



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106192** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)**A61K 31/403** (2006.01)**A61P 29/00****C07D 409/04** (2006.01)**C07D 209/52** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21)	Номер заявки:	<b>а 2009 01002</b>	(73)	Власник(и): <b>ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. ГОНЧАРА,</b> пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010, Україна (UA), <b>ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ,</b> вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49600 (UA)
(22)	Дата подання заявки:	<b>09.02.2009</b>		
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>11.08.2014</b>		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	<b>10.08.2010, Бюл.№ 15</b>		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>11.08.2014, Бюл.№ 15</b>	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Взаимодействие эндикового ангидрида с гидразинами и ацилгидразинами / О.В. Крищик, И.Н. Тарабара, А.О. Касьян, С.В. Шишкина, О.В. Шишкин и др. // Журнал органической химии. - 2004. - Т. 40. - Вып. 8. - Стр. 1188-1193 Thalidomid-Analoga, 3. Mitt. / H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Lindner // Monatsh. Chem. - 1971. - Bd. 102. - №2. - S. 609-621 UA 20676 U; 15.02.2007 Синтез и нейротропная активность производных эндикового ангидрида / И.Н. Тарабара, Е. Т. Зленко, О.В. Крищик, Л.И. Касьян // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2006. - Т. 4. - Вип. 2 (14). - Стр. 54-58
(72)	Винахідник(и): <b>Зленко Олена Тимофіївна (UA), Мамчур Віталій Йосипович (UA), Кас'ян Лілія Іванівна (UA), Пальчиков Віталій Олександрович (UA), Кас'ян Андрій Олегович (UA), Дульнєв Петро Георгійович (UA), Тарабара Ігор Миколайович (UA), Стефанік Михайло Іванович (UA), Прядка Маргарита Олександрівна (UA)</b>			

(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**

## (57) Реферат:

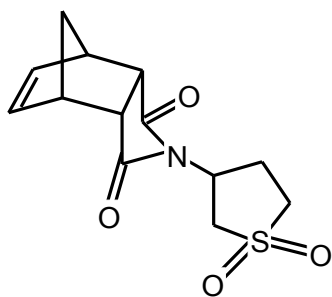
N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід та N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід, які виявляють анальгетичну та протисудомну дію.

Винахід стосується способу синтезу N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоксиміду та N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксиміду, які виявляють анальгетичну та протисудомну дію. Задачею винаходу є синтез нових біологічно активних сполук та дослідження спектра їх фармакологічних властивостей.

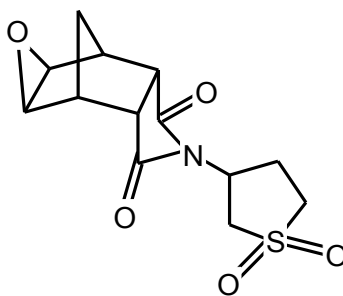
Поставлена задача вирішується синтезом N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоксиміду та N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)-екзо-5,6-

UA 106192 C2

епоксибіцкло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксиміду та дослідженням їх дії на організм теплокровних тварин як анальгетичних та протисудомних засобів.



I

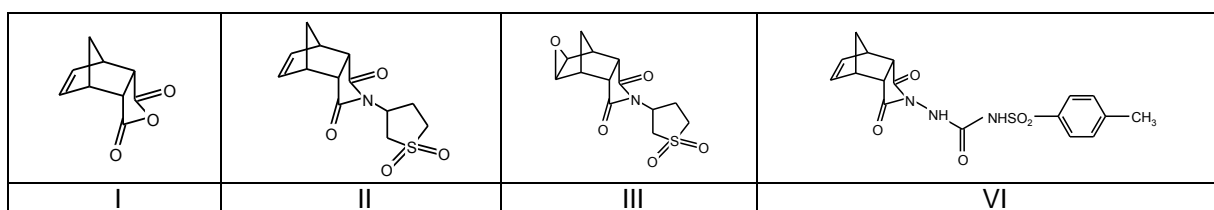


II

Винахід стосується 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. Заявлені 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 болезаспокійливим препаратам притаманні численні побічні ефекти. Наркотичні анальгетики, поряд з гальмуванням ноцицептивних реакцій, підвищують судомну активність [2]. Тому набуває суттєвого значення пошук біологічно активних сполук, які мають як анальгетичні, так і протисудомні якості.

