



УКРАЇНА

(19) UA (11) 20676 (13) U  
(51) МПК (2006)  
C07C 13/00  
C07C 311/16 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) N-(п-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, протисудомну, транквілізуючу та антигіпоксичну дію

1

2

(21) u200606452

(22) 09.06.2006

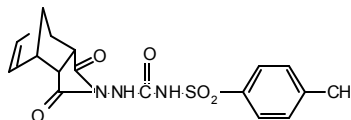
(24) 15.02.2007

(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.

(72) Зленко Олена Тимофіївна, Кас'ян Лілія Іванівна, Мамчур Віталій Йосипович, Тарабара Ігор Миколайович, Бондаренко Ярослав Сергійович, Опришко Валентина Іванівна

(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>ендо]дец-8-ен-4-іл)карбамід формули C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S,



який виявляє анальгетичну, протисудомну, транквілізуючу та антигіпоксичну дію.

Корисна модель відноситься до нової хімічної сполуки - N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5)-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>ендо]дец-8-ен-4-іл)карбаміду, яка володіє анальгетичною, протисудомною, транквілізуючою та антигіпоксичною дією, що передбачає можливість застосування її в медичній практиці як лікарського препарату.

Дослідження нових болезаспокійливих, транквілізуючих та протисудомних засобів, які забезпечують антистресорний ефект і підвищення стійкості живого організму до екстремального впливу, є актуальною задачею медицини та хімії [1].

Одним з найбільш важливих напрямків медицини є боротьба з болем, тяжким відчуттям, супроводжуваним багатьма патологічними процесами. Тим часом великий арсенал болезаспокійливих засобів не завжди може задовольнити запити конкретного пацієнта, у зв'язку з великою кількістю негативних властивостей, притаманних різним анальгетикам [2, 3].

Таке становище погіршується можливістю сполучення больового синдрому з іншими порушеннями нервової діяльності, при яких змінюється характер або сила дії анальгетиків, а також підсилюється прояв патологічних симптомів, наприклад, судомного ефекту й невротичних розладів [4, 5].

У зв'язку із цим, виникає потреба пошуку нових анальгетичних засобів з розширеною фармакодинамікою, що забезпечують надійний болезаспокій-

ливий ефект, поряд з усуненням супутніх неврологічних порушень: судом, розладів невротичного й психічного характеру.

Ефект заявляємої сполуки порівнювали з N-(о, п-динітрофеніл-сульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламіном (динітросульфамом, II) [6], та широко відомим класичним анальгетиком помірної болезаспокійливої дії - анальгіном (III) у загальноприйнятому дозуванні 100мг/кг. Схожість синтезованої нами сполуки з препаратом (II) впливає як із тотожності певних фрагментів структури, так і з особливостей їх біологічної активності. Недоліком сполуки (II) є недостатній рівень болезаспокійливої активності, що обмежує застосування при інтенсивному больовому синдромі.

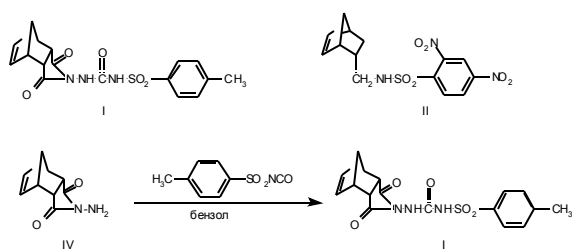
Задачею корисної моделі є розробка нової біологічно активної сполуки, яка поєднує виражену анальгетичну, антиконвульсантну, транквілізуючу та антигіпоксичну активність.

Поставлена задача вирішується синтезом не описаного в літературі N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>ендо]дец-8-ен-4-іл)карбаміду (I) [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S], робоча назва "Ендоуреїд".

(13) U

(11) 20676

(19) UA



Для синтезу сполуки (I) проводили ретельне перемішування суміші 5.00г (0.028моль) N-аміно-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>ендо]дец-8-ен-3,5-діону (IV) [7] і 5.53г (0.028моль, 4.28мл) п-толуолсульфонілізоціанату в 30мл абсолютного бензолу протягом 1год. Осад сполуки (I), який утворився, відфільтровували, промивали на фільтрі бензолом, висушували і кристалізували із бензолу або 2-пропанолу. Вихід 10.24г (97.2%), т.пл. 210-211°C (з бензолу), R<sub>f</sub> 0.20 (диетиловий естер, Silufol UV-254). Сполука синтезована вперше, раніше не описана. Склад та структура сполуки, що заявляється, доведені елементним аналізом, а також аналізом ІЧ-спектру та спектру ЯМР <sup>1</sup>H.

Знайдено, %: C 54.48; H 4.60; N 11.09; S 8.50. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

Обчислено, %: C 54.40; H 4.53; N 11.20; S 8.53.

