

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

144 079

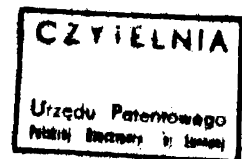
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 84 09 11 (P. 249551)

Pierwszeństwo: 83 09 12 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 05 07

Opis patentowy opublikowano: 89 06 30



Int. Cl.⁴ C07D 417/12

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: PFIZER INC., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWEJ KRYSTALICZNEJ, NIEHIGROSKOPIJNEJ, ROZPUSZCZALNEJ
W WODZIE SOLI ETYLENODWUAMINOWEJ, MONOETANOLOAMINOWEJ LUB DWUETANOLOAMINOWEJ
1,1-DWUTLENKU N-/6-METYLOPIRYDYLO-2/-2-METYLO-4-HYDROKSY-2H-1,2-BENZOTIAZYNO-
-3-KARBONAMIDU

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej krystalicznej, niehigroskopijnej, rozpuszczalnej w wodzie soli etylenodwuaminowej, monoetanoaminowej lub dwuetanoaminowej 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu. Sole te są szczególnie cenne ze względu na unikalne właściwości chemoterapeutyczne i fizyczne.

Dotychczas czyniono różne starania aby uzyskać nowe i lepsze środki przeciwzapalne. W większości związane to było z syntezą i badaniem nowych związków steroidowych, takich jak kortikosteroidy, lub substancji nie będących steroidami, o charakterze kwaśnym, takich jak phenyl butazone, indometacyna i podobne, włącznie z nowym środkiem znanym jako piroxicam. Ta ostatnia substancja należy do klasy przeciwzapalnych 1,1-dwutlenków-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazynokarbonamidu, opisanych w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 591 584. Jednakże przy ciągłym poszukiwaniu ulepszonych środków przeciwzapalnych, istnieje też określone zapotrzebowanie na środki przeciwartretyczne o dużej rozpuszczalności w wodzie i o innych pożądanym właściwościach, a zwłaszcza dostosowanych do podawania doustnie, miejscowo lub pozajelitowo. W ogłoszonym opisie europejskiego zgłoszenia patentowego nr 66 459 A, ujawniono etylenodwuaminowe, monoetanoaminowe i dwuetanoaminowe sole piroxicamu.

Obecnie stwierdzono, że pewne nowe, krystaliczne, niehigroskopijne, rozpuszczalne w wodzie z nadaniem jej zasadowego odczynu sole 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu są przydatne jako niestereoidowe środki lecznicze do łagodzenia bolesnych stanów zapalnych, takich jak powodowane np. pierwotnie postępującym goścem stawowym. Nowe sole wytwarzane sposobem według wynalazku wybrane są z grupy składającej się z etylenodwuaminowej, monoetanoaminowej i dwuetanoaminowej soli

1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu, który jest związkiem kwasowym o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza 6-metylopirydylo-2. Nowe sole etylenodwuaminowe, monoetanoloaminowe i dwuetanoloaminowe wytwarzane sposobem według wynalazku są krystalicznymi, niehigroskopijnymi, szybko rozpuszczającymi się ciałami stałymi o dużej rozpuszczalności w wodzie, a ponadto mają doskonałą stabilność chemiczną i fizyczną. W związku z tym, są one szczególnie wartościowe jako niesteroidowe środki lecznicze do leczenia bolesnych stanów zapalnych, zwłaszcza powodowanych pierwotnie postępującym gościem stawowym, i szczególnie nadają się do stosowania w różnych postaciach dawek farmakologicznych, włącznie z przeznaczonymi do podawania doustnie, miejscowo lub pozajelitowo. Najkorzystniejszą solą otrzymywaną sposobem według wynalazku jest sól dwuetanoloaminowa.

