



УКРАЇНА

(19) UA
(51) МПК

(11) 112041

(13) C2

C07D 279/02 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

C07D 275/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

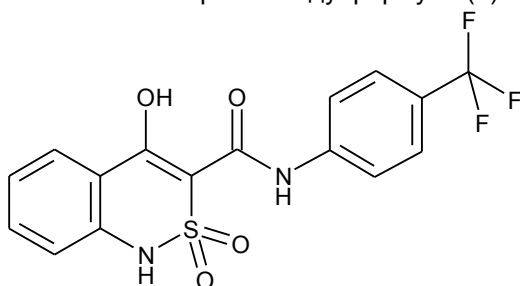
(21)	Номер заявки:	а 2015 09036	(74)	Представник:	Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285
(22)	Дата подання заявки:	21.09.2015			
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.07.2016	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2009. - с. 176-178 UA 78743 C2; 25.04.2007, 17 арк. UA 77737 C2; 15.01.2007, 3 арк. UA 200511748 C2; 15.12.2006, 5 арк. UA 28137 U; 26.11.2007, 14 арк. UA 107913 C2; 25.02.2015, 19 арк. UA 47424 C2; 15.07.2002, 9 арк. Koczian, Kristof; Voelgyi, Gergely; Koekoesi, Jozsef; Noszal, Bela Helvetica Chimica Acta, 2007, vol. 90, # 9 p. 1681 - 1690 Lombardino, J.G. et al. Journal of Medicinal Chemistry, 1973, vol. 16, p. 493 - 496 Lombardino, J.G. et al. Journal of Medicinal Chemistry, 1971, vol. 14, p. 1171 - 1175 UA 92282 C2; 11.10.2010, 8 арк.
(41)	Публікація відомостей про заявку:	10.02.2016, Бюл.№ 3			
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	11.07.2016, Бюл.№ 13			
(72)	Винахідник(и):	Українець Ігор Васильович (UA), Петрушова Лідія Олександрівна (UA), Горохова Ольга Вікторівна (UA), Сидоренко Людмила Василівна (UA)			
(73)	Власник(и):	Українець Ігор Васильович, вул. Кричевського, 40, кв. 11, м. Харків, 61027 (UA)			

(54) N-(4-ТРИФЛЮОРОМЕТИЛФЕНІЛ)-4-ГІДРОКСИ-2,2-ДІОКСО-1Н-2λ⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСАМІД, ЯКИЙ ВИЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема амідованих похідних бензотіазинкарбонових кислот, а саме N-(4-трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду, який виявляє анальгетичну активність.

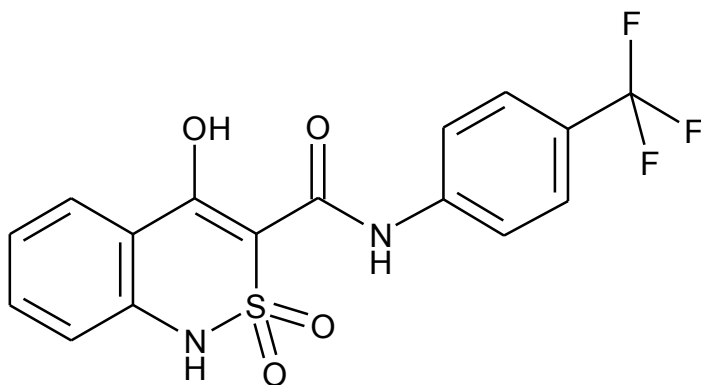
Винахід стосується одержання N-(4-трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду формули (1):



, (1)

UA 112041 C2

який виявляє анальгетичну активність.



