



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120262** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 29/00

C07D 513/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2016 07872****(22)** Дата подання заявки: **15.07.2016****(24)** Дата, з якої є чинними
права на винахід: **11.11.2019****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **25.01.2018, Бюл.№ 2****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.11.2019, Бюл.№ 21****(72)** Винахідник(и):

**Лега Дмитро Олександрович (UA),
Шебеко Сергій Константинович (UA),
Зупанець Ігор Альбертович (UA),
Черних Валентин Петрович (UA),
Шемчук Леонід Антонович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,**

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

Lega D. A. et al. The synthesis, anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial activities of ethyl 2-amino-4-alkyl-4, 6-dihydropyrano [3, 2c][2, 1] benzothiazin-3-carboxylate 5, 5-dioxides and triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2, 2-dioxido-1H-2, 1-benzothiazin-3-yl) alkyl]-1 // *Žurnal organičnoї ta farmacevtičnoї hіlmīi*. – 2016. – Т. 14. – №. 4 (56). – С. 3-11
US 3855216 A, 17.12.1974

Lega D. A. et al. Peculiarities of 2-amino-3-R-4-aryl-4 H-pyranes multicomponent synthesis derived from 1 H-2, 1-benzothiazin-4 (3 H)-one 2, 2-dioxide // *RSC Advances*. – 2016. – Т. 6. – №. 19. – С. 16087-16099

Lega D. O. et al. Antimicrobial, anti-inflammatory and analgesic activities of 2-amino-6-ethyl-4, 6-dihydropyrano [3, 2-c][2, 1] benzothiazine 5, 5-dioxides and triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2, 2-dioxido-1H-2, 1-benzothiazin-3-yl)-3-(het) arylmethyl]-1-ethyl-1H-2, 1-benzothiazin-4-olat 2, 2-dioxides // *Вісник фармації*. – 2016. – №. 3. – С. 61-69

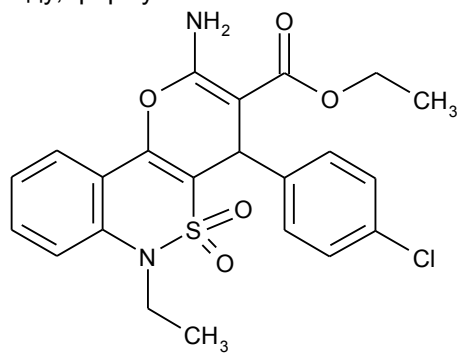
(54) ЗАСТОСУВАННЯ 2-АМІНО-3-ЕТОКСИКАРБОНІЛ-4-(4-ХЛОРОФЕНІЛ)-6-ЕТИЛ-4,6-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-с][2,1]БЕНЗОТІАЗИНУ 5,5-ДІОКСИДУ ЯК ЗАСОБУ З АНАЛГЕТИЧНОЮ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної та медичної галузі, а саме до засобів синтетичного походження з аналгетичною та протизапальною дією, і може бути використаний як лікарська субстанція при створенні фармацевтичних препаратів, призначених для лікування хворих з гострими та хронічними хворобами, що супроводжуються болем та запаленням, на основі 2-

UA 120262 C2

аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду, формули:



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної та медичної галузі, а саме до засобів синтетичного походження з аналгетичною та протизапальною дією, і може бути використаний як лікарська субстанція, при створенні фармацевтичних препаратів, призначених для лікування

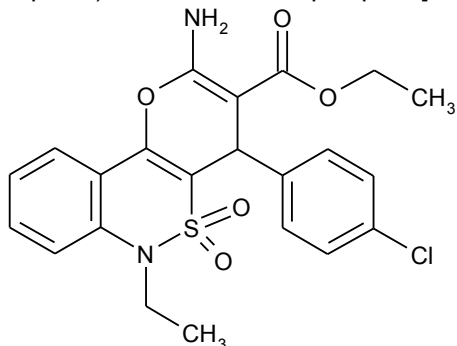
хворих з гострими та хронічними хворобами, що супроводжуються болем та запаленням.