Sposób wytwarzania nowych soli według wynalazku polega na tym, że 1,1-dwutlenek N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu poddaje się reakcji z co najmniej równoważną molowo ilością etylenodwuaminy, monoetanoloaminy lub dwuetanoloaminy. Reakcję tę zwykle prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku protycznym, takim jak woda lub niższy alkanol, taki jak metanol, etanol lub izopropanol i podobne lub w rozpuszczalniku będącym chlorowcowanym węglowodorem, takim jak chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, dwuchloroetylen, s-czterochloroetan i podobne. Na ogół, reakcję prowadzi się w temperaturze w granicach 20°C-100°C, w ciągu od około 0,25 do około jednej godziny. Po zakończeniu reakcji, pożądany produkt stanowiący sól wydziela się łatwo w znany sposób, np. przez odparowanie najpierw z mieszaniny reakcyjnej rozpuszczalnika, a następnie roztrącenie otrzymanej stałej pozostałości lub surowego stężonego produktu z odpowiednim układem rozpuszczalnikowym, takim jak octan etylu/chloroform, i podobne. Alternatywnie, można też uniknąć konieczności wydzielenia produktu, stosując wodne roztwory soli, jak utworzona in situ, dobierając odpowiednio stężenie roztworu.

Substancje wyjściowe potrzebne do wytwarzania nowych soli według wynalazku są wszystkie związkami znanymi. Np. 1,1-dwutlenek N-/6-metylopirydylo-2/2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu, opisano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 591 584, jak również artykuły J.G. Lombardino et al. Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 16, str. 493 (1973), włącznie z jego pełną syntezą z łatwo dostępnych materiałów organicznych. Zasady aminowe stosowane do wytwarzania nowych soli addycyjnych z aminami według niniejszego wynalazku są wszystkimi materiałami dostępnymi w handlu.

Sole 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu wytwarzane sposobem według wynalazku są łatwo do przystosowania do użycia leczniczego jako środki przeciwartretyczne. Np. dwuetanoloaminowa sól 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu, typowy i korzystny związek wytwarzany sposobem według wynalazku, wykazuje działanie przeciwzapalne w standardowej próbie obrzęku stóp u szczurów wywołanego sarageniną (opisanej przez C.A. Wintera et.al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Vol. 111, str. 544 /1962/), w której stwierdzono, że wywołuje on znaczne opóźnienie obrzęku przy poziomie dawki 33 mg/kg gdy podaje się go doustnie. Opisane tu sole dwutlenku benzotiazyny wykazują dalsze zalety. Np. chociaż 1,1-dwutlenek-N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu jako taki jest bardzo źle rozpuszczalny w wodzie, to dwuetanoloaminowa sól 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu jest łatworozpuszczalna rzutowo (to jest natychmiast rozpuszczalna) w tym rozpuszczalniku i dlatego powinna być szybciej absorbowana w prądzie krwi po podaniu doustnie niż odpowiadająca jej mniej rozpuszczalna sól wapniowa lub nawet bezwodna sól sodowa tego szczególnego związku (które to sole wytwarza się sposobem opisanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 591 584). Ponadto, ta szczególna sól pozwala sporządzać stabilne wodne roztwory o przejrzystości wody o dogodnym składzie, nawet przy stosunkowo wysokich poziomach stężeń (> 10 mg/ml). Inne sole wytwarzane sposobem według wynalazku również dają podobne wyniki.

Jest to fakt naprawdę nieoczekiwany biorąc pod uwagę, że trójetanoloaminowa sól 1,1-dwutlenku N-6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu jest higroskopijna i trudna do wydzielenia i że prosta sól amonowa, jak stwierdzono, jest wysoce niestabilna w warunkach suszenia pod zmniejszonym ciśnieniem. Co więcej, odpowiednia sól sodowa jest również higroskopijna i źle rozpuszczalna w wodzie. Z drugiej strony, nowe sole wytwarzane sposobem według wynalazku są wszystkie krystalicznymi, niehigroskopijnymi ciałami stałymi, które w związku z tym łatwo wydzielić w stanie wysokiej czystości. Te szczególne właściwości stanowią dalsze ułatwienie w masowym przerobieniu tych soli na gotowe postacie dawek farmakologicznych, specjalnie dostosowanych do stosowania przy podawaniu albo doustnym, miejscowym, albo pozajelitowym i podobnym. Ponadto ich stosunkowo krótki półokres życia w plazmie w porównaniu z odpowiednią analogiem 6-demetylowym (którym jest piroxicam) zapewnia dalsze zalety przy leczeniu takich ostrych stanów chorobowych u ludzi jak ból i podobne.