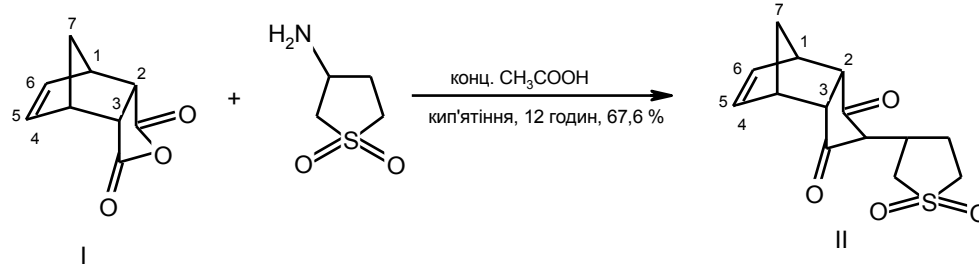
Ефект заявлених сполук (II, III) порівнювали з широко відомим класичним анальгетиком помірної болезаспокійливої дії - анальгіном (аналог) у загальноприйнятому дозуванні 100 мг/кг. Як прототип, вибрано N-(n-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>-ендо]-дец-8-ен-4-іл)карбамід (IV) [3], який також виявляє анальгетичну та протисудомну активність і має близьку за хімічною природою структуру. Задачею винаходу є розробка нових біологічно активних засобів, що мають виражену болезаспокійливу дію разом із протисудомним ефектом.



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<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S, і його епоксидне похідне (III) - N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо, ендо-2,3-дикарбоксимід, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S.

Іміди на основі ангідриду (I), ендо- та екзо-стереоізомери та їх похідні мають досить широкий спектр застосування. Їм притаманна фармакологічна 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 протягом 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 іміду (II) 3,80 г (67.6 %), Тпл. 180,5-182 °C, R<sub>f</sub> 0 (діетиловий етер, Silufol UV-254), 0 (2-пропанол, Silufol UV-254).

Сполука (II) синтезована вперше, раніше не описана. Склад та структура заявленої речовини доведена елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектра та спектрів ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C.

Знайдено, %: C - 55,48; H - 5,39; N-5,01. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S.

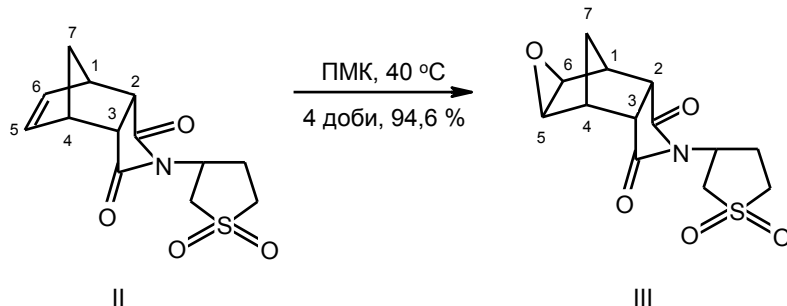
Обчислено, %: C - 55,52; H - 5,34; N-4,98.

ІЧ-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 3070, 3010, 1758, 1685, 1380, 1315, 1218, 1150, 1055, 732.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , 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,  $\text{H}^1$ ), 3,34 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 3,31 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 3,24 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 2,37 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 2,16 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 1,52 д (1H,  $\text{H}^{7\text{s}}$ ,  $^2J_{7\text{s}, 7\text{a}}$  7,2 Гц), 1,50 д (1H,  $\text{H}^{7\text{a}}$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100,6 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , 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 ( $\text{C}^7$ ), 46,3 ( $\text{C}^{2,3}$ ), 46,0 ( $\text{C}^4$ ), 45,9 ( $\text{C}^1$ ), 26,9 ( $\text{C}_{\text{цикл}}$ ).

Епоксидимід (III) одержували окисненням іміду (II) надлишком пероксимурашиної кислоти (ПМК) *in situ*.



