



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107913

(13) C2

(51) МПК

C07D 279/02 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 11530

(22) Дата подання заявки: 23.10.2014

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.02.2015(41) Публікація відомостей
про заявку: 12.01.2015, Бюл.№ 1(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.02.2015, Бюл.№ 4

(72) Винахідник(и):

Українець Ігор Васильович (UA),
Петрушова Лідія Олександрівна (UA),
Дзюбенко Сергій Петрович (UA)

(73) Власник(и):

Українець Ігор Васильович,
вул. Кричевського, 40, кв. 11, м. Харків,
61027 (UA)

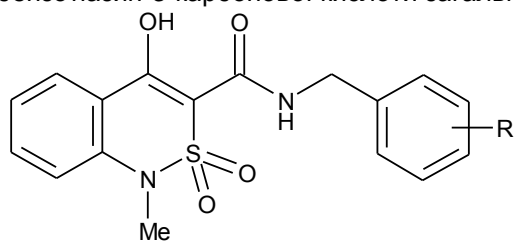
(74) Представник:

Лерантович Еліна Томашівна, реєстр.
№285(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:Машковский М.Д. Лекарственные средства.
- М.: РИА «Новая волна»: Издатель
Умеренков, 2007. - С. 176-178
Lombardino, J.G. et al. Journal of Medicinal
Chemistry, 1971, vol. 14, p. 1171 – 1175
Lombardino, J.G. et al. Journal of Heterocyclic
Chemistry, 1972, vol. 9, p. 315 – 317
SU 1165232 A; 30.06.1985
RU 2 109 738 C1; 27.04.1998
US 3808205 A; 30.04.1974
US 2002/0025960 A1; 28.02.2002(54) БЕНЗИЛАМІДИ 4-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДІОКСО-1Н-2λ⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ
КИСЛОТИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

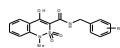
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема амідованих похідних бензотіазинкарбонових кислот, а саме бензиламідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, які виявляють анальгетичну активність.

Винахід стосується одержання бензиламідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти загальної формули (1):



, (1)
де R = H (1a) або 4-Cl (1б), або 4-Me (1в),
які виявляють анальгетичну активність.

UA 107913 C2



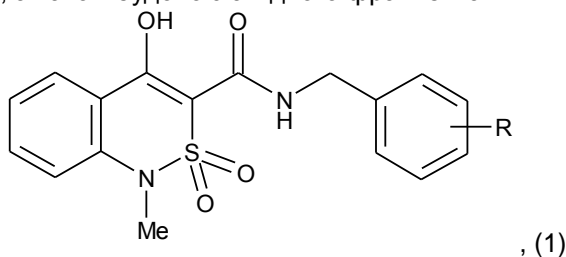
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема амідованих похідних бензотіазинкарбонових кислот, а саме бензиламідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, які виявляють анальгетичну активність.

Серед відомих засобів боротьби з болями та больовими синдромами різного походження важливу роль відіграють нестероїдні протизапальні засоби оксикамового ряду: N-гетарил-4-гідрокси-2-метил-1,1-діоксо-2Н-1λ⁶,2-бензотіазин-3-карбоксаміди - піроксикам та мелоксикам (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2009. - С. 176-178). На жаль, при всіх своїх позитивних сторонах ці лікарські препарати не позбавлені різного роду недоліків, що стали причиною численних протипоказань та обмежень до їх практичного використання. Основні з них - досить висока токсичність (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00. - Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001; The Merck Index on CD-ROM. - Version 12:3, Merck & Co Inc, Whitehouse station, NJ, USA, 2000. - Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC) та необхідність для досягнення анальгетичного ефекту приймати значні дози препарату (Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либман С.С. / Лекарственная терапия воспалительного процесса (экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов). - М.: Медицина, 1988. - С. 62-63).

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

В основу винаходу поставлено задачу одержати нові індивідуальні хімічні сполуки з більш високою анальгетичною дією та низькою токсичністю.

Задача винаходу вирішується шляхом одержання бензиламідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти загальної формули (1), які відрізняються від препаратів оксикамового ряду зворотнім розташуванням атомів нітрогену та сірки у тіазиновому ядрі, а також будовою амідного фрагмента:



де R = H (1a) або 4-Cl (16), або 4-Me (1в),
які виявляють анальгетичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 3 індивідуальні хімічні сполуки, представлені у таблиці 1.

Заявлені сполуки синтезують взаємодією метилового естеру 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти з відповідними бензиламінами, які забезпечують одержання заявлених структур 1a-1в, при температурі 150 °C у середовищі ксилолу та з подальшим відокремленням утвореного осаду.

