

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201082 B

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 513/04  
A 61 K 31/54

(22) Bejelentés napja: 1988.10.28. (21) 5638/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:  
(A 2855/87) 1987.10.29. AT

(40) Közzététel napja: 1990.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28.

(72) Feltalálók:

dr. BINDER Dieter, Linz,  
dr. ROVENSZKY Franz, Bruck a.d. Leitha,  
dr. FERBER Hubert Peter, Ansfelden, (AT)

(73) Szabadalmaz:

CL. Pharma Aktiengesellschaft,  
Linz, (AT)

## (54) ELJÁRÁS A 6-KLÓR-4-HIDROXI-2-METIL-N-(2- -PIRIDIL)-2H-TIENO[2,3-e]-1,2-TIAZIN-3- -KARBONSAV-AMID-1,1-DIOXID ENOLÉTEREINEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatású (I) általános képletű vegyületek, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó reumás megbetegedésekben alkalmazható gyógyszerkészítmények előállítására, a képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy egy (II) általános képletű klórtlenoxikámsót, a képletben

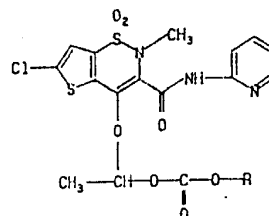
M<sup>+</sup> jelentése alkálifém- vagy alkáliföldfém-kation vagy tetraalkil-ammónium-csoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

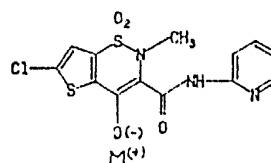
R jelentése a fenti,

X jelentése halogénatom,

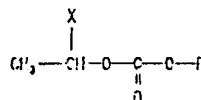
reagáltatunk a reakcióval szemben inert, poláros, protonmentes oldószerben.



I



II



III

HU 201082 B

A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 rajz, 3 ábra

A találmány tárgya eljárás új gyulladásgátló hatású 6-klór-4-hidroxil-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tienil[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid-enoléterek, és az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A 4 180 662 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás gyulladásgátló hatású analgetikumot ismertet. Az amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek közül a 6-klór-4-hidroxil-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tienil[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid (klórtenoxikám) mutatkozott különösen hatásosnak. Ez a vegyület azonban poláros és savas szerkezete miatt néhány esetben a gyomor- és béltraktus irritációit okozta. A vegyületből előállított lokális készítményeknek az a hátránya, hogy a bőrön csak elégtelen mértékben hatolt át, és a ruhadarabokat intenzív sárgára festette.

A 0 147 177 számú európai szabadalmi leírásból a piroxikám enoléterei ismertek. Az európai szabadalmi leírásban ismertetett enolétereknek az a hátrányuk, hogy az enoléterek farmakológiai hatása kisebb, mint a nem éterezett piroxikámé.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti enoléterek szintelenek, ezért lokális alkalmazásuk kedvezőbb, és farmakológiai aktivitásuk erőteljesebb, mint a nem éterezett klórtenoxikámé.

A találmány tárgya tehát eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű klórtenoxikám-sót, a képletben

M<sup>+</sup> jelentése alkálifém- vagy alkáliföldfém-kation vagy tetraalkil-ammonium-csoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

R jelentése a fenti, és

X jelentése halogénatom,

inert, poláros, protonmentes oldószerben reagáltatunk.

A leírásban szereplő 1-4 szénatomos alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos telített szénhidrogéncsoport, mint metil-, etil-, izopropil-, tercbutil-csoport. A halogénatomot klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

Különösen előnyös vegyület a következő: 6-klór-4-[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etoxil]-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tienil[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid.

A reakciókhoz szükséges klórtenoxikám-sókat izoláltan is alkalmazhatjuk; előnyös azonban ha in situ állítjuk elő, egy ekviválens mennyiségű bázis, mint alkálifém-hidridek, alkálifém-karbonátok hozzáadásával a reakcióoldathoz.

A (II) általános képletű vegyületek és a (III) általános képletű vegyületek reakcióját a reakcióval szemben inert, poláros, protonmentes, vízmentes oldószerben, mint dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, acetonban, 2-butanonban, stb. végezzük. A reakció hőmérséklete nem kritikus és szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. A reakció időtartama a reakció hőmérsékletétől és az X kilépőcsoporttól függ; általában 2 óra és 30 óra közötti. A reakciót azonban nátrium-jodid (Finckelstein-reakció) hozzáadásával meggyorsíthatjuk, nátrium-jodid hozzáadásával az alkilezőszerre vonatkoztatva egyszeres, és legfeljebb háromszoros mennyiség lehet.