#### 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 епоксидиміду (III) 5,62 г (94,6 %), Тпл. 217-219 °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 заявленої речовини доведена елементним аналізом, а також даними ІЧ-спектра та спектра ЯМР  $^1\text{H}$ .

Знайдено, %: C - 52,44; H - 5,11; N-4,73.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ .

Обчислено, %: C - 52,53; H - 5,05; N-4,71.

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

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , 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,  $\text{H}^{7\text{s}}$ ,  $^2J_{7\text{s}, 7\text{a}}$  10,2 Гц), 1,05 д (1H,  $\text{H}^{7\text{a}}$ ).

Біологічні властивості заявлених речовин (II, III) вивчали в експериментах на дорослих безпорідних 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 внутрішньоочеревинно в рідкій лікарській формі з застосуванням солюбілізатора ТВІН-40. Досліди показали, що середня смертельна доза для сполуки (II) становить  $1282 \pm 28$  мг/кг, а для сполуки (III)  $1536 \pm 16$  мг/кг, тобто вони належать до речовин IV класу небезпеки, до малотоксичних речовин [13]. В подальших серіях сполуки, що

вивчалися, як і найближчий аналог, вводилися в дозі  $\frac{1}{10}$  ЛД<sub>50</sub>, тобто 128,2 та 153,6 мг/кг відповідно.

У другій серії експериментів вивчалася болезаспокійлива 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 внутрішньоочеревинно 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
Заявлена речовина (II)	$M \pm m$ % від ВС % 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
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
Заявлена речовина (III)	$M \pm m$ % від ВС % від контролю	10,06 $\pm$ 0,46	18,18* $\pm$ 3,32 +10,84 +95,4*	39,06* $\pm$ 4,69 +288,65 +311,2*	32,86* $\pm$ 5,7 +226,96 +265,1*
Контроль до речовини (III)	$M \pm m$	8,5 $\pm$ 1,5	9,3 $\pm$ 0,8	9,5 $\pm$ 0,4	9,0 $\pm$ 0,9
Прототип (IV)	$M \pm m$ % від ВС % від контролю	5,7 $\pm$ 0,6	13,3* $\pm$ 1,8 +132,90	18,4* $\pm$ 4,2 +223,50	-
Анальгін	$M \pm m$ % від ВС % від контролю	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 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 $\pm$ 2,8 с, в той час як у контрольних мишей показник зменшився до 11,18 $\pm$ 0,9 с, тобто, по відношенню до вихідного стану латентний період больового реагування при дії імідю (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 анальгін у загально прийнятному дозуванні (100 мг/кг). На 90 хвилині експерименту анальгетична дія сполуки (II) почала зменшуватись. Через півтори години після введення досліджуваної речовини його безпечний 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 заявленої сполуки (III) в аспекті анальгетичної дії як у порівнянні з анальгіном та прототипом (IV), так і у порівнянні з даними, отриманими для заявленої речовини (II). Дія епоксидіміду (III) досягає максимуму на 60 хвилині після введення та перевершує ефект прототипу (IV) на 65,15 %, імідю (II) - на 124,72 %, а найбільше анальгін - на 215,85 %.

При проведенні подальших досліджень було встановлено протисудомну дію заявлених речовин (II, III). Застосовувалася модель коразолових (100 мг/кг) судом. Відмічалася тривалість життя піддослідних мишей, що отримували внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до початку тестування  $1/10$  ЛД<sub>50</sub> заявленого препарату. В контрольній серії робили ін'єкції ізотонічного розчину натрію хлориду в тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 (табл. 2).

Таблица 2

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

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини) $M \pm m$	Протисудомна дія, %
1.	Заявлена сполука (II)	18,16 $\pm$ 1,4	+ 105,66*
2.	Заявлена сполука (III)	5,6 $\pm$ 0,5	+ 36,60*
3.	Прототип (IV)	6,8 $\pm$ 0,7	+ 58,10*
4.	Контроль до препарату (II)	8,83 $\pm$ 1,19	-
5.	Контроль до препарату (III)	4,1 $\pm$ 0,5	-
6.	Контроль до препарату (IV)	4,3 $\pm$ 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 заявленої сполуки (II) значно перевищував ступінь протисудомної дії не тільки імідю (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 збудження 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  $1/10$  ЛД<sub>50</sub>. Контрольним мишам вводили ізотонічний розчин натрію хлориду у тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 (табл. 3).

