



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74602** (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 2012 01778**
(22) Дата подання заявки: **17.02.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.11.2012**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.11.2012, Бюл.№ 21**

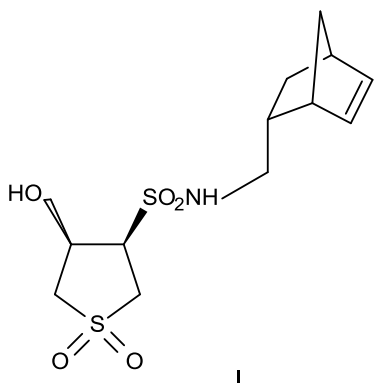
(72) Винахідник(и):
Зленко Олена Тимофіївна (UA),
Мамчур Віталій Йосипович (UA),
Пальчиков Віталій Олександрович (UA),
Заровна Ірина Сергіївна (UA),
Дульнєв Петро Георгійович (UA),
Шастун Наталя Петрівна (UA),
Іванов Андрій Володимирович (UA)

(73) Власник(и):
ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,
проспект Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ,
49010 (UA),
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ,
вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ,
49600 (UA)

(54) **N-(БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-5-ЕН-ЕНДО-2-ІЛМЕТИЛ)-3-ГІДРОКСИ-1,1-ДІОКСОТІОЛАНІЛ-4-СУЛЬФОНІАМІД, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ ТА ТРАНКВІЛІЗУЮЧУ ДІЮ**

(57) Реферат:

N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніамід, формули $C_{12}H_{19}NO_5S_2$, який виявляє анальгетичну та транквілізуючу дію з загальною формулою:

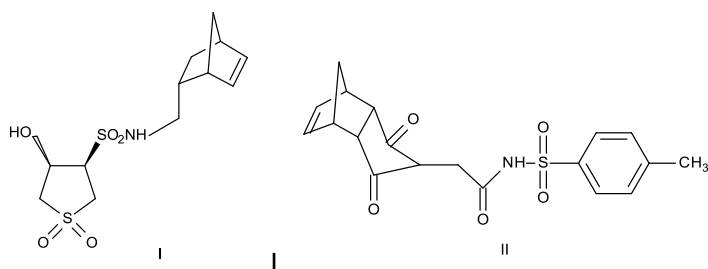


UA 74602 U

Корисна модель належить до нової хімічної сполуки - N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід. Сполука (I), що заявляється, виявляє анальгетичну та транквілізуючу дію, що передбачає можливість застосування її в медичній практиці як лікарського препарату.

Шляхи пошуку ефективних засобів боротьби з болем залишаються важливим напрямком сучасної медицини [1]. Біль, що є сигналом загрози, при тривалому впливі перетворюється в небезпечний патологічний фактор. Анальгетики є активними захисними засобами від больового стресу, але сучасним беззаспокійливим препаратам 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 володіє не лише знеболюючою активністю, але й здатністю виявляти значну заспокійливу та протисудомну дію, є особливо цінним [2].

Ефект сполуки (I) порівнювали з результатами, отриманими для N-(n-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2-6-ендо}]дец-8-ен-4-іл)карбамідом (II) - прототип [3]. Як аналог було вибрано широко відомий класичний анальгетик помірної беззаспокійливої дії - метамізол (анальгін) у загальноприйнятому дозуванні 100 мг/кг. Дія останнього вивчалася в аспекті беззаспокійливого ефекту.

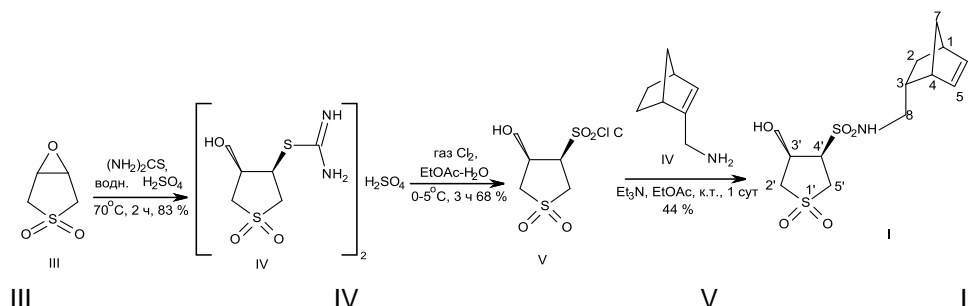


Задачею корисної моделі є розробка нового біологічно активного засобу, що має анальгетичну активність, яка поєднується з транквілізуючою та протисудомною дією.