A klórtenoxikám és a (III) általános képletű vegyület reagáltatását előnyösen visszafolytatás hőmérsékletén végezzük, oldószerként acetont, bázisként nátrium- vagy kálium-karbonátot alkalmazunk 3-4-szeres feleslegben, a reakció gyorsításához nátrium-jodidot adunk, e mellett az alkilezőszer egy molekulájára 1,5-2 mól nátrium-jodidot adunk a reakcióelegyhez.

A klórtenoxikámot a 4 180 662 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állíthatjuk elő. A (III) általános képletű vegyület kereskedelmi forgalomban kapható, vagy H. Müller, J. Liebig's Ann. Chem.-ben [258, 50 (1890)] vagy a 0 147 177 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett módon állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek in vitro kísérletekben kiváló gyulladásgátló hatásúak.

A farmakológiai hatásuk alapján az új vegyületeket egyedül vagy más hatóanyaggal együtt a szokásos galenusi készítményekben gyulladásgátlóként és fájdalomcsillapítóként alkalmazhatjuk reumás megbetegedésekben.

A gyulladásgátló hatást általánosan ismert módszerekkel határozhatjuk meg, mint a karragénnel előidézett patkányláb ödéma-teszttel. A vizsgálat során (2. példa) a klórtenoxikám, a klórtenoxikám etanolétere, a 6-klór-4-[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etoxil]-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tienil[2,3-e]-1,2-tiazin-2-karbonsav-amid-1,1-dioxid, a piroxikám [2-metil-N-(pirid-2-il)-4-hidroxil-2H-1,2-benzotiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid] és a piroxikám enoléterének, vagy a 4-[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etoxil]-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid gyulladásgátló hatását hasonlítottuk össze, és azt láttuk, hogy az adott kísérleti feltételek között csak a klórtenoxikám enoléterével értünk el 80%-os gyulladásgátló hatást. A gyulladás 50%-os csökkentésének értékéből levezethetjük azt, hogy a klórtenoxikám enolétere csaknem kétszer hatásosabb, mint a klórtenoxikám, míg a piroxikám enolétere lényegesen gyengébb hatású, mint a piroxikám. Ebből adódóan a vegyületek gyul-

ladásgátló hatásának mértéke csökkentő sorrendben a következők:  
klórtenoxikám-enoléter/klórtenoxikám/piroxikám-enoléter.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása emlős állatokon, emberen a szokásos módon, például orálisan vagy parenterálisan történhet. Előnyösen orálisan vagy lokálisan alkalmazzuk, a napi adag orális alkalmazás esetén 0,5 mg és 100 mg közötti, előnyösen 1,0 g és 10 mg közötti. A kezelő orvos azonban a beteg általános állapotától és korától, a betegség fajtájától és a gyógyszerformától függően ennél nagyobb vagy kisebb adagokat is rendelhet. Lokális alkalmazás esetén az (I) általános képletű vegyületek koncentrációja 0,01% és 3% közötti.

Az (I) általános képletű vegyületeket egyedül vagy más hatóanyagokkal együtt adagolhatjuk, emellett az (I) általános képletű vegyületek tartalma a gyógyszerkészítményekben 0,1 és 99% közötti. Gyógyszerkészítményben a hatóanyagokat megfelelő inert segéd- és/vagy vivőanyagokkal vagy hígítószerekkel, mint gyógyászatban alkalmazható oldószerekkel, zselatinnal, arabmézgával, tejcukorral, keményítővel, magnézium-sztearátal, talkummal, növényi olajokkal, poli(alkilén-glikol)-lal, vazelinnal összekeverve alkalmazhatjuk.

A gyógyszerkészítményeket szilárd alakban, mint tabletták, drazsék, kúpok, kapszulák és hasonlók, félszilárd alakban, mint kenőcsök, mint gélek, vagy folyékony alakban, mint oldatok, szuszpenziók vagy emulziók alakjában alkalmazhatjuk. A készítményeket adott esetben sterilizzük és segédanyagokat tartalmaznak, mint konzerváló-, stabilizáló vagy emulgeálószerkeket, vagy sókat az ozmotikus nyomás megváltoztatására és más hasonlókat tartalmaznak.

A gyógyszerkészítmények a találmány szerinti vegyületeket más, a terápiában értékes hatóanyagokkal együtt tartalmazhatják. Ezekkel a találmány szerinti vegyületeket például a fent megadott segéd- és/vagy vivőanyagokkal vagy hígítószerekkel együtt kombinál készítményekké alakíthatjuk.