Таблица 3

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

№ п/п	Препарат	Тривалість сну (хвилини) $M \pm m$	Транквілізуюча активність, % (по відношенню до контролю)
1.	Заявлена сполука (II)	27,00* $\pm$ 1,2	+56,97*
2.	Контроль до сполуки (II)	17,8 $\pm$ 1,06	-
3.	Заявлена сполука (III)	23,6 $\pm$ 1,1	+24,2*
4.	Контроль до сполуки (III)	19,0 $\pm$ 1,8	-
5.	Прототип (IV)	21,6* $\pm$ 1,4	+66,2*
6.	Контроль до прототипу (IV)	13,0 $\pm$ 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 заявлених 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.	Заявлена сполука (II)	14,0 $\pm$ 1,0	+35,7*
2.	Контроль до сполуки (II)	10,3 $\pm$ 0,3	-
3.	Заявлена сполука (III)	15,5 $\pm$ 0,31	+ 19,2
4.	Контроль до сполуки (III)	13,0 $\pm$ 2,36	-
5.	Прототип (IV)	14,2 $\pm$ 0,4	+77,5*
6.	Контроль до прототипу (IV)	8,0 $\pm$ 0,3	-

Примітки аналогічні табл. 1.

Спостереження показали (табл. 4), що заявлені 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, заявлені 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<sup>2,6</sup>-ендо]дец-8-ен-4-іл)карбамід, який виявляє анальгетичну, проти судомну, транквілізуючу та антигіпоксичну дію / Зленко О.Т., Кас'ян Л.І., Мамчур В.И., Тарабара І.М., Бондаренко Я.С., Опришко В.І. - № u200606452; Заявл. 09.06.2006; Опубл. 15.02.2007. - 4 с.

4. Заявка 63-132887 Япония, МКИ<sup>4</sup> C07D 417/112. 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, МКИ<sup>5</sup> A61K31/50; 31/495. Treatment of depression / K.A. Scappaticci. - №436405; Заявл. 14.11.1989; Опубл. 30.04.1991; НКИ 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. // 2<sup>nd</sup> Europ. Congr. of Pharmacology. Budapest. Hungary. - Fund. Clin. Pharm. - 1999. -Vol. 13, № I. -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 / М. Ichiro, О. Sadao. - №3850921; Заявл. 20.09.1972; Опубл. 26.11.1974 // РЖХим. - 1975. - 18 О 19 П.

9. Пат. 4585 Япония, МКИ 16E33. Способ получения 1-(о-хлорфенил)-3,6-эндометилден- $\Delta^4$ -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.

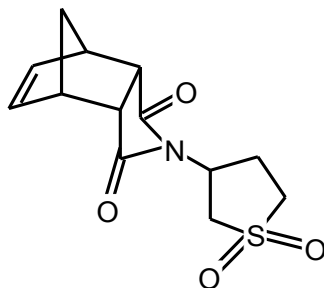
11. Заявка 54-103864 Япония, МКИ C07D 209/56. Производные N-(п-замещенный фенил)-4,7-эндометилден- $\Delta^5$ -гидроизоиндолинов / Масахиро Т., Макошо С, Хисаюки Т., Кодзи К. - №53-8479; Заявл. 26.01.1978; Опубл. 15.08.1979 // РЖХим. - 1980. - 13 О 109 П.

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

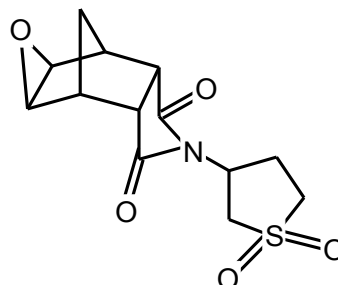
13. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів. - Київ. - 2001. - 74с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 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



I



II

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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