СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1538896 A3

(51)5 C 07 D 417/06

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ ПРИ ГКНТ СССР

ВСЕСОЮЗНАЯ ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БИБЛИОТЕКА

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

1

(21) 4027578/23-04
(22) 28.05.86
(31) 738805
(32) 29.05.85
(33) US
(46) 23.01.90. Бюл. № 3
(71) Пфайзер инк. (US)
(72) Джозеф Джордж Ломбардино (US)
(53) 547.852.9.07(088.8)

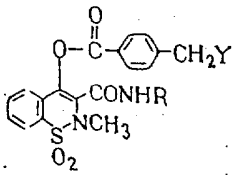
(56) C.A.Winter et al as reported in the Proceedings of the Society fa Experimental. Biology and Medicine, vol III, 1962, p. 544.

Патент США № 4309427, кл. 424-246, опублик. 1983.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ n-АМИНОМЕТИЛБЕНЗОИЛПРОИЗВОДНЫХ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛЫХ АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ С НЕОРГАНИЧЕСКОЙ КИСЛОТОЙ

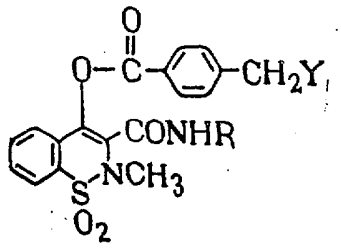
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению n-аминометилбензоилпроизводных ф-лы

2



где R - 2-пиридил, 6-метил-2-пиридил, Y - N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, пиперидино, 2-этил-пиперидино, 1-азациклооктил, N-метилпиперазино или морфолино, или их фармацевтически приемлемых кислых аддитивных солей с неорганической кислотой, которые обладают противовоспалительным действием. Цель - разработка способа получения более активных соединений. Получение ведут реакцией оксима с ацилгалогенидом или его хлористоводородной аддитивной солью в инертном органическом растворителе в присутствии основания с использованием эквимолярного количества исходных реагентов при 0-20°С 1-120 ч. 1 з.п. ф-лы, 1 табл.

Изобретение относится к способу получения новых n-аминометилбензоилпроизводных общей формулы



(I)

или их фармацевтически приемлемых кислых аддитивных солей с неорганической кислотой,

где R - 2-пиридил, 6-метил-2-пиридил;
Y - N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, пиперидино, 2-этилпиперидино, 1-азациклооктил, N-метилпиперазино или морфолино,

которые обладают противовоспалительным действием.

(19) SU (11) 1538896 A3

Целью изобретения является способ получения новых n-аминометилбензоилпроизводных, обладающих улучшенной противовоспалительной активностью.

Оксикамы, необходимые как исходные материалы в предложенном способе, легко получаются известными методами. При этом галоидные ацилы, использованные в предложенном способе в качестве ацилирующих агентов, являются новыми соединениями, которые получают при обработке соответствующей 4-аминометилбензойной кислоты или галоидводородной аддитивной соли этой кислоты соответствующим галогенирующим агентом типа тионилхлорида, тионилбромида или оксалилхлорида в соответствии с классическими методами органического синтеза, приведенными в экспериментальной части изобретения (препараты N-Y). В основном соединения 4-аминометилбензойной кислоты также представляют собой новые соединения, которые получают при взаимодействии известной хлор-пара-толуиловой кислоты с соответствующим органическим амином согласно стандартной процедуре, которая описана подробно в начале экспериментальной части изобретения (препараты A-M).

Препарат А. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 51,2 г (0,30 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 500 мл этанола в атмосфере азота при комнатной температуре (~20°С), по каплям в течение 30 мин добавляют раствор, состоящий из 112,4 г (1,32 моль) пиперидина (130,5 мл), растворенного в 100 мл этанола. Полученный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 22,5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Растворитель отгоняют в вакууме до образования янтарной смолы. Получившийся продукт обрабатывают 150 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия и получают раствор желтого цвета, который трижды проэкстрагировали диэтиловым эфиром. Основной водный слой охлаждают в ледяной бане и подкисляют добавлением 65 мл концентрированной соляной кислоты. Эта процедура приводит к образованию белого твердого осадка, который перемешивают на холоду в течение 15 мин, затем отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и после сушки на воздухе в течение ночи получают 77,71 г остатка белого цвета. Растирание в порошок неочищенного продукта с 1500 мл горячего изопропанола в течение пяти минут, последующая фильтрация и сушка дают 31,44 г (41%) чистого гидрохлорида 4-(пиперидинометил)-бензойной кислоты, т.пл. 290-292°С (разложение). Дополнительно 18,86 г чистого продукта выделяют из изопропанольного маточного раствора, в результате суммарный выход конечного продукта составляет 50,29 г (66%). Чистый продукт охарактеризовывают получением тонкослойной хроматограммы и инфракрасными спектрами.