#### 1. példa

6-Klór-4-[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etoxi]-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid

10 g (26,9 mmól) 6-klór-4-hidroxi-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid, 9,29 g (99,5 mmól) káliumkarbonát és 15,1 g (99,5 mmól) (1-klór-etil)-etil-karbonát 150 ml acetonnal készített elegyét 20 órán keresztül visszafolyatós alkalmazásával forraljuk. Ezt követően 24,5 g (163,3 mmól) nátrium-jodidot adunk hozzá és további 5 órán keresztül visszafolyatós alkalmazásával forraljuk. Ezt követően a keletkezett nátrium-kloridot leszivatjuk, a szűrletet bepároljuk és 100 ml diklór-metán és 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A fázisokat elkülönítjük, és a szerves fázist 100 ml vízzel és 20 ml 3%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajos nyersterméket (17,5 g) kovasavgéllel át szűrjük (100 g kovasavgél 60, szemcseméret 0,04-0,063 mm, eluens diklór-metán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegye). 10,1 g világos narancsszínű kristályokat kapunk. Ezeket 17 ml dioxánban a forráshőmérsékletén oldjuk, az oldatot 0,6 g aktiv szénrel elegyítjük és ezt követően melegen szűrjük. Lehűtjük és 40 ml dietil-éterrel elegyítjük. A keletkezett színtelen kristályokat leszivatjuk, étérrel mossuk és 50 °C hőmérsékleten 1 mbar nyomáson szárítjuk.

A kitermelés: 6,3 g színtelen kristály, az elméleti hozam 48%-a, op.: 148 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta (ppm): 8,9 (s; széles, 1H; -NH-) 8,3 (m; 2H; pi-H); 7,8 (m; 1H; pi-H); 7,2 (s; 1H; t-H); 7,1 (m; 1H; pi-H); 6,5 (q; 1H; O-CH-O); 4,1 (q; 2H; -CH<sub>2</sub>-); 3,2 (s; 3H; N-CH<sub>3</sub>); 1,7 (d; -CH-CH<sub>3</sub>); 1,2 (t; 3H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta (ppm): 157,9; 153,1; 150,5; 147,9; 142,1; 137,9; 135,9; 135,5; 134,9; 126,6; 121,1; 120,1; 113,9; 100,1; 64,4; 36,7; 19,9; 13,7.

#### 2. példa

Karragénnel előidézett patkánytalp-ödéma-teszt

A vizsgálandó anyagok gyulladásgátló hatását a karragénnel előidézett patkánytalp-ödéma-tesztrel vizsgáltuk.

Vizsgálandó vegyületeként a következőket alkalmaztuk:

Klórtenoxikám (6-klór-4-hidroxi-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid)

Klórtenoxikám-enoléter (6-klór-4-[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etoxi]-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid)

Piroxikám [2-metil-N-(pirid-2-il)-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid]

Piroxikám-enoléter 4-[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etoxi]-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxid].

A kísérlet előtt a patkányok jobb hátsó talpának volumenét pletizmómméterrel határoztuk meg és a viztaszítást milliliterben rögzítettük.

A vizsgálandó anyagokat 0,5%-os karboxi-metil-cellulóz-oldatban orálisan adagoltuk

gyomorszondát alkalmazva. Az adagolás a következő volt: 0,3, 1,0, 3,0 és 10 mg/ttkg. Vegyületenként, adagonként, illetve kontrollként 8-8 állatot vizsgáltunk. A kísérleti állatoknak 1 óra múlva 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban 2%-os lambda-karragén-injekciót adtunk a jobb hátsó talpába. 3-4 óra múlva a gyulladás kiváltása után pletizmométerrel határoztuk meg a patkányok jobb hátsó talpának a térfogatát. A gyulladásgátlást %-osan adtuk meg. Ezekből az értékekből a 80%-os és az 50%-os gátló dózist kiszámítottuk (a 80%-os gátló dózis az az adag, amely mg/ttkg-ban adja meg azt a vegyületmenyiséget, amely a gyulladást 80%-osan képes gátolni).

tuk meg a patkányok jobb hátsó talpának a térfogatát. A gyulladásgátlást %-osan adtuk meg. Ezekből az értékekből a 80%-os és az 50%-os gátló dózist kiszámítottuk (a 80%-os gátló dózis az az adag, amely mg/ttkg-ban adja meg azt a vegyületmenyiséget, amely a gyulladást 80%-osan képes gátolni).