Ця задача вирішується синтезом не описаної в літературі сполуки - N-(біцикло [2.2.1] гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід ($C_{12}H_{19}NO_5S_2$) (I).

Для синтезу сполуки (I), що заявляється, запропоновано тристадійний спосіб, що полягає у взаємодії промислово доступного 3,4-епоксисульфолану (III) [4] з тіосечовиною у кислому середовищі (стадія 1) [5]. Отриману ізотіуронієву сіль (IV) окислюють газоподібним хлором до утворення 3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфонілхлориду (V) (стадія 2) [6], далі проводять аміноліз отриманого сульфохлориду (V) ендо-амінометилнорборненом (VI) [7] (стадія 3).

Приклад:



Стадія 1

Суміш 3.80 г (0.05 моль) тіосечовини, 25 мл води та 2.50 г (1.36 мл, 0.025 моль) 98 % сірчаної кислоти (ρ 1.837 г/см³) перемішували при 70 °С до повного розчинення тіосечовини. Додавали 6.70 г (0.05 моль) 3,4-епоксисульфолану (III) і перемішували суміш при вказаній температурі 2 години. Після охолодження реакційної маси до 5 °С утворюється білий осад біс-1,1-діоксо-3-гідроксітіоланіл-4-ізотіуроній сульфату (IV), який відфільтровували, промивали невеликою кількістю холодної води і висушували на повітрі. Вихід 10.75 г (83 %), т.пл. 191-192 °С з розкл. Параметри ІЧ-спектра та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в [5].

Стадія 2

В суміш 10.00 г (0.019 моль) ізотіуронієвої солі (IV), 40 мл етилацетату і 40 мл води при температурі 5-10 °С та енергійному перемішуванні пропускали хлор до припинення поглинання

(3 години). Реакційну масу упарювали в вакуумі до V_i об'єму та сильно заморожували (до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Кристали, що випадають, відфільтровували і висушували на повітрі. Продукт додатково очищували перекристалізацією із етилацетату. Вихід 3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфонілхлориду (V) 6.16 г (68 %), т.пл. $121-122\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f 0.27$ (2-пропанол, Silufol UV-254).
 5 Параметри ІЧ-спектра, спектру ЯМР ^{13}C та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в [6].

Стадія 3

До розчину 3.15 г (0.0256 моль) стереохімічно однорідного ендо-амінометилнорборнену (VI) [7] і 2.58 г (3.56 мл, 0.0256 моль) триетиламіну в 50 мл етилацетату при перемішуванні
 10 додавали по краплях розчин 6.00 г (0.0256 моль) сульфохлориду (V) в 100 мл теплового етилацетату на протязі 1 години. Далі реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 добу, осад відфільтровували і висушували на повітрі. Продукт додатково очищували промиванням хлороформом (для видалення залишків гідрохлориду триетиламіну). Вихід N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід (I) 3.62 г
 15 (44 %), т.пл. $188-190\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f 0.45$ (2-пропанол, Silufol UV-254). Сполука (I) синтезована вперше, раніше не описана. Склад та структура заявляємої речовини доведена елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектра, спектра ЯМР ^1H та мас-спектра.

Знайдено, %: C 44.95; H 6.10; N 4.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_{12}$.

Обчислено, %: C 44.84; H 5.96; N 4.36.

ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 3437 (ν_{OH}), 3275 (ν_{NH}), 3034 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1648, 1522 (δ_{NH}), 1328 ($\nu^{\text{as}}_{\text{SO}_2}$), 1289, 1174 ($\nu^{\text{s}}_{\text{SO}_2}$), 1048, 725 ($\delta_{\text{C-H}}$).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 0.54 д.т (1H, H^{3n} , $^2J_{3n,3} \times 11.5$ Гц), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.36 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a} 7.5$ Гц), 1.85 м (ш, H^{3x} , $^3J_{3x,2} 8.5$, $^3J_{3x,4} 3.5$ Гц), (1H, H^2), 2.26 м (1H, H^2), 2.43 м (1H, H^{8a} , $^2J_{8a,8b} 10.8$ Гц), 2.50 м (1H, H^{8b}), 2.80 м (1H, H^1), 2.90 м (1H, H^4), 2.98 д.д, 3.21 м, 3.30 м, 3.43 м, 3.47 м, (5H, $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{2a,b}$, $\text{H}^{5a,b}$), 4.62 д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, $^3J_{3',4} 6.8$ Гц), 5.38 уш.с (1H, OH), 5.99 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6} 5.0$ Гц, $^3J_{1,6} 2.5$ Гц), 6.20 д.д (1H, H^5 , $^3J_{4,5} 3.0$ Гц), 7.68 уш.с (1H, NH).