Opisane tu sole można podawać jako środki przeciwartretyczne każdą z poprzednio wskazanych dróg. Zwykle sole te podaje się w dawkach zmieniających się od około 5,0 mg do około 1000 mg dziennie, chociaż konieczne mogą być zmiany dawkowania zależnie od ciężaru i stanu leczonego pacjenta i konkretnej wybranej drogi podawania. Zwykle korzystny jest poziom dawki w granicach od około 0,08 mg do około 16 mg na kilogram ciężaru ciała dziennie, chociaż może on być zmieniany w zależności od indywidualnego reagowania na lek, jak również od rodzaju preparatu farmakologicznego i odstępów czasu w podawaniu leku. W pewnych przypadkach, odpowiednio mogą być poziomy dawek niższe od dolnej granicy podanego zakresu, podczas gdy w innych przypadkach można stosować wyższe poziomy dawek, podzielonych na kilka mniejszych dawek do podawania w ciągu dnia.

Sole wytworzone sposobem według wynalazku można podawać same lub w połączeniu z farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami różnymi drogami wymienionymi poprzednio, w szerokim zakresie różnych postaci dawek, np. można je łączyć z różnymi farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami w postaci tabletek, kapsułek, miękkih i twardych tabletek do ssania, pastylek, twardych cukierków, proszków sprayów, kremów, maści czopków, żeli, past, roztworów, balsamów, wodnych roztworów i zawiesin, roztworów do iniekcji, eliksirów, syropów i podobnych. Takie nośniki obejmują stałe rozcieńczalniki lub napełniacze, jałowe środowisko wodne, i różne nietoksyczne rozpuszczalniki organiczne i podobne. Ponadto, kompozycje farmakologiczne do podawania doustnego można odpowiednio słodzić i/lub nadawać im smak. Na ogół, sole wytwarzane sposobem według wynalazku są obecne w takich postaciach dawek w stężeniu w granicach od około 0,5 do około 90% wagowych.

Do podawania doustnego można stosować tabletki zawierające różne zaróbki, takie jak mikrokrystaliczna celuloza, cytrynian sodu, węglan wapnia, fosforan dwuwapniowy i glicyna, równoległe z różnymi środkami dezintegrującymi, takimi jak skrobia, korzystnie skrobia z kukurydzy, ziemniaków lub tapioki, kwas alginowy i pewne kompleksy krzemianowe, wraz ze środkami wiążącymi podczas granulowania, takimi jak poliwinylpirolidon, żelatyna i żywica akacjowa. Ponadto często bardzo przydatne w przypadku tabletkowania są środki smarujące, takie jak stearynian magnezu, laurylosiarczan sodowy i talk. Stałe kompozycje podobnego rodzaju można także stosować jako wypełnienie twardych kapsułek żelatynowych; korzystne materiały obejmują także laktozę lub cukier mleczny jak również glikole polietylenowe o dużym ciężarze cząsteczkowym. Gdy do podania doustnie pożądanym są wodne roztwory i zawiesiny i/lub eliksiry, składnik czynny można mieszać z różnymi źródłami słodzącymi i smakowymi, substancjami nadającymi zabarwienie lub z barwnikami, i jeśli to pożądanym, ze środkami emulgującymi i suspendującymi jak również z takimi rozcieńczalnikami jak woda, etanol, glikol propylenowy, gliceryna i różne ich mieszaniny.

Do podawania pozajelitowego można stosować roztwory soli aminowych wytwarzanych sposobem według wynalazku w oleju sezamowym lub arachidowym jak również jałowe roztwory w destylowanej wodzie. Roztwory wodne powinny być odpowiednio buforowane (pH 8) a ciekłemu rozcieńczalniki należy najpierw nadać izotoniczność. Takie wodne roztwory nadają się do iniekcji dożylnych. Roztwory w oleju nadają się do iniekcji dostawowych, domięśniowych i podskórnych. Ponadto, wspomniane sole addycyjne amia można też podawać miejscowo, gdy leczy się stany zapalne skóry, lub oka, w postaci kremów, żelów, past, maści, roztworów i podobnych, zgodnie ze standardową praktyką farmakologiczną.