| A 80%-os gátló dózis értékei  | Karragén beadása után 3 órával | Karragén beadása után 4 órával | Geometriai középérték |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Vegyület                      | (mg/kg)                        | (mg/kg)                        | (mg/kg)               |
| Klórtenoxikám-enoléter        | 3,01                           | 3,03                           | 3,02                  |
| Klórtenoxikám                 | n.m.                           | n.m.                           | n.m.                  |
| Piroxikám                     | n.m.                           | n.m.                           | n.m.                  |
| Piroxikám-enoléter            | n.m.                           | n.m.                           | n.m.                  |
| n.m. = nem meghatározható     |                                |                                |                       |
| Az 50%-os gátló dózis értékei |                                |                                |                       |
| Vegyület                      | (mg/kg)                        | (mg/kg)                        | (mg/kg)               |
| Klórtenoxikám-enoléter        | 0,23                           | 0,36                           | 0,29                  |
| Klórtenoxikám                 | 0,35                           | 0,60                           | 0,46                  |
| Piroxikám                     | 3,88                           | 5,06                           | 4,43                  |
| Piroxikám-enoléter            | t.m.10                         | t.m.10                         | t.m.10                |
| t.m.: több mint               |                                |                                |                       |

### 3. példa

35

Klórtenoxikám-enoléter-gél-készítmény előállítása

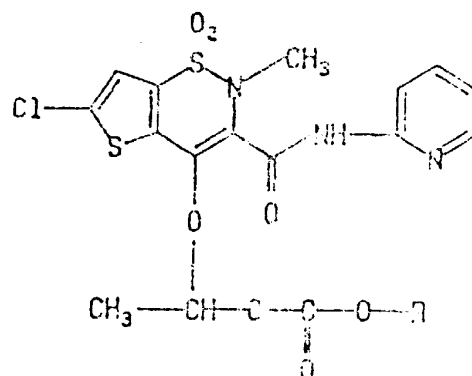
Fryma-berendezésben 8 g 6-klór-4-[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etoxi]-2-metil-N-(pirid-2-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karbonsav-amid-1,1-dioxidot 4717 g etanolban és 2082 g vízben oldunk. Az oldathoz keverés közben kis részletekben 167 g karbopolt. adunk. 139 g Luvitol EHO hozzáadása után az elegyet 83 g diizopropil-amin, 833 g etanol és 833 g víz oldatával semlegessé tesszük. Ezt követően 28 g diizopropil-aminból, 555 g etanolból és 555 g vízből készített oldattal a pH-értékét 7,5-re állítjuk be. A gél tubusokba töltjük.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

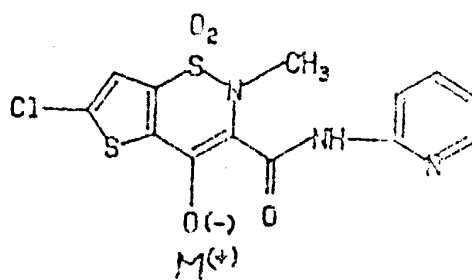
1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben  
 R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 5  
*azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű klórténnoxikámsót, a képletben*  
 M<sup>+</sup> jelentése alkálifém- vagy alkáliföldfém-kation vagy tetraalkil-ammónium-csoport, 10  
 egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben  
 R jelentése a fenti,  
 X jelentése halogénatom,  
 reagáltatunk a reakcióval szemben inert, poláros, protonmentes oldószerben. 15
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy olyan klórténnoxikám-sót alkalmazunk, amelyet a reakcióoldatban in situ állítunk elő, legalább egy ekvivalens mennyiségű, előnyösen háromszoros, legfeljebb négyszeres feleslegben lévő erős bázis hozzáadásával.* 20
3. Az 1. vagy 2. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy erős bázisként alkálifém-karbonátot alkalmazunk.* 25
4. Az 1-3. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy erős bázisként kálium-karbonátot alkalmazunk.*
5. Az 1-4. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a reakcióval szemben inert, poláros oldószerként acetont alkalmazunk.* 30
6. Az 1-5. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a klórténnoxikám egy sóját a (III) általános képletű vegyülettel, az oldószer visszafolytatási hőmérsékletén reagáltatjuk.* 35
7. Az 1-6. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a reakció gyorsításához nátrium-jodidot alkalmazunk, az alkilezőszerre számított egy, legfeljebb háromszoros feleslegben.* 40
8. Az 1-7. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy 1,5-2,0 mól nátrium-jodidot alkalmazunk egy mól alkilezőszerre.* 45

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
 A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető  
 R 4959 - KJK

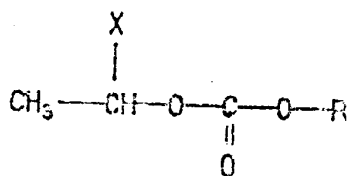
90.3345.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató



I



II



III