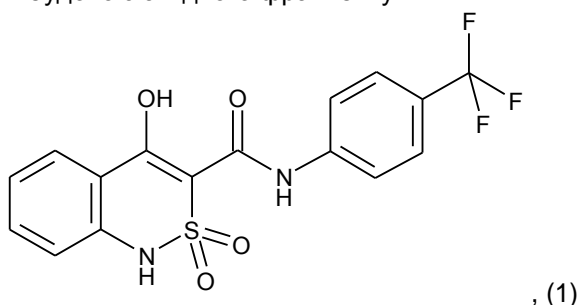
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема, амідованих похідних бензотіазинкарбонових кислот, а саме N-(4-трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду, який виявляє анальгетичну активність.

Нестероїдні протизапальні засоби оксикамового ряду і зокрема лорноксикам на сьогоднішній день є широко вживаними засобами боротьби з болями та больовими синдромами різного походження (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2009. - С. 176-178). Разом з позитивними сторонами лікарські препарати цього класу, на жаль, не позбавлені і недоліків, які стали причиною численних протипоказань та обмежень до їх практичного використання. Основний з них - досить висока токсичність (Lornoxicam-Material Safety Datasheet-ChemBlink, та Nippon Yakurigaku Zasshi /Japanese Journal of Pharmacology. - 1989. - Vol. 94. - P. 61).

З цієї причини пошук нових ненаркотичних анальгетиків, які б відповідали сучасним вимогам щодо ефективності та безпеки, є актуальною задачею медичної хімії.

В основу винаходу поставлено задачу одержати нову індивідуальну хімічну сполуку з більш високою анальгетичною дією та низькою токсичністю.

Задача винаходу вирішується шляхом одержання N-(4-трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду формули (1), який відрізняється від препаратів оксикамового ряду зворотним розташуванням атомів нітрогену та сірки у тіазиновому ядрі, а також будовою амідного фрагменту:



який виявляє анальгетичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 1 індивідуальну хімічну сполуку.

Заявлену сполуку синтезують взаємодією метилового естеру 4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти з 4-трифлюорометиланіліном, які забезпечують одержання заявленої структури 1, при температурі 150 °C у середовищі сухого ксилолу та з подальшим відокремленням утвореного осаду.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами.

Приклад 1. Одержання N-(4-трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду (1)

Суміш 2,55 г (0,01 моль) метилового естеру 4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, 1,61 г (0,01 моль) 4-трифлюорометиланіліну та 10 мл ксилолу витримують на металічній бані при 150 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують, додають 10 мл етанолу і залишають на декілька годин при кімнатній температурі. Утворені кристали амідів 1 відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,53 г (92 %). Т. пл. 245-247 °C (CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 15,16 (1H, уш. с, OH); 12,28 (1H, уш. с, SO₂NH); 9,79 (1H, с, CONH); 8,00 (1H, д, J=7,9, H-5); 7,84 (2H, д, J=8,0, H-2',6'); 7,67 (2H, д, J=8,0, H-3',5'); 7,62 (1H, т, J=7,7, H-7); 7,27 (1H, т, J=7,6, H-6); 7,21 (1H, д, J=8,1, H-8). Знайдено, %: C - 50,09; H - 2,97; N-7,38; S-8,25. C₁₆H₁₁F₃N₂O₄S. Вирахувано, %: C - 50,00; H - 2,88; N - 7,29; S - 8,34.

Спектр ЯМР ¹H заявленої сполуки зареєстровано на приладі Varian Mercury-400 (робоча частота 400 МГц) у розчині DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMS. Елементний аналіз виконано на мікроаналізаторі EuroVector EA-3000. Температура плавлення визначена у капілярі на цифровому аналізаторі точки плавлення SMP10 Stuart.

Приклад 2. Анальгетична активність заявленої сполуки та сполуки за прототипом (лорноксикаму) на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів (Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С. 40, 318).