Działanie przeciwzapalne monoetanoloaminowej, dwuetanoloaminowej i etylenodwuaminowej soli 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu wykazano we wspomnianej poprzednio standardowej próbie obrzęku stóp u szczabów wywołanego karageniną, opisaną po raz pierwszy w Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 111, str. 544 (1962). W próbie tej działanie przeciwzapalne określono jako procentowe hamowanie obrzęku powstającego w tylnych łapach męskich osobników białych szczurów (o ciężarze 150-190 g), stanowiącego reakcję na podpodeszwowe wstrzyknięcie karageniny. Karageninę wstrzykuje się w postaci 1% zawiesiny w wodzie (0,05 ml) w godzinę po doustnym podaniu leku, podawanego zwykle w postaci wodnego roztworu. Powstawanie obrzęku ocenia się, mierząc początkową objętość łapy, w którą wstrzyknięto karageninę jak również jej objętość po trzech godzinach po wstrzyknięciu karageniny. Przyrost objętości po trzech godzinach po wstrzyknięciu karageniny stanowi indywidualną reakcję zwierzęcia. Związki uważa się za aktywne, jeśli różnica w reagowaniu pomiędzy zwierzętami, którym podano lek (sześć szczurów w grupie) a grupą kontrolną otrzymującą sam nośnik jest znaczna w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w przypadku stosowania standardowych związków, takich jak kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg/kg lub phenylobutazone w dawce 33 mg/kg, obu podawanych doustnie.

Badane związki podawano doustnie (za pomocą zgłębnika) w dawce 33 mg/kg a uzyskane wyniki podano w tablicy, wyrażając je jako % hamowania powstawania obrzęku przez każdy z badanych związków, w porównaniu z kontrolną grupą zwierząt. (której podawano sam nośnik, bez badanego związku).

T a b l i c a

Nazwa związku	% hamowania powstawania obrzęku przy dawce 33 mg/kg
Monoetanoloaminowa sól 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu (wytworzona jak w przykładzie I)	48
Dwuetanoloaminowa sól 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu (wytworzona jak w przykładzie II)	50
Etylenodwuaminowa sól 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu (wytworzona jak w przykładzie III)	52

Wynalazek jest bliżej przedstawiony w poniższych przykładach.

P r z y k ł a d I. Do dobrze mieszanej mieszaniny 3,0 g (0,00869 mola) 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu w 450 ml wody dodaje się 560 mg (0,00913 mola) 2-aminoetanolu i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się (z intensywnym mieszaniem) w ciągu około 5 minut na łaźni parowej. Tak otrzymany zielonoczerwony roztwór sączy się aby usunąć niewielką ilość substancji nierozpuszczalnych w wodzie a następnie otrzymany przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując żywicowaty stały produkt. Rozcieranie tego produktu z 300 ml układu rozpuszczalnikowego chloroform/octan etylu (2:3 objętościowo) z następnym mieszaniem w ciągu nocy (około 16 godzin) w temperaturze pokojowej (około 20°C) w atmosferze suchego azotu daje stały osad, który następnie odzyskuje się za pomocą sączenia z odsysaniem i suszy pod wysoce zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu do stałego ciężaru. W ten sposób otrzymuje się ostatecznie 2,96 g (84%) czystej krystalicznej monoetanoloaminowej soli 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu o temperaturze topnienia 193-195°C. Czysty produkt charakteryzuje się dalej za pomocą widma absorpcji w podczerwieni i analizy elementarnej.

Wyniki analizy elementarnej: dla $C_{18}H_{22}N_4O_5S$:

obliczono:	C 53,20	H 5,46	N 13,76
znaleziono:	C 52,97	H 5,46	N 13,51.