Загальна назва "ревматичні захворювання" включає в себе більш ніж 100 різноманітних хвороб, найбільш розповсюдженими з яких є остеоартрит, ревматоїдний артрит, ревматизм, септичний артрит. За статистичними даними ВООЗ біля 50 % населення світу страждають болями, пов'язаними з порушенням діяльності опорно-рухового апарату [1]. Основною групою лікарських препаратів, що використовуються у терапії даних захворювань, є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). НПЗЗ відрізняє унікальне поєднання аналгетичної та протизапальної активності. На сьогодні група НПЗЗ представлена великою кількістю лікарських засобів, які відрізняються між собою особливостями дії та застосування, проте всі вони не позбавлені протипоказань, що обмежують їх використання, а також великої кількості побічних ефектів [2]. Останній факт є важливим, зважаючи на те, що хронічні ревматичні захворювання потребують постійного прийому даної групи препаратів. Зокрема, найбільш характерним побічним проявом для НПЗЗ є високий ризик розвитку небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту: у 30-40 % хворих, що отримують НПЗЗ відмічаються диспептичні розлади, у 10-20 % - ерозії та язви шлунку та дванадцятипалої кишки, у 2-5 % - кровотечі та перфорації [3,4]. Враховуючи вищенаведене, у світі продовжуються інтенсивні дослідження з пошуку нових високоефективних та безпечних НПЗЗ.

Прототипом винаходу є НПЗЗ групи оксикамів - піроксикам та мелоксикам, що містять у своєму складі конденсовану гетероциклічну систему 2Н-1,2-бензотіазину 1,1-діоксиду, що є структурно близькою до 1Н-2,1-бензотіазину 2,2-діоксиду, який входить до складу заявленої сполуки. Недоліками вказаних НПЗЗ є можливість виникнення побічних ефектів таких, як виразкові ураження травного тракту, запаморочення, сонливість, депресія, дратівливість, порушення функції нирок та печінки та інші [5].

Задачею винаходу є розширення арсеналу аналгетичних та протизапальних засобів за рахунок створення нових лікарських засобів на основі 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду формули:



як засобу з аналгетичною та протизапальною дією.

Аналгетична та протизапальна дія 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду не відома з джерел літератури.

Авторами вперше було виявлено аналгетичну та протизапальну дію 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду.

2-Аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксид одержували шляхом трикомпонентної одностадійної взаємодії 1-етил-1Н-2,1-бензотіазин-4(3Н)-ону 2,2-діоксиду з етиловим естером 2-ціанооцтової кислоти та 4-хлоробензальдегідом. Цільова сполука являє собою білу кристалічну речовину, розчинну у диметилсульфоксиді (ДМСО), диметилформаміді (ДФА), етанолі, ацетонітрилі, нерозчинну у воді, бензені, циклогексані та гексані. Будова та чистота одержаної сполуки підтверджена елементним аналізом, даними ІЧ-спектроскопії, ¹Н ЯМР-спектроскопії, ¹³С ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Синтез 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду

До розчину 1-етил-1Н-2,1-бензотіазин-4(3Н)-ону 2,2-діоксиду (0,225 г, 0,001 моль), етилового естеру 2-ціанооцтової кислоти (0,791 г, 0,007 моль) та 4-хлоробензальдегіду (0,140 г, 0,001

моль) у етанолі (10 мл) додавали 4-диметиламінопіридин (0,122 г, 0,001 моль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури та залишали на 12 годин. Осад, що утворився відфільтровували, промивали охолодженим до 5-10 °С етанолом, висушували на повітрі та перекристалізовували із етанолу.

5 Вихід - 63 %, температура плавлення 198-200 °С.

Спектр ІЧ (KBR), $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$: 3432, 3328, 3112, 3047, 2982, 2924, 1687, 1601, 1485, 1458, 1332, 1319, 1253, 1167, 1146, 1118, 780 см^{-1} .

Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (200 MHz, розчинник – ДМСО- d_6): 8.04 (d, $J=7.93$ Hz, 1H, Ar-H), 7.85 (s, 2H, NH_2), 7.71-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.16 (m, 5H, Ar-H), 4.83 (s, 1H, 4-Н піранового циклу), 4.07-3.80 (m, 4H, NCH_2CH_3 , OCH_2CH_3), 1.11 (t, $J=7.17$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 0.99 (t, $J=6.95$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.д. (100 MHz, розчинник - ДМСО- d_6): 167.5, 159.7, 146.5, 143.8, 138.0, 132.6, 131.7, 130.1, 128.5, 125.0, 124.0, 119.5, 117.5, 116.7, 77.5, 59.6, 42.6, 35.8, 14.6, 14.1.