ІЧ-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 3300 (ν<sub>NH</sub>), 3270 (ν<sub>NH</sub>), 3065 (ν<sub>C-H</sub>), 1800 (ν<sub>as</sub> C=O), 1735 (ν<sub>s</sub> C=O), 1550 (ν<sub>C=O</sub> амід), 1600 (ν<sub>C=C</sub>), 1350 (ν<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>), 1250 (ν<sub>CN</sub>), 1170 (ν<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>), 735 (δ<sub>C-H</sub>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 10.96с (1H, NH), 7.76д (2H, H<sub>аром.</sub>), 7.32д (2H, H<sub>аром.</sub>), 6.98с (1H, NH), 6.02м (2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 3.28м (4H, H<sup>1</sup>,

H<sup>2</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6</sup>), 2.45с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.64д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.56д (1H, H<sup>10a</sup>).

Вивчення біологічної активності проводилося в експериментах на дорослих білих лабораторних мишах обох статей масою 20-30г. У першій серії досліджувалася гостра токсичність нової сполуки за методом Litchfield, Wilcoxon (1949) в модифікації В.Б.Прозоровського (1962) [8]. Досліджувану речовину (I) вводили внутрішньочеревинно у вигляді тонкої суспензії, виготовленої з додаванням солюбілізатора ТВІН-40. Випробували чотири зростаючі дози препарату. Стан тварин контролювали протягом двох тижнів. Розрахунок величини ЛД<sub>50</sub> (середня смертельна доза) показав, що вона дорівнює 780±52мг/кг. Досліджену сполуку можна віднести до малотоксичних речовин IV класу небезпеки [9].

У другій серії експериментів вивчалася знеболююча активність досліджуваної речовини за допомогою методу термічного подразнення на гарячій пластинці ("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 одержували внутрішньочеревинно досліджувану сполуку у дозі, що дорівнювала 1/10 ЛД<sub>50</sub>, тобто 78мг/кг маси. 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 132.9%, що свідчить про антиноцицептивну дію. Ще через 30 хвилин протибольовий ефект збільшувався на 223.5% (Таблиця 1).

Таблиця 1

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

Серія	Кількість дослідів	Латентний період больової реакції			
		Показники	Вихідний фон	Час теля введення, хв.	
				30	60
Заявляема сполука (I)	6	M	5.7	13.3*	18.4*
		m±	0.6	1.8	4.2
		%змін		+132.9	+223.5
Динітросульфат (II)	5	M	11.4	17.6*	26.6*
		m±	1.6	2.3	1.6
		%змін		+54.4	+133.3
Анальгін (III)	6	M	8.9 0.9	20.8*	15.3*
		m±		1.8	0.7
		%змін		+128.2	+72.8

Примітки: \* відповідає вірогідній відмінності P<0.05, знак + позначає підвищення величини у порівнянні з вихідним фоном.

Аналіз безпечності дії заявляємої сполуки (I) та препарату (II) вказує на перевагу нової сполуки. Так, якщо через 30хв після введення динітросульфата (II) спостерігалася підвищення порогу болю на 54.4%, то заявляема сполука підвищувала його на 132.9%, тобто анальгезія проявлялася раніше. Через годину після ін'єкції препарат (II) призводив до збільшення латентного

періоду на 133.3%, а нова сполука на 223.5%, тобто діяла значно сильніше.

Співставлення анальгетичної дії вивчаємої сполуки з анальгіном (III) також свідчить про її безперечну перевагу. При близьких інтенсивностях швидкості початку безбольової дії (через 30 хвилин 132.9% та 128.2% відповідно), ефективність через годину від початку дослідження заяв-

ляємої речовини (223.5%) на 152.7% перевищила рівень анальгезії анальгину (III) (72.8%).

У третій серії експериментів досліджувався протисудомний ефект на моделі коразолових судом, що виникали при внутрішньоочеревинній ін'єкції коразолу в дозі 100мг/кг. За півгодини до тестування тварини отримували досліджувану речовину, яку вводили тим же шляхом у дозі  $1/10$  ЛД<sub>50</sub>. В контрольній серії робили ін'єкції ізотонічно-

го розчину натрію хлориду у тім же об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40. Попереднє введення досліджуваної сполуки різко підвищувало тривалість життя тварин, що свідчить про опірність до судомного впливу. Так, час життя контрольних мишей становив  $4.3 \pm 0.6$  хвилин, а піддослідних -  $6.8 \pm 0.7$  хвилин, тобто був на 58.1% більше (Таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>ендо]дец-8-ен-4-іл)карбаміду на судомну дію коразолу

Серія	Кількість дослідів	Тривалість життя, хв.	% зміни тривалості життя (у порівнянні з контролем)
Заявляема сполука (I)	5	$6.8 \pm 0.7$	+58.1
Контроль до сполуки (I)	3	$4.3 \pm 0.6$	
Динітросульфат (II)	5	$11.8 \pm 4.4$	+96.7
Контроль до сполуки (II)	5	$6.0 \pm 1.5$	
Анальгін (III)	6	$7.0 \pm 0.9$	+20.0
Контроль до сполуки (III)	6	$5.8 \pm 0.6$	

Примітки: \* відповідає вірогідній відмінності  $P < 0.05$ ; знак + позначає підвищення величини у порівнянні з контролем.