Pr z y k ł a d II. Do zawiesiny 3,0 g (0,00869 mola) 1,1-dwutlenku N-/6-metylo-pirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu w 450 ml wody dodaje się 960 mg (0,0096 mola) dwuetanoloaminy i otrzymany roztwór ogrzewa się w ciągu 5 minut na łaźni parowej. Tak otrzymany żółty wodny roztwór sączy się aby usunąć znajdującą się w nim pewną ilość substancji nierozpuszczalnych w wodzie, a następnie przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość żółty lepki olej. Traktowanie tego oleju 300 ml układu rozpuszczalnikowego chloroform/octan etylu (2:3 objętościowo) z następnym mieszaniem w ciągu nocy (około 16 godzin) w temperaturze pokojowej (około 20°C) w atmosferze suchego azotu daje w następstwie krystaliczny osad, który odzyskuje się za pomocą sączenia z odsysaniem i suszy się do stałego ciężaru pod wysoce zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. W ten sposób ostatecznie otrzymuje się 2,73 g (70%) czystej krystalicznej dwuetanoloaminowej soli 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu o temperaturze topnienia 166-167°C. Czysty produkt charakteryzuje się dalej za pomocą widma absorpcji w podczerwieni i analizy elementarnej.

Wyniki analizy elementarnej dla $C_{20}H_{26}N_4O_6S$:

obliczono:	C 53,33	H 5,82	N 12,44
znaleziono:	C 53,00	H 5,31	N 12,41

Pr z y k ł a d III. Do zawiesiny 3,0 g (0,00869 mola) 1,1-dwutlenku N-/6-metylo-pirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu w 450 ml wody, mieszając, dodaje się 550 mg (0,00913 mola) etylenodwuaminy (0,61 ml) i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 5 minut (przy ciągłym intensywnym mieszaniu) na łaźni parowej. Otrzymany gorący wodny roztwór sączy się następnie aby usunąć znajdującą się w nim niewielką ilość nierozpuszczalnych substancji, po czym przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość żywiczny żółty olej. Roztarcie tego oleju z 300 ml układu rozpuszczalnikowego octan etylu (chloroform) 3:2 objętościowo) z następnym mieszaniem w ciągu nocy (około 16 godzin) w temperaturze pokojowej (około 20°C) w atmosferze suchego azotu daje w rezultacie żółty stały osad, który następnie odzyskuje się za pomocą sączenia z odsysaniem i suszenia pod wysoce zmniejszonym ciśnieniem do stałego ciężaru nad pięciotlenkiem fosforu. W ten sposób ostatecznie otrzymuje się 2,88 g (82%) czystej krystalicznej soli etylenodwuaminowej 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu o temperaturze topnienia 185-187°C. Czysty produkt charakteryzuje się dalej za pomocą widma absorpcyjnego w podczerwieni i analizy elementarnej.

Wyniki analizy elementarnej dla: $C_{18}H_{23}N_5O_4S$:

obliczono:	C 53,33	H 5,75	N 17,27
znaleziono:	C 53,05	H 5,65	N 16,92.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania nowej krystalicznej, niehigroskopijnej, rozpuszczalnej w wodzie soli etylenodwuaminowej, monoetanoloaminowej lub dwuetanoloaminowej 1,1-dwutlenku N-/6-metylo-pirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu, z n a m i e n n y t y m, że 1,1-dwutlenek N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu poddaje się reakcji z etylenodwuaminą, monoetanoloaminą lub dwuetanoloaminą.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się co najmniej równoważną molowo ilość etylenodwuaminy, monoetanolaminy lub dwuetanolaminy w stosunku do 1,1-dwutlenku N-/6-metylopirydylo-2/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyno-3-karbonamidu.

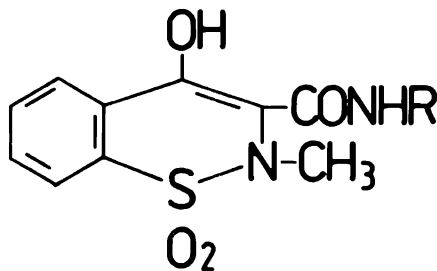
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w polarnym, protycznym rozpuszczalniku.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się wodę.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku będącym chlorowcowanym węglowodorem.

6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się chlorek metylenu.

7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 20-100°C.



Wzór