



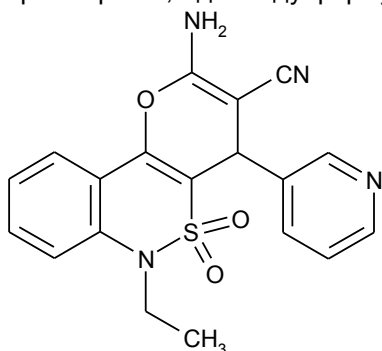
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112824** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)**C07D 493/04** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)**C07D 419/04** (2006.01)

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2016 07850****(22)** Дата подання заявки: **15.07.2016****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **26.12.2016****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **26.12.2016, Бюл.№ 24****(72)** Винахідник(и):**Лега Дмитро Олександрович (UA),  
Шебеко Сергій Костянтинович (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)****(54)** **ЗАСТОСУВАННЯ 2-АМІНО-6-ЕТИЛ-4-(ПІРИДИН-3-ІЛ)-4,6-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-  
с][2,1]БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНІТРИЛ 5,5-ДІОКСИДУ ЯК АНАЛЬГЕТИЧНОГО ЗАСОБУ****(57)** Реферат:

Застосування 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду формули:



як засобу анальгетичної дії.

UA 112824 U



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної та медичної галузі, а саме до засобів синтетичного походження з анальгетичною дією і може бути використаний в якості лікарської субстанції при створенні фармацевтичних препаратів призначених для лікування хворих з гострим та хронічним перебігом хвороби, що супроводжується болем.

Більовий синдром займає чільне місце серед медичних проблем, з якими найчастіше зустрічається людина. Біль - найбільш обтяжливий прояв багатьох захворювань та патологічних станів, що визначає страждання пацієнтів та порушення їх соціальної адаптації, тому її швидке та максимально повне купіювання є одним з найважливіших завдань сучасної фармакотерапії. Крім того, біль залишається також найчастішою причиною звернення хворих за невідкладною медичною допомогою. Скарги на болі різної локалізації є причиною 52 % усіх звернень за невідкладною допомогою [1]. На даний час нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є провідним та надійним, але недосконалим інструментом протибільової терапії. Не зважаючи на тривалу еволюцію, НПЗЗ не позбавилися свого найголовнішого недоліку - негативного впливу на шлунково-кишковий тракт.

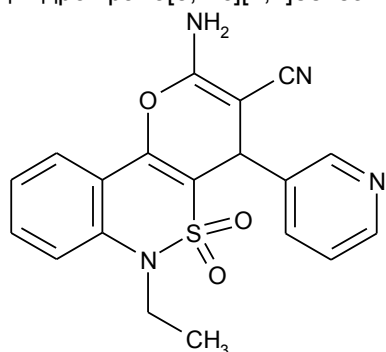
Таким чином, зважаючи на епідеміологію больового синдрому та недосконалість існуючих лікарських засобів для його лікування, актуальним є пошук нових анальгетиків серед різних груп синтезованих сполук.

Прототипом корисної моделі є НПЗЗ групи оксикамів - піроксикам та мелоксикам, що містять у своєму складі конденсовану гетероциклічну систему 2Н-1,2-бензотіазин 1,1-діоксиду, що є структурно близькою до 1Н-2,1-бензотіазин 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 [2].

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу анальгетичних засобів за рахунок створення нових лікарських засобів на основі 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду для покращення якості медикаментозної терапії захворювань, що супроводжуються больовим синдромом різного генезу такі, як остеоартроз, дисменорея, головний біль, мігрень, післяопераційний больовий синдром, больовий синдром низького та середнього ступеня вираженості при запальних проявах і травмах та ін.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду формули:



як засобу анальгетичної дії.

Анальгетична дія 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду не відома з джерел літератури.

Авторами вперше було виявлено анальгетичну дію 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду.

2-Аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксид одержували шляхом трикомпонентної одностадійної взаємодії 1-етил-1Н-2,1-бензотіазин-4(3Н)-он 2,2-діоксиду з малонодинітрилом та піридин-3-карбальдегідом. Цільова сполука являє собою речовину білого кольору, розчинну у диметилсульфоксиді (ДМСО), диметилформаміді (ДМФА), малорозчинну в етанолі, ацетонітрилі, нерозчинну у воді. Будова та чистота одержаної сполуки підтверджена елементним аналізом, даними  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Синтез 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано [3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду.