Як свідчать дані аналізу, ефект заявляємої сполуки суттєво перевищував ступінь протисудомної дії анальгину (III) (на 38.1%), але поступався на 38.6% дії динітросульфату (II).

В четвертій серії вивчалася транквілізуюча дія нової сполуки. Використовували метод вивчення впливу досліджуваної речовини на тривалість наркотичного гексеналового сну. Гексенал вводили

внутрішньоочеревинно у дозі 60мг/кг. За 30 хвилин до введення гексеналу піддослідні тварини одержували внутрішньоочеревинно ін'єкцію сполуки (I) у дозі  $1/10$  ЛД<sub>50</sub>. Контрольним мишам вводили ізотонічний розчин натрію хлориду у тому ж об'ємі. До обох розчинів додавався солубілізатор ТВІН-40.

Таблиця 3

Вплив N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>ендо]дец-8-ен-4-іл)карбаміду (I) на тривалість гексеналового сну

Серія	Кількість дослідів	Тривалість сну, хв.	% зміни тривалості сну (по відношенню до контролю)
Заявляема сполука (I)	5	$21.6 \pm 1.4$	+66.2
Контроль до сполуки (I)	3	$13.0 \pm 0.3$	
Динітросульфат (II)	8	$95.1 \pm 1.8$	+122.3*
Контроль до сполуки (II)	7	$42.8 \pm 5.2$	
Анальгін (III)	6	$36.0 \pm 2.1$	+44.0*
Контроль до сполуки (III)	6	$25.2 \pm 0.8$	

Умовні позначення аналогічні Таблиці 2.

Спостереження свідчать про значну гіпноседативну, транквілізуючу дію заявляємої речовини, що подовжує тривалість барбітурового сну на 66.2%. Треба зауважити, що вираженість цього ефекту вдвічі поступається динітросульфату (II), але на 22% перевищує дію класичного безпечного засобу – анальгину (III). Наявність досить чіткого депримуєчого ефекту сприяє позитивному впливу нової сполуки у випадку порушень нервової діяльності, а саме при невротичному стані.

У п'ятій серії вивчали вплив заявляємої сполуки на динаміку гіпоксичного стану. В експерименті застосовували модель нормобаричної артеріально-гіпоксичної гіпоксії у замкнутому просторі об'ємом 125мл. Досліджувану речовину у дозі  $1/10$  ЛД<sub>50</sub>, як і ізотонічний розчин натрію хлориду з додаванням ТВІН-40 вводили внутрішньоочеревинно за півгодини до тестування.

Таблиця 4

Вплив N-(п-толуолсульфоніл)-N'-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>ендо<sup>1</sup>]дец-8-ен-4-іл)карбаміду (I) на динаміку гіпоксичного стану

Серія	Кількість дослідів	Тривалість життя, хв.	% зміни тривалості життя (по відношенню до контролю)
Заявляема сполука (I)	6	14.2*±0.4	+77.5
Контроль до сполуки (I)	6	8.0±0.3	
Динітросульфат (II)	4	20.5*±4.5	+86.0
Контроль до сполуки (II)	4	11.0±1.5	
Анальгін (III)	6	16.0*±0.3	+35.2
Контроль до сполуки (III)	6	11.8±0.3	

Умовні позначення аналогічні Таблиці 2.

Співставлення антигіпоксичної дії заявляємої сполуки з препаратами порівняння свідчить, що за силою дії вона наближається до динітросульфату (II) (77.5% і 86.0%) і значно перевищує, більш ніж у два рази, дію анальгину (III).

Таким чином заявляема сполука володіє більш вираженою за динітросульфат (II) анальгезуючою дією і значними протисудомним, транквілізуючим та антигіпоксичним ефектами.

#### Література

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

[2] Кукушкин М.Л. Патологические механизмы болевых синдромов // Боль. – 2003. – №1 (1). С. 5-12.

[3] Чюрюканов В.В. Болеутоляющие средства: сравнительная оценка, механизмы действия, перспективы // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №5. – С.4-11.

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

[5] Мамчур В.И., Опришко В.И. Нейрофизиологический анализ действия клофелина в условиях высокой судорожной готовности мозга // Вестник проблем современной медицины. – Харьков, 1995. – С.17-20.

[6] Пат. 46836 Україна, МКІ С 07 С 13/42, С 311/16.

N-(о, п-динітрофенілсульфоніл)біцикло[2.2.1]гепт-2-єшп-ендо-5-метиламін / Касьян Л.І., Зленко О.Т., Мамчур В.И., Касьян А.О., Гапонова Р.Г., Демченко О.М., Троненко Л.Д., Волкова-Скачко Т.А., Тарабара І.М.. – №98105581; Заявл. 23.10.98; Опубл. 25.12.02.

[7] Augustin M., Reinemaim P. / Hydrazinolyse von Dicarbonsaureanhydriden // Z. Chem. – 1972. – Bd. 12, №3. – S. 101-102.

[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. – С. 74-97.