Тестування проведено за допомогою апарату ЭСЛ-2, який генерував електричні імпульси з частотою 100 Гц, тривалістю 5 мсек. і затримкою 5 мсек. Без породних білих щурів-самців (по 7 тварин на кожну досліджувану сполуку) поміщають в тісні клітки з підлогою у вигляді мідної пластинки, яка й слугувала електродом. Другий електрод вводять у пряму кишку і фіксують до

хвоста. За поріг больової чутливості (ПБЧ) приймали таку напругу електричного струму (mV), що викликала ноціцептивну реакцію у щурів, яку реєстрували по вокалізації, іммерсії хвоста та (або) відсмикуванню лап від струмопровідної поверхні дна камери. Заявлену сполуку 1 вводили перорально в дозі 20 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сполуку за прототипом лорноксикам вводили також перорально і в тій же дозі. Порівнювали вихідні значення ГТБЧ та його зміни через 1, 2, 4 та 6 годин після одноразового введення досліджуваних речовин.

Одержані дані біологічних випробовувань представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Анальгетична активність заявленої сполуки і сполуки за прототипом на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів

Сполука	Динаміка ПБЧ, % від вихідного рівня			
	Через 1 г	Через 2 г	Через 4 г	Через 6 г
1	32,9±7,32	25,9±6,39	14,1±4,73	8,61±2,67
Лорноксикам	33,4±8,98	53,3±9,59	34,3±9,86	24,8±8,50

З наведених у таблиці 1 даних випливає, що на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів заявлена сполука через 1 годину після початку експерименту виявляє анальгетичну активність на рівні сполуки за прототипом, однак вже за 2 години її знеболюючий ефект значно посилюється, перевищує прототип у 2-3 рази і триває понад 6 годин.

Приклад 3. Анальгетична активність заявленої сполуки та сполуки за прототипом (лорноксикаму) на моделі "гаряча пластинка" (Hot plate) (Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / H. G. Vogel (Ed.), 3rd ed. - Berlin: Springer. - 2008. - P. 1011). Даний тест є базисним для дослідження ноціцептивної реакції у щурів і використовується для визначення анальгетичної активності сполук, які впливають на соматичний, гострий біль. Метод відтворюється за допомогою лабораторного альгезиметра Hot plate. На терморегуляторі виставляється температура на рівні +55 °С, після чого щура розміщують на поверхні пластинки і визначають час від моменту посадки щура до облизування або відривання кінцівки від поверхні пластинки - латентний період (1 фаза), а потім латентний період до намагання щура вистрибнути або відірвати всі чотири кінцівки від гарячої пластини (2 фаза). Шляхом сумачії цих показників визначають загальну тривалість латентних періодів, а їх подовження свідчить про знеболюючу активність досліджуваних сполук, яку виражають у відсотках. Для одержання статистично достовірних результатів ($p \leq 0.05$) у тестуванні заявленої сполуки 1, препарату за прототипом та у контролі було задіяно по 7 піддослідних тварин. Заявлену сполуку 1 і лорноксикам вводили перорально у вигляді стабілізованої твіном-80 тонкої водної суспензії у дозі 20 мг/кг. Тварини контрольної групи одержували еквівалентну кількість води і твіну-80. Одержані експериментальні дані наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність заявленої сполуки і лорноксикаму на моделі "гаряча пластинка" (Hot plate) у щурів

Сполука	Латентний період			
	1 фаза, с	2 фаза, с	Загальна тривалість, с	%
1	19,97±1,23	11,43±1,55	31,4±1,06	+103,61
Лорноксикам	17,37±1,90	10,86±2,07	28,1±0,77	+83,0
Контроль	8,42±0,65	7,01±1,03	15,4±1,08	

Наведені дані свідчать про те, що на моделі "гаряча пластинка" заявлена сполука 1 значно перевищує прототип за рівнем анальгетичної активності.