До розчину 1-етил-1Н-2,1-бензотіазин-4(3Н)-он 2,2-діоксиду (0,225 г, 0,001 моль), малонодинітрилу (0,066 г, 0,001 моль) та піридин-3-карбальдегіду (0,107 г, 0,001 моль) у етанолі

(10 мл) додавали триетиламін (0,101 г, 0,001 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився відфільтровували, промивали етанолом, висушували на повітрі та перекристалізовували із суміші ДМФА/етанол (об'ємне співвідношення 1:1). Вихід - 97 %, температура плавлення 248-250 °C.

5 Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д. (200 MHz, розчинник - ДМСО- $d_6$ ): 8.49 (d,  $J=1.92$  Hz, 1H, Ar-H), 8.45 (d,  $J=3.41$  Hz, 1H, Ar-H), 7.93 (d,  $J=7.67$  Hz, 1H, Ar-H), 7.71-7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.54 (d,  $J=8.31$  Hz, 1H, Ar-H), 7.45-7.31 (m, 4H, Ar-H,  $\text{NH}_2$ ), 4.79 (s, 1H, 4-H піранового циклу), 3.87 (q,  $J=6.97$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.01 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

10 Знайдено, %: C 59,81; H 4,37; N 14,85; S 8,32. Вирахувано, %: C 59,99; H 4,24; N 14,73; S 8,43.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ .

Приклад 2. Вивчення анальгетичної активності 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду проводили на моделі запальної гіперальгезії [3]. Білих щурів масою 185-268 г випадковим чином розділили на 3 однакові за кількістю групи (1 - контрольна, 2 - експериментальна, 3 - група порівняння). Попередньо у всіх щурів проводили визначення вихідних показників порогу больової чутливості (ПБЧ) за допомогою анальгезиметру Ugo Basile 37215, стимулюючи больову реакцію на правій задній лапі.

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 2,3 мг/кг, що є еквімолярною кількості піроксикаму, що вводився групі порівняння (експериментальна група). Тварини з контрольною патологією отримували відповідний об'єм фізіологічного розчину ТВШУ-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  $\lambda$ -карагеніну ("Fluka", Швейцарія) [4].

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

30 Далі визначали анальгетичну 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:

$$\text{АА} = \frac{\Delta\text{ПБЧ}_\text{к} - \Delta\text{ПБЧ}_\text{д}}{\Delta\text{ПБЧ}_\text{к}} \cdot 100\%, \text{ де}$$

АА - анальгетична активність (%);

35  $\Delta\text{ПБЧ}_\text{к}$  - середній відсоток зниження ПБЧ у групі контрольних тварин (%);

$\Delta\text{ПБЧ}_\text{д}$  - середній відсоток зниження ПБЧ у групі дослідних тварин.

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 [5].

40 Результати досліджень наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення анальгетичної активності 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду

Об'єкт дослідження	Середній відсоток зниження ПБЧ, %	АА, %
Контроль	64,1 $\pm$ 4,0	-
Досліджувана сполука	30,5 $\pm$ 2,7*	52,4 $\pm$ 4,3
Піроксикам	29,4 $\pm$ 3,4*	54,1 $\pm$ 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  $\lambda$ -карагеніну 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-

3-карбонітрил 5,5-діоксид чинить виражений анальгетичний ефект, за яким не поступається класичному НПЗЗ піроксикаму.

Предметом корисної моделі є застосування 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксид як анальгетичного засобу.

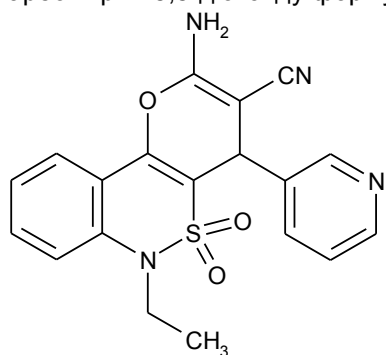
Заявлена сполука представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на її основі нових ефективних анальгетичних засобів для лікування хворих з гострими та хронічними хворобами, що супроводжуються болем.

Джерела інформації:

1. The high prevalence of pain in emergency medical care / [W. H. Cordell, K. K. Keene, B. K. Giles та ін.]. // The American Journal of Emergency Medicine.-2002. - № 20.- С. 165-169.
2. Компендиум 2011 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2011.-2320 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств: метод, рек. / под ред. А.В. Стефанова. - К: Авиценна, 2002.-528 с.
4. Мионов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. - М.: Гриф и К, 2012.-944 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: Морион, 2000.-320 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування 2-аміно-6-етил-4-(піридин-3-іл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксиду формули:



як засобу анальгетичної дії.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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