Мас-спектр (EI) заявленої сполуки містить пік молекулярного йону з m/z : 460 $[\text{M}]^+$.

15 Знайдено, %: C 57,47; H 4,37; N 6,21; S 6,55. Вираховано, %: C - 57,33; H - 4,59; N-6,08; S-6,74. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$.

Приклад 2. Вивчення анагетичної активності 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду проводили на моделі запальної гіперальгезії на білих щурах масою 185-300 г, яких випадковим чином розділили на 3 однакові за кількістю групи (1 - контрольна, 2 - експериментальна, 3 - група порівняння) [6, 7]. Попередньо у всіх щурів проводили визначення вихідних показників порогу больової чутливості (ПБЧ) за допомогою анагезиметру Ugo Basile 37215, стимулюючи больову реакцію на правій задній лапі [6, 7].

Після цього досліджуваним тваринам відповідної групи вводили перорально у вигляді суспензій (0,5 мл/100 г), приготованих з використанням необхідної кількості фізіологічного розчину та стабілізатора ТВІН-80 препарат порівняння піроксикам ("Піроксикам Софарма", Болгарія) у дозі 2 мг/кг (група порівняння) та досліджувану сполуку у дозі 2,8 мг/кг, що є еквімолярним кількості піроксикаму, що вводився групі порівняння (експериментальна група). Тварини з контрольною патологією отримували відповідний об'єм фізіологічного розчину ТВІНУ-80. Піроксикам та досліджувану сполуку вводили за 1 годину до відтворення патології, яку модулювали у всіх групах тварин шляхом субплантарного введення у праву задню лапу 0,1 мл 1 % розчину λ -карагеніну ("Fluka", Швейцарія) [6, 7].

Кінцеві показники ПБЧ вимірювали через 2 години після введення флогогену з використанням анагезиметру Ugo Basile 37215.

35 Далі визначали анагетичну активність (АА) за здатністю досліджуваної речовини та піроксикаму знижувати ступінь гіперальгезії у тварин. Таким чином, АА розраховували за рівнем збільшення ПБЧ тварин, що отримували досліджувану речовину та піроксикам порівняно з тваринами контрольної групи та виражали у відсотках:

$$AA = \frac{\Delta \text{ПБЧ}_k - \Delta \text{ПБЧ}_d}{\Delta \text{ПБЧ}_k} \cdot 100\%,$$

40 де

АА - анагетична активність (%);

$\Delta \text{ПБЧ}_k$ - відсоткова різниця у рівнях больової чутливості у групі контрольних тварин до та після відтворення запальної гіперальгезії;

45 $\Delta \text{ПБЧ}_d$ - відсоткова різниця у рівнях больової чутливості у групі дослідних тварин до та після відтворення запальної гіперальгезії.

Статистична обробка результатів проводилась методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [8].

Результати досліджень наведені у Таблиці 1.

50

Таблиця 1

Вивчення аналгетичної активності 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с] [2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду

Об'єкт дослідження	Середній відсоток зниження ПБЧ, %	АА, %
Контроль	64,1±4,0	-
Досліджувана сполука	30,9±2,1*	51,9±3,3
Піроксикам	29,4±3,4*	54,2±5,3

*Примітка: Статистично значущі відмінності відносно контролю ($p < 0,05$) за t-критерієм Стьюдента;

Результати дослідження свідчать, що на моделі запальної гіперальгезії, індукованої введенням карагеніну досліджувана сполука 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксид чинить аналгетичний ефект на рівні класичного НПЗП піроксикаму та є перспективною для створення препарату для лікування хворих з гострими та хронічними хворобами, що супроводжуються болем.

Приклад 3. Вивчення протизапальної активності 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду проводили на моделі асептичного карагенін-індукованого набряку, який відтворювали шляхом субплантарного введення у праву задню лапу 0,1 мл 1 % розчину Х-карагеніну ("Fluka", Швейцарія) [6, 7]. Білих щурів масою 185-300 г випадковим чином розділили на 3 однакові за кількістю групи (1 - контрольна, 2 - експериментальна, 3 - група порівняння).

