгетик помірної безпечної дії - метамізол (анальгін) у загальноприйнятому дозуванні 100 мг/кг. Дія останнього вивчалася в аспекті безпечної дії.



II



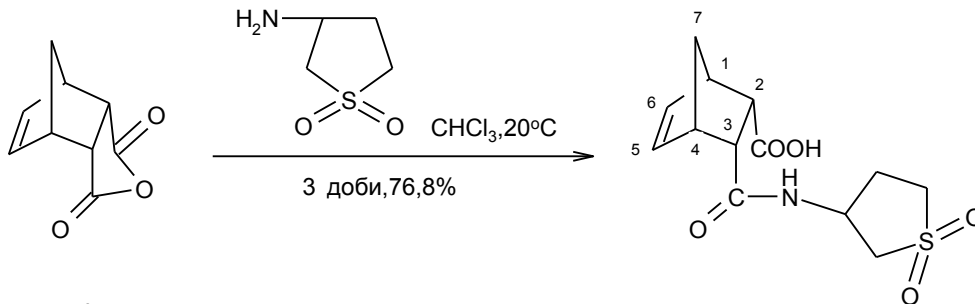
III

Задачею корисної моделі є розробка нового біологічно активного засобу, що має анальгетичну активність, яка поєднується з протисудомною дією.

Ця задача вирішується синтезом не описаної в літературі сполуки - ендо-3-{N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)карбамоїл}біцикло[2.2.1]гепт-5-енендо-2-карбонової кислоти (C₁₃H₁₇NO₅S) (II).

Амідокислоти ряду норборнену отримують амінолізом промислового доступного ендикового ангідриду (I) [1] в різних умовах. Для деяких амідокислот цього ряду визначено галузі застосування як агентів з седативними властивостями, складових частин репелентних сумішей [5], антидотів у складі гербіциду для захисту бавовнику [6]. Натрієві солі N-арилзаміщених амідокислот сприяють проростанню насіння [7]. Як дезинфікуючі засоби, інсектициди і лікарські речовини використовують амідокислоти ароматичного ряду з сульфонамідними залишками, зокрема аддукт ендикового ангідриду (I) з сульфатіазолом [8].

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



I

II

Приклад. До 3,28 г (0.02 моль) ендикового ангідриду (I) в 30 мл хлороформу додають 2,70 г (0.02 моль) 3-аміно-1,1-діоксотетрагідротіофену і перемішують реакційну масу протягом трьох діб при температурі 20 °C під контролем тонкошарової хроматографії. Кристали, що випадають, відфільтровують, промивають на фільтрі хлороформом і висушують на повітрі. Продукт додатково очищують перекристалізацією із бензолу. Вихід сполуки (II) 4.59 г (76.8 %), т. пл. 124-126 °C (бензол), R_f 0,36 (діетиловий етер, Silufol UV-254), 0,80 (2-пропанол, Silufol UV-254).

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

Знайдено, %: C 52,21; H 5,65; N 4,65. C₁₃H₁₇NO₅S.

Обчислено, %: C 52,17; H 5,69; N 4,68.

ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 3428 (ν_{OH}), 3064, 1750 (ν_{C=O} у складі COOH), 1692, 1640 (ν_{C=O} амід), 1571 (δ_{NH}), 1370, 1280, 1162, 714 (δ_{C-H}).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.ч.: 11,59 уш. с (1H , COOH), 8,16 д (1H , NH), 6,10 д.д (1H , H^6), 6,04 д.д (1H , H^5), 4,33 м (1H , $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3,29 м (1H , H^2), 3,15 м (1H , H^3), 3,14-3,40 м (4H , $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2,97 м (2H , $\text{H}^{1,4}$), 2,29 м (1H , $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2,03 м (1H , $\text{H}_{\text{цикл}}$), 1,25д (2H , H^{7s} , H^{7an}).

Біологічні властивості синтезованої речовини (II) вивчали в експериментах на дорослих безпорідних білих мишах масою 20-30 г обох статей. В першій серії визначали гостру токсичність за методом Litchfield, Wilcoxon у модифікації В. Б. Прозоровського (1962) [9]. Заявлювану речовину (II) вводили внутрішньоочеревинно в рідкій лікарській формі з застосуванням солюбілізатора ТВІН-40. Досліди показали, що середня смертельна доза нової сполуки становить $1425,4 \pm 106,0$ мг/кг, тобто вона належить до речовин IV класу небезпеки, до малотоксичних речовин [10]. Кислота (II) трохи менш токсична за найближчий анало - імід (III), LD_{50} для якого становить $1282,0 \pm 28,0$ мг/кг [4]. В подальших серіях сполуку (II) як і найближчий аналог (III) вводили в дозі $1/10 \text{ LD}_{50}$, тобто 142,5 та 128,2 мг/кг маси відповідно.