Таблица 1

| Варіант | R | Заявлена сполука |
|---------|------|--|
| 1a | H | Бензиламід 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ ⁶ ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти |
| 16 | 4-Cl | 4-Хлорбензиламід 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ ⁶ ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти |
| 1в | 4-Me | 4-Метилбензиламід 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ ⁶ ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти |

Винахід ілюструються наведеними нижче прикладами.

Приклад 1. Одержання бензиламідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти (1a)

Суміш 2,69 г (0,01 моль) метилового естеру 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, 1,07 г (0,01 моль) бензиламіну та 5 мл ксилолу витримують на металічній бані при 150 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують, додають 5 мл етанолу і залишають на декілька годин при кімнатній температурі. Утворені кристали амідів 1a

відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід - 3,16 г (92 %). Т. пл. - 143-145 °С (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J, Гц): 16,39 (1H, с, 4-OH); 8,59 (1H, уш. с, NH); 8,04 (1H, д, J=7,7, H-5); 7,79 (1H, т, J=7,8, H-7); 7,52 (1H, д, J=8,3, H-8); 7,41 (1H, т, J=7,7, H-6); 7,35-7,28 (5H, м, Ph); 4,60 (2H, с, NCH_2); 3,45 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 169,8 (4-C-OH), 166,4 (C=O), 140,8, 138,8, 135,4, 129,2, 128,1, 127,9, 127,1, 124,5, 119,1, 118,9, 103,5 (C-3), 43,5 (NCH_2), 32,2 (NCH_3). Знайдено, %: C - 59,35; H - 4,76; N - 8,04; S - 9,23. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: C - 59,29; H - 4,68; N - 8,13; S - 9,31.

Приклад 2. Одержання 4-хлорбензиламиду 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти (1б)

Суміш 2,69 г (0,01 моль) метилового естеру 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, 1,41 г (0,01 моль) 4-хлорбензиламіну та 5 мл ксилолу витримують на металічній бані при 150 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують, додають 5 мл етанолу і залишають на декілька годин при кімнатній температурі. Утворені кристали амідів 1б відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід - 3,59 г (95 %). Т. пл. - 138-140 °С (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J, Гц): 16,32 (1H, с, 4-OH); 8,63 (1H, уш. с, NH); 8,01 (1H, д, J=1,1, H-5); 7,77 (1H, т, J=7,8, H-7); 7,49 (1H, д, J=8,4, H-8); 7,43-7,39 (3H, м, H-6 + H-3',5'); 7,36 (2H, д, J=8,2, H-2',6'); 4,55 (2H, с, NCH_2); 3,42 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 169,8 (4-C-OH), 166,5 (C=O), 140,8, 138,0, 135,5, 132,4, 130,0, 129,1, 127,1, 124,5, 119,0, 118,9, 103,5 (C-3), 42,9 (NCH_2), 32,2 (NCH_3). Знайдено, %: C - 53,98; H - 4,06; N - 7,47; S - 8,37. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: C - 53,90; H - 3,99; N - 7,39; S - 8,46.

Приклад 3. Одержання 4-метилбензиламиду 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти (1в)

Суміш 2,69 г (0,01 моль) метилового естеру 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, 1,21 г (0,01 моль) 4-метилбензиламіну та 5 мл ксилолу витримують на металічній бані при 150 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують, додають 5 мл етанолу і залишають на декілька годин при кімнатній температурі. Утворені кристали амідів 1в відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід - 3,11 г (87 %). Т. пл. - 131-133 °С (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J, Гц): 16,42 (1H, с, 4-OH); 8,51 (1H, уш. с, NH); 8,02 (1H, д, J=7,8, H-5); 7,78 (1H, т, J=7,6, H-7); 7,50 (1H, д, J=8,3, H-8); 7,40 (1H, т, J=7,5, H-6); 7,26 (2H, д, J=7,0, H-2',6'); 7,17 (2H, д, J=7,0, H-3',5'); 4,53 (2H, с, NCH_2); 3,43 (3H, с, NCH_3); 2,29 (3H, с, C-4'- CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 169,8 (4-C-OH), 166,4 (C=O), 140,8, 137,0, 135,7, 135,4, 129,7, 128,2, 127,1, 124,5, 119,1, 118,9, 103,4 (C-3), 43,3 (NCH_2), 32,2 (NCH_3), 21,4 (C-4'- CH_3). Найдено, %: C - 60,24; H - 4,95; N - 7,73; S - 8,87. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C - 60,32; H - 5,06; N - 7,82; S - 8,95.

Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C заявлених сполук зареєстровані на приладі Varian Mercury-400 (робоча частота 400 та 100 МГц відповідно) у розчині $\text{DMSO}-d_6$, внутрішній стандарт ТМС. Елементний аналіз виконано на мікроаналізаторі Euro Vector EA-3000. Температури плавлення визначені у капілярі на цифровому аналізаторі точки плавлення SMP10 Stuart.

Приклад 4

Гостру токсичність бензиламідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти 1а-в 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. Середньосмертельні дози (LD_{50}) розраховували за методом Кербера (Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С. 318). Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що всі заявлені речовини 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 малотоксичними. Відомі лікарські препарати-анальгетики піроксикам, метоксикам і ортофен значно поступаються їм за цим показником, оскільки їх середньосмертельні дози для мишей перорально складають всього лише 170-470 мг/кг (табл. 2).

Приклад 5

Анальгетичну активність заявлених бензиламідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти 1а-в, піроксикаму, метоксикаму і ортофену вивчали 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. - Р. 1011.). При цьому кінчик хвоста піддослідної тварини поміщують у нагріту до 54 °С водяну баню. Визначають вихідну тривалість латентного періоду імєрсії (відсмикування) хвоста, виражену в секундах.

- Анальгетичний ефект (у %) оцінювали за зміною тривалості латентного періоду через 1 г після введення заявлених речовин та препаратів порівняння. Для одержання статистично достовірних результатів (прийнятий рівень значимості довірчого інтервалу становить $p \leq 0.05$) у тестуванні кожного із заявлених бензиламідів 1а-в, препаратів порівняння та в контролі було задіяно по 7 піддослідних тварин. Всі заявлені речовини і препарати порівняння (піроксикам і мелоксикам) вводили перорально у вигляді стабілізованих твіном-80 тонких водних суспензій чи розчинів (ортофен) у дозі 20 мг/кг. Тварини контрольної групи одержували еквівалентну кількість води і твіну-80. Одержані експериментальні дані наведені у таблиці 2.

Таблица 2

| Сполука | LD ₅₀ , мг/кг | Латентний період через 1 годину після введення сполук, сек | Збільшення тривалості латентного періоду порівняно з контролем, % |
|------------|--------------------------|--|---|
| 1а | >2000 | 7,78±0,19 | + 99,6 |
| 1б | >2000 | 7,48±0,23 | + 91,8 |
| 1в | >2000 | 7,43±0,20 | + 90,4 |
| Піроксикам | 250* | 4,87±0,17 | + 24,9 |
| Мелоксикам | 470** | 5,78±0,15 | + 48,2 |
| Ортофен | 170* | 5,38±0,19 | + 38,9 |
| Контроль | - | 3,90±0,18 | - |

*Примітка: За даними літератури (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00. - Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001).

**Примітка: За даними літератури (The Merck Index on CD-ROM. - Version 12:3, Merck & Co Inc, Whitehouse station, NJ, USA, 2000. - Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC).

Наведені у таблиці 2 дані свідчать про те, що на моделі "tail-flick" заявлені сполуки зменшують кількість корчів на 90,4-99,6 % порівняно з контролем і за анальгетичною активністю суттєво перевищують широко відомі лікарські препарати-анальгетики піроксикам, мелоксикам та ортофен, причому при значно нижчій токсичності.

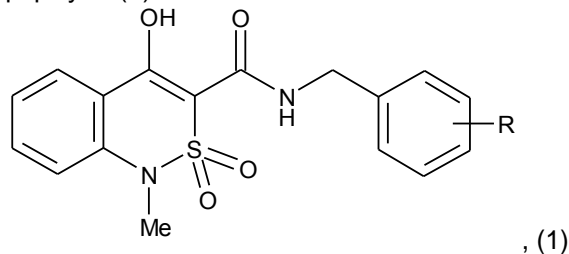
Таким чином, заявлено бензиламиди 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, які завдяки високій анальгетичній активності та низькій токсичності можуть знайти широке практичне застосування у медицині як нових знеболюючих засобів.

Заявлені сполуки можна синтезувати з доступних реагентів та за простими технологіями, які легко здійснити в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств або лабораторій з використанням стандартного обладнання.

Бензиламиди 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти можуть бути використані як анальгетичні засоби безпосередньо у вигляді порошків, а також як лікарські субстанції для виготовлення самих різноманітних лікарських форм.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Бензиламиди 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти загальної формули (1):



де R = H (1а) або 4-Cl (1б), або 4-Me (1в), які виявляють анальгетичну активність.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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