Вычислено, %: С 61,06; Н 7,09; N 5,48.

$C_{13}H_{17}NO_2 \cdot HCl$

Найдено, %: С 60,92; Н 6,99; N 5,34.

Препарат В. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 17,1 г (0,1 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 200 мл этанола в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют в течение 20 мин 38,3 г (0,44 моль) морфолина (38,1 мл). Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 23 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Растворитель отгоняют в вакууме, получая твердый остаток желто-коричневого цвета с некоторым количеством масла. Полученный материал обрабатывают 100 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия, и полученный раствор последовательно экстрагируют три раза диэтиловым эфиром (100 мл). Основной водный слой охлаждают в ледяной бане, подкисляют концентрированной соляной кислотой и отфильтровывают, в результате получают твердый продукт желто-коричневого цвета (выход 24,7 г), т.пл. 271-273°С. Твердый продукт перекристаллизовывают из примерно 300 мл горячего этанола, получив 11,85 г (46% выход) чистого гидрохлорида 4-(морфолинометил)бензойной кислоты, т.пл. 274-276°С. Чистый продукт охарактеризован методами масс-спектроскопии, ядерного магнитного резонанса, тонкослойной хроматографии и инфракрасными спектрами.

Вычислено, %: С 55,93; Н 5,87; N 5,43.

$C_{12}H_{15}NO_3 \cdot HCl$

Найдено, %: С 55,50; Н 6,27; N 5,31.

Препарат С. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 17,1 г (0,10 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 150 мл абсолютного этанола, в атмосфере азота при комнатной температуре (~20°С) по каплям добавляют раствор, состоящий из 44,1 г (0,44 моль) N-метилпиперазина, растворенного в 50 мл этанола. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Охлажденную реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный таким образом остаток разделяют между 100 мл диэтилового эфира и 100 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия. Отделенный водный слой затем промывают трижды 100 мл диэтилового эфира, охлаждают в ледяной бане и затем подкисляют концентрированной соляной кислотой. Полученные твердые продукты отфильтровывают и сушат на воздухе, после чего перетирают со 150 мл кипящего изопропилового спирта и перемешивают в течение двух минут. После фильтрования в горячем состоянии и сушки продукта получают 9,4 г (35%) чистого дигидрохлорида 4-(4-метилпиперазинометил)-бензойной кислоты в виде гемигидрата, т.пл. 310-312°С. Чистый продукт охарактеризовывают методом тонкослойной хроматографии и инфракрасной спектроскопии.

Вычислено, %: С 49,37; Н 6,99; N 8,86.

$C_{13}H_{17}N_2O_2 \cdot 2HCl\ 0,5H_2O$

Найдено, %: С 49,41; Н 6,37; N 8,70.

Препарат D. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 11,9 г (0,07 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 140 мл этанола в токе азота при комнатной температуре (~20°С) по каплям добавляют в течение 20 мин 17,0 г (0,15 моль) 2-этилпиперидина. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 23 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют в вакууме и получают твердый продукт белого цвета. Этот продукт растворяют в 100 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия и получают мутный раствор, который разбавляют 50 мл воды и экстрагируют трижды 75 мл диэтилового эфира. Водный слой охлаждают в ледяной бане и осторожно подкисляют 30 мл концентрированной соляной кислоты, после чего перемешивают на холоде в течение 20 мин. Все эти процедуры приводят к образованию масла желтого цвета, которое отделяют и растворяют в изопропаноле. Концентрирование полученного раствора в вакууме дает смолообразный твердый остаток белого цвета, который перетирают с приблизительно 20 мл этанола и получают твердый продукт белого цвета (выход 2,75 г), т.пл. 243-245°С. Этот продукт обозначают как фракцию А.

Твердый продукт, в конечном счете осевший в оставшемся водном слое, отфильтровывают и получают твердый продукт белого цвета (выход 3,35 г), т.пл. 242-244°С. Этот продукт представляет фракцию В.