Приклад 4. Анальгетична активність заявленої сполуки та сполуки за прототипом (лорноксикаму) на моделі термічного подразнення кінчика хвоста білих щурів (tail-flick) (Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / H.G. Vogel (Ed), 3rd ed. - Berlin: Springer. -2008. -P. 1011.). При випробовуваннях кінчик хвоста піддослідної тварини поміщують у нагріту до 54 °С водяну баню. Визначають вихідну тривалість латентного періоду іммерсії (відсмикування)

хвоста, виражену в секундах. Анальгетичний ефект (у %) оцінювали за зміною тривалості латентного періоду через 1 годину після введення заявленої речовини та препарату порівняння. Для одержання статистично достовірних результатів (прийнятий рівень значимості довірчого інтервалу становить $p \leq 0.05$) у тестуванні заявленої сполуки 1, препарату порівняння та в контролі було задіяно по 7 піддослідних тварин. Заявлену сполуку 1 і лорноксикам вводили перорально у вигляді стабілізованої твіном-80 тонкої водної суспензії у дозі 20 мг/кг. Тварини контрольної групи одержували еквівалентну кількість води і твіну-80. Одержані експериментальні дані наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Гостра токсичність (миші, перорально) та анальгетична активність заявленої сполуки і лорноксикаму на моделі термічного подразнення кінчика хвоста щурів (tail-flick)

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Латентний період через 1 годину після введення сполук, с	Збільшення тривалості латентного періоду порівняно з контролем, %
1	>2000	9,00±0,51	+56,8
Лорноксикам	300*	7,85±0,44	+36,7
Контроль	-	5,74±0,42	-

*Примітка: За даними літератури {Lornoxicam-Material Safety Datasheet-ChemBlink}.

Приклад 5

Гостру токсичність N-(4-трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду 1 визначали на інтактних білих мишах вагою 18-22 г по 6 тварин в серії з кожною дозою. Досліджувані речовини вводили у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, перорально (при високих дозах за 2-3 прийоми з інтервалом 10 хвилин). Кількість тварин, що вижили, реєстрували кожні 24 години протягом 14 діб. Середньосмертельну дозу (LD₅₀) розраховували за методом Кербера (Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С. 318). Наведені в табл. 3 дані свідчать про те, що заявлена сполука за класифікацією К.К. Сидорова (Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // В кн. Токсикология новых промышленных химических веществ. - М: Медицина, 1973. - Вып. 13. - С. 50) є щонайменше малотоксичною. Відомий лікарський препарат-анальгетик лорноксикам значно поступається їй за цим показником, оскільки його середньосмертельна доза для мишей перорально складає всього лише 300 мг/кг (табл. 3).

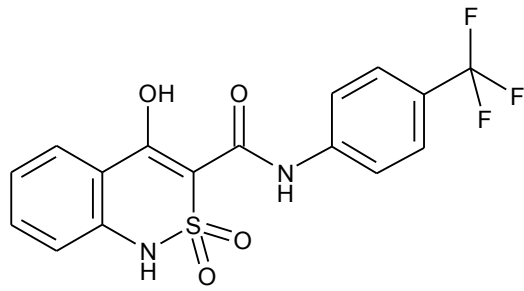
Наведені у таблиці 3 дані свідчать про те, що на моделі "tail-flick" заявлена сполука зменшує кількість відсмикувань на 56,8 % порівняно з контролем і за анальгетичною активністю суттєво перевищує лорноксикам, причому при значно нижчій токсичності. Таким чином, заявлено N-(4-трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксамід, який завдяки високій анальгетичній активності та низькій токсичності може знайти широке практичне застосування у медицині як новий знеболюючий засіб.

Заявлену сполуку можна синтезувати з доступних реагентів та за простою технологією, яка легко здійснима в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств або лабораторій з використанням стандартного обладнання.

N-(4-Трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксамід може бути використаний як анальгетичний засіб безпосередньо у вигляді порошку, а також як лікарська субстанція для виготовлення самих різноманітних лікарських форм.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

N-(4-Трифлюорометилфеніл)-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксамід формули (1):



, (1)

який виявляє анальгетичну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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