В другій серії дослідів проводили вивчення анальгетичної активності за методом термічного подразнення на гарячій пластинці (метод «hot plate») при температурі 55 °С. Больовий поріг визначали по латентному періоду больової реакції, перші ознаки якої проявлялися вилизуванням задніх лапок. Через 30 хвилин після початку тестування миші отримували внутрішньоочеревинно досліджувану сполуку (II). Дані дослідів співставляли з вихідним станом. Результати показали, що заявлювана речовина (II) має безумовну перевагу по інтенсивності беззаспокійливого ефекту у порівнянні з прототипом (III). Вже через півгодини після ін'єкції сполуки (II) відмічалася підвищення величини латентного періоду больової реакції на 99,6 % відносно до вихідного стану (табл. 1).

Таблиця 1

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

Препарат	Статистичні показники	Вихідний стан (BC)	Час після введення препарату		
			30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
Заявлювана речовина (II)	$M \pm m$ % від BC	$11,3 \pm 1,0$	$22,5 \pm 1,2$ +99,1	$34,9 \pm 1,3$ +208,8	$26,4 \pm 1,4$ +133,6
Найближчий аналог (III)	$M \pm m$ % від BC % від контролю	$12,56 \pm 1,2$	$28,66 \pm 3,6$ +128,18 +120,12	$33,15 \pm 2,8$ +163,93 +196,51	$24,15 \pm 2,4$ +92,03 +90,90
Анальгін (аналог)	$M \pm m$ % від BC	$8,9 \pm 0,9$	$20,8 \pm 1,8$ +128,20	$15,3 \pm 0,7$ +72,8	-

Примітки: знак * - відповідає вірогідній відмінності $P < 0,05$; знак «+» означає підвищення величини у порівнянні з вихідним станом.

Пік протибольової активності нової сполуки (II) припадає на 60 хвилину тестування (табл. 1). Тривалість латентного періоду в дослідній серії значно зросла та досягла $3,9 \pm 1,3$ с тобто, відносно до вихідного стану латентний період больового реагування при дії кислоти (II) збільшився на 208,8 %, а в співставленні з аналогом в загальноприйнятому дозуванні (100 мг/кг) перевищує його максимальну дію на 80,6 %. На 90 хвилині експерименту анальгетична дія сполуки (II) почала зменшуватись. Через півтори години після введення досліджуваної речовини (II) її беззаспокійливий ефект складав 133,6 % у порівнянні з вихідним станом. Дані табл. 1 свідчать про значну перевагу заявлюваної сполуки (II) в аспекті анальгетичної дії як у порівнянні з анальгіном, так і прототипом (III).

При проведенні подальших досліджень (третя серія дослідів) було встановлено протисудомну дію заявлюваної речовини (II). Застосовували модель коразолових (100 мг/кг) судом. Відмічали тривалість життя піддослідних мишей, що отримували внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до початку тестування $1/10 \text{ LD}_{50}$ заявлюваного препарату. В контрольній серії робили такі ж ін'єкції ізотонічного розчину натрію хлориду в тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльний вплив сполук (II, III) на судомну дію коразолу

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини) $M \pm m$	Протисудомна дія, %
1.	Заявлювана сполука (II)	$12,09 \pm 1,03$	+365,0
2.	Контроль до сполуки (II)	$2,6 \pm 0,9$	-
3.	Найближчий аналог (III)	$18,16 \pm 1,4$	+105,66*
4.	Контроль до найближчого аналога (III)	$8,83 \pm 1,19$	-

Примітки, аналогічні табл. 1.

Дослідження показали, що введення сполуки (II) суттєво підвищує тривалість життя тварин, що свідчить про опірність до судомного впливу. Як показують дані аналізу, ефект заявлюваної сполуки (II) значно перевищував ступінь протисудомної дії іміду (III) - на 259,3 %.

У четвертій серії дослідів вивчалася дія оригінальної сполуки (II) на центральну нервову систему, а саме виявлення балансу процесів збудження і гальмування на білих мишах. Використовували метод впливу досліджуваних речовин на тривалість наркотичного (тіопенталового) сну. Тіопентал *ex tempore* вводили внутрішньоочеревинно в дозі 60 мг/кг. За 30 хвилин до введення тіопенталу піддослідні тварини одержували внутрішньоочеревинно ін'єкцію досліджуваної сполуки у дозі $\frac{1}{10}$ ЛД₅₀. Контрольним мишам вводили ізотонічний розчин натрію хлориду у тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльний вплив сполук (II, III) на тривалість наркотичного сну

№ п/п	Препарат	Тривалість сну (хвилини) $M \pm m$	Транквілізуюча активність, % (відносно до контролю)
1.	Заявлювана сполука (II)	17,0 \pm 2,39	+44,07*
2.	Контроль до сполуки (II)	11,8 \pm 1.9	-
3.	Найближчий аналог (III)	27,0 \pm 1.2	+56,97*
4.	Контроль до найближчого аналога (III)	17,8 \pm 1,06	-

Примітки, аналогічні табл. 1.