Мас-спектр (70eV), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 67 (46.1), 66 (22.8), 56 (100), 53 (22.2).

Біологічні властивості синтезованої речовини (I) вивчали в експериментах на дорослих безпородних білих мишах масою 20-30 г обох статей. В першій серії визначали гостру токсичність за методом Litchfield, Wilcoxon у модифікації В.Б. Прозоровського (1962) [8]. Заявляємої речовини (I) вводили у вигляді емульсії внутрішньоочеревинно. Емульсію готували в рідкій лікарській формі з застосуванням солюбілізатора ТВІН-40. Досліди показали, що середня смертельна доза нової сполуки становить 730 ± 80.8 мг/кг, тобто вона належить до речовин IV класу небезпеки, до мало токсичних речовин [9]. В подальших серіях сполуку (I) вводили в дозі
 1/10 ЛД₅₀, тобто 73 мг/кг маси.

В другій серії експериментів проводили визначення анальгетичної активності за методом термічного подразнення на гарячій пластинці (метод "hot plate") при температурі $55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Больовий поріг визначали за латентним періодом больової реакції, критерієм якої було облизування задніх лапок. Через 30 хвилин після початку тестування миші отримували внутрішньоочеревинно досліджувану сполуку (I). Дані дослідів співставляли з вихідним станом. Аналіз результатів виявив, що заявляємої речовина (I) має швидкість інтенсивності беззаспокоєного ефекту близьку до прототипу (II) і аналога. Вже через півгодини після ін'єкції сполуки (I) відмічалось підвищення величини латентного періоду больової реакції на 111.2 % відносно вихідного стану (табл. 1).

Таблиця 1

Анальгетична дія похідних норборнену на моделі "hot plate"

Препарат	Статистичні показники	Вихідний стан (BC)	Час після введення препарату			
			30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин	120 хвилин
Заявляема речовина (I)	$M \pm m$ % змін	20.0 ± 3.1	$42.25^* \pm 5.1 + 111.25$	$49.0^* \pm 8.2 + 145.0$	$45.5^* \pm 8.4 + 127.5$	$43.25^* \pm 6.9 + 116.25$
Прототип (II)	$M \pm m$ % змін	5.7 ± 0.6	$13.3^* \pm 1 + 132.9$ 8	$18.4^* \pm 4.2 + 223.5$	-	
Анальгін (аналог)	$M \pm m$ % змін	8.9 ± 0.9	$20.8^* \pm 1 + 128.208$	$15.3^* \pm 0.7 + 72.8$	-	

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

Більш суттєвий анальгетичний ефект нової сполуки (I) припадає на 60 хвилину тестування (табл. 1). Больовий поріг в дослідній серії зріс та досяг 49.0 ± 8.2 с. Тобто, по відношенню до вихідного стану, латентний період больового реагування при дії сполуки (I) збільшився на 145.0 %, в співставленні з аналогом в загальноприйнятому дозуванні (100 мг/кг) перевищує його

максимальну дію на 72.2 %. На 90 хвилині експерименту анальгетична дія сполуки (I) почала зменшуватись. Через півтори години після введення досліджуваної речовини (I) її болезаспокійливий ефект складав 116.25 % у порівнянні з вихідним станом. Дані табл. 1 свідчать про певну перевагу сполуки (I), що заявляється, в аспекті тривалості та інтенсивності анальгетичної дії у порівнянні з анальгіном, але ефект менш виражений, ніж у прототипа (II).

Третя серія експериментів була присвячена встановленню протисудомної дії речовини (I), що заявляється. Застосовували модель коразолових (100 мг/кг) судом. Відмічали тривалість життя піддослідних мишей, що отримували внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до початку тестування 7ю ЛД₅₀ заявляемого 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

Вплив сполуки (I), що заявляється, на судомну дію коразолу

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини) $M \pm m$	Протисудомна дія, %
1.	Сполука (I), що заявляється	9.75 ± 0.93	+50.3 %
2.	Прототип (II)	6.8 ± 0.7	+58.1 %
3.	Контроль до препарату (I)	6.5 ± 0.56	—
4.	Контроль до препарату (II)	4.3 ± 0.6	—

Примітки аналогічні табл. 1.