Препарат порівняння піроксикам ("Піроксикам Софарма", Болгарія) вводили перорально у вигляді суспензій (0,5 мл/100 г), приготованих з використанням необхідної кількості фізіологічного розчину та стабілізатора ТВІН-80 у дозі 2 мг/кг. Досліджувану сполуку також вводили перорально у вигляді суспензій (0,5 мл/100 г), приготованих з використанням необхідної кількості фізіологічного розчину та стабілізатора ТВІН-80 у дозі 2,8 мг/кг, що є еквімолярним кількості піроксикаму, що вводився групі порівняння. Тварини з контрольною патологією отримували відповідний об'єм фізіологічного розчину ТВІНУ-80. Піроксикам та досліджувану сполуку вводили за 1 годину до відтворення патології [6, 7].

Вихідний та кінцевий об'єми правої задньої лапи вимірювали з використанням цифрового плетизмометра (ПТС Life Science, США) та відображували у см³. Кінцевий об'єми правої задньої лапи вимірювали через 3 години після введення флогогену [6, 7].

Протизапальну активність (ПЗА) виражали у відсотках за ступенем зменшення набряку у тварин, які отримували досліджувану речовину та піроксикам, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та розраховували за формулою:

$$ПЗА = \frac{\Delta V_{\kappa} - \Delta V_{\partial}}{\Delta V_{\kappa}} \cdot 100\%,$$

де

ПЗА - протизапальна активність (%);

ΔV_{κ} - середній відсоток набряку в групі контрольної патології (%);

ΔV_{∂} - середній відсоток набряку в дослідній групі (%).

Статистична обробка результатів проводилась методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [8]. Результати досліджень наведені у Таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення протизапальної активності 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду

Об'єкт дослідження	Середній відсоток набряку, %	ПЗА, %
Контроль	75,2±7,8	-
Досліджувана сполука	38,0±5,6*	49,5±7,5
Піроксикам	40,1±2,6*	46,7±3,5

*Примітка: Статистично значущі відмінності відносно контролю ($p < 0,05$) за t-критерієм Стьюдента

Результати дослідження свідчать, що на моделі асептичного карагенін-індукованого набряку 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксид чинить протизапальний ефект на рівні класичного НПЗЗ піроксикаму. Це дозволяє вважати, що застосування як лікарської субстанції 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду є перспективним для створення препарату для лікування хворих з гострими та хронічними хворобами, що супроводжуються запаленням.

Предметом винаходу є застосування 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду як засобу з вираженою анагетичною та протизапальною активністю.

Заявлена сполука представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на її основі нових ефективних засобів для лікування хворих з гострими та хронічними хворобами, що супроводжуються болем та запаленням.

Джерела інформації:

1. Kean W. F. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective / W. F. Kean, W. W. Buchanan. // *InflammoPharmacology*. - 2005. - №13. - Р. 343-370.

2. Клінічна фармація: підручник / І. А. Зупанець, В. П. Черних, І. Г. Купновицька [та ін.]; за ред. В. П. Черниха, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. - Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2013. - 912 с.

3. Brune K. The early history of non-opioid analgesics / K. Brune. // *Acute Pain*. - 1997. - №1. - С. 33-40.

4. Green G. A. Understanding NSAIDs: From aspirin to COX-2 / G. A. Green. // *Clinical Cornerstone*. - 2001. - №3. - С. 50-59.

5. Компендиум 2011 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - 2320 с.

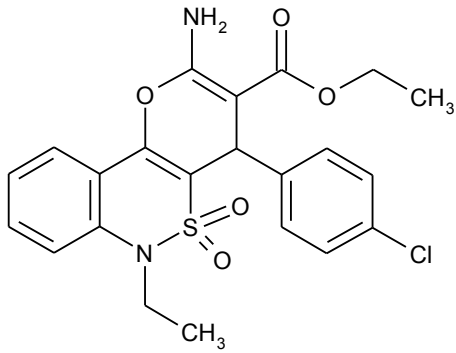
6. Доклинические исследования лекарственных средств: метод, рек. / под ред. А.В. Стефанова. - К: Авиценна, 2002. - 528 с.

7. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: Морион, 2000. - 320 с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Застосування 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(4-хлорофеніл)-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазину 5,5-діоксиду формули:



як засобу з аналгетичною та протизапальною дією.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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