Дані експерименту свідчать про безумовну наявність синергізму вивчуваного препарату (II) з тіопенталом, що доводить його гальмівну, гіпно-седативну, транквілізуючу дію на головний мозок, але ефект заявлюваної сполуки (II) на 12,9 % менше дії прототипу (III).

Дослідження показали, що речовина (II) має 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 оригінальної сполуки (II) по визначенню тривалості життя піддослідних тварин у замкнутому просторі, на моделі нормобаричної артеріально-гіпоксичної гіпоксії.

Таблиця 4

Антигіпоксична активність сполук (II, III)

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини) $M \pm m$	Антигіпоксична активність, % (по відношенню до контролю)
1.	Заявлювана сполука (II)	11,63 \pm 0,84	+13,4
2.	Контроль до сполуки (II)	10,26 \pm 0,26	-
3.	Найближчий аналог (III)	14,0* \pm 1,0	+35,7*
4.	Контроль до найближчого аналога (III)	10,3 \pm 0,3	-

Примітки, аналогічні табл. 1.

Спостереження показали (табл. 4), що сполука (II) має незначну антигіпоксичну активність і призводить до тенденції збільшення тривалості життя мишей в умовах гіпоксії, але рівень вказаної дії на 22,3 % нижчий, ніж для прототипу (III).

Таким чином, заявлювана речовина (II) виявляє значну анальгетичну та протисудомну дію, яка суттєво перевершує властивості прототипу (III), а також має помірний транквілізуючий та слабкий антигіпоксичний ефекти.

Джерела інформації:

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

2. Медикаментозная анальгезия при экстремальных состояниях / Мамчур В. Й., Зленко Е. Т., Опышко В. И. и др. // Тез. 2-го съезда Российского научного общества фармакологов „Фундаментальные проблемы фармакологии“. - М: 2003. - С. 8.

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

4. Пат. 43867 U Україна, МПК⁸ C07C 233/00, A61K 31/16, A61P 29/00 /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

// Зленко О. Т., Мамчур В. Й., Кас'ян Л. І., Пальчиков В. О., Кас'ян А. О., Дульнев П. Г., Тарабара І. М., Стефаник М. І., Прядка М. О. // № u 2009 01003. Заявл. 09.02.2009; Опубл. 10.09.2009; Бюл. № 17. - 6с.

5. Пат. 2824822 США. Insect repellent method and composition / Goodhue L. D., Cantrel K. E. - № 517054; Заявл. 21.06.1955; Опубл. 25.02.1958 // РЖХим. - 1960. - 22 Н 92 П.

6. Пат. 3998621 США, МКИ A01 № 9/22. Triasine-antidote composition and methods of use for cotton / Pallos F. M. - № 651875; Заявл. 23.01.1976; Опубл. 21.12.1976 // РЖХим. - 1977. - 18 О 350 П.

7. Effetto sul geotropismo radicale di semi di *Lens esculenta* Moench s. 1. di una serie di sostanze correlate all'acido N- α -naftiltalamico / Pagani G., Caccialanza G., Vicarini L., Baraffini A. // Farmaco. Ed. sci. - 1970. - Vol. 25, № 3. - P. 203-225 // РЖХим. - 1970. - 16 Ж 316.

8. Пат. 21017 Япония, МКИ 16E351, (С 07 d). Способ получения сульфамидов / Тосихико М., Сюндзи С. - Заявл. 24.07.1968; Опубл. 14.06.1971 // РЖХим. - 1972. - 2Н346П.

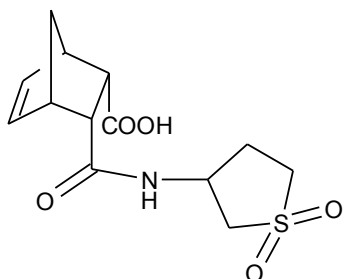
9. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. - 1962. - Т. 25. - № 1. - С. 115-119.

10. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів. – К.: - 2001. - 74с

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Ендо-3-{N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)карбамоїл}біцикло[2.2.1]гепт-5-енендо-2-карбонова кислота, формули $C_{13}H_{17}NO_5S$, яка виявляє анальгетичну та протисудомну дію



Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601