Дослідження показали, що введення сполуки (I) суттєво підвищує тривалість життя тварин, що свідчить про опірність до судомного впливу. Як показують дані аналізу, ефект сполуки (I), що заявляється, наближається до протисудомної дії прототипу (II), відстаючи лише на 7,8 %.

У четвертій серії дослідів вивчалася дія оригінальної сполуки (I) на центральну нервову систему, а саме виявлення балансу процесів збудження і гальмування, на білих мишах. Використовували метод впливу досліджуваних речовин на тривалість наркотичного (гексеналового) сну. Гексенал *ex tempore* 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

Транквілізуюча дія речовини (I), що заявляється			
№ п/п	Препарат	Тривалість (хвилини) $M \pm t$	Транквілізуюча активність, % (відносно контролю)
1.	Сполука (I), що заявляється	17.7 ± 1.9	+126.9*
2.	Прототип (II)	$21.6^* \pm 1.4$	+66.2*
3.	Контроль до препарату (I)	7.8 ± 0.6	—
4.	Контроль до препарату (II)	13.0 ± 0.5	—

Примітки аналогічні табл. 1.

Дані експерименту свідчать про безумовну наявність синергізму препарату (I), що вивчається, з гексеналом, що доводить його гальмівну, гіпно-седативну, транквілізуючу дію на головний мозок. Важливо відмітити, що ефект сполуки (I), що заявляється, перевищує дію прототипу (II) у 1,9 разу, тобто виявляє більш виражену транквілізуючу активність.

Дослідження показали, що речовина (I) має протисудомні і транквілізуючі властивості, що свідчить про перевагу гальмівних процесів у ЦНС.

Таким чином, речовина (I), що заявляється, виявляє значну транквілізуючу дію, яка суттєво перевершує властивості прототипу (II), а також має досить виражений анальгетичний та протисудомний ефекти.

Джерела інформації:

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

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

3. Пат. 20676 U Україна, МПК8 C07C 13/00, C07C 311/16 / N-(n-толуолсульфонил)- N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}-ендо]дец-8-ен-4-іл)карбамід, який виявляє анальгетичну, протисудомну, транквілізуючу та антигіпоксичну дію // Зленко О.Т., Кас'ян Л.І., Мамчур В.Й., Тарабара І.М., Бондаренко Я.С., Опришко В.І. // № u 2006 06452. Заявл. 09.06.2006; Опубл. 15.02.2007; Бюл. № 2.

4. Сульфолансодержащие эпоксидные соединения. Методы синтеза и структура / В.А. Пальчиков // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. - 2009. - Т. 17, вип. 15. - С. 127-140.

5. Синтез и циклизация 1,1-диоксо-3-гидрокситиоланил-4-изотиурониевых солей / Ю.В. Безуглый, А.А. Тухарь, Т.Э. Безменова // Укр. химич. журн. - 1982. - Т. 48, № 12. - С. 1307-1308.

6. Синтез 3-гидрокси-1,1-диоксотииоланил-4-сульфохлаорида / Ю.В. Безуглый, А.А. Тухарь, Т.Э. Безменова и др. // Журн. орган. химии. - 1986. - Т. 22, вып. 4. - С. 880.

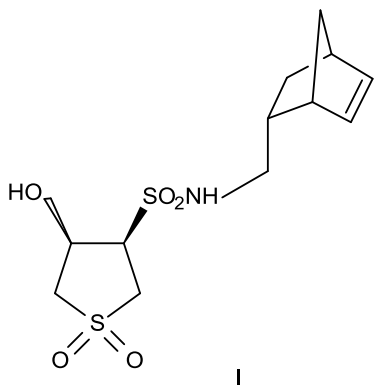
7. Über den sterischen Verlauf der Addition von Acrylnitril an cyclische Diene / K. Alder, K. Heimbach, R. Reubke // Chem. Ber.-1958. - Bd. 91, № 7. - S. 1516-1524.

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

9. 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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід, формули $C_{12}H_{19}NO_5S_2$, який виявляє анальгетичну та транквілізуючу дію, з загальною формулою:



Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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