Фракции А и В (обе слегка загрязненные примесями) затем соединяют и перекристаллизовывают из примерно 100 мл этанола и получают в результате 3,05 г (15%) чистого гидрохлорида 4-(2-этилпиперидинометил)бензойной кислоты, т.пл. 247-248°С. Чистый продукт охарактеризовывают методами тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрии, ядерным магнитным резонансом и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 63,48, Н 7,81, N 4,93.

$C_{15}H_{22}NO_2 \cdot HCl$

Найдено, %: С 63,19; Н 7,76; N 5,15.

Препарат Е. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 11,9 г (0,07 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 140 мл этанола в атмосфере азота при комнатной температуре (~20°С) в течение двадцати минут добавляют 17,5 г (0,155 моль) гептаметиленимина. Полученный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 27,5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. После этого раствора оставляют стоять при температуре окружающей среды в течение 64 ч. Растворитель отгоняют в вакууме и получают смолу оранжевого цвета. Смолу обрабатывают 100 мл 3 н. раствора водного гидроксида натрия и получают мутный раствор, который затем трижды экстрагируют 100 мл диэтилово-

го эфира. Основной водный слой выливают в охлажденную смесь, состоящую из 30 мл концентрированной соляной кислоты, содержащей 50 г льда. Получившуюся смесь затем перемешивают на холоду в течение 30 мин, после чего отделяют нерастворимое масло. Методом декантации водный слой отделяют от масла и концентрируют в вакууме, получив воскообразный твердый продукт белого цвета, который дважды промывают примерно 50 мл этанола и высушивают на воздухе, получая 38,15 г твердого продукта белого цвета. Твердый продукт промывают 400 мл горячего этанола для удаления нерастворимой неорганической части. Этанольный фильтрат концентрируют до объема примерно 175 мл и помещают в холодильник для того, чтобы индуцировать кристаллизацию. Выпавший белорозовой осадок отфильтровывают и получают 2,32 г (12%) чистого гидрохлорида 4-(1-азециклооктилметилбензойной кислоты в виде четверть гидрата, т.пл. 224-226°С. Дополнительный чистый продукт, выделенный позже из этанольного маточного раствора (выход 9,85 г) увеличивает общий выход конечного продукта до 12,17 г (61%). Чистый продукт охарактеризовывают методами масс-спектроскопии, ядерного магнитного резонанса, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 62,49; Н 7,87; N 4,86.

$C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,25\ H_2O$

Найдено, %: С 62,53, Н 7,63; N 4,85.

Препарат F. Смесь, состоящую из 17,1 г (0,10 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты, 15,0 г (0,33 моль) диметиламина и 200 мл этанола, помещают в сосуд из нержавеющей стали объемом 500 мл. Запечатанный сосуд помещают в масляную баню, которую нагревают до 90°С и всю систему нагревают до 85-90°С в течение 21 ч. Реакционную смесь затем охлаждают в ледяной бане в течение часа. Бомбу открывают и ее содержимое отфильтровывают, удалив небольшое количество нерастворимого продукта белого цвета. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая в результате продукт белого цвета, воскообразный, содержащий небольшое количество масла. Остаток растворяют в 50 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагируют трижды 50 мл диэтилового эфира. Основной водный слой охлаждают и подкисляют 13,5 мл концентрированной соляной кислоты. Полученный шлемообразный продукт перемешивают затем на холоде в течение 30 мин, после чего отфильтровывают и получают твердый остаток бежевого цвета (выход 15,1 г). Этот твердый остаток не был желаемым продуктом. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают твердый остаток, который промывают примерно 40 мл этанола и высушивают в вакууме, получая твердое вещество не совсем белого цвета. Остатки перекристаллизовывают из этанола и получают 2,63 г (12%) чистого гидрохлорида 4-(N,N-диметиламинометил)бензойной кислоты в виде четверть гидрата, т.пл. 225°С, разл. Чистый продукт охарактеризовывают методами масс-спектроскопии, ядерного магнитного резонанса, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 54,55; Н 6,64; N 6,36.

$C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$

Найдено, %: С 54,26; Н 6,61; N 6,46.

Препарат G. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 17,1 г (0,10 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 200 мл этанола в атмосфере азота при комнатной температуре (~20°С), по каплям в течение 20 мин добавляют 32,3 г (0,44 моль) диэтиламина. Полученную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 17 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют в вакууме и получают смесь твердого продукта с маслом. Полученный остаток затем растворяют в 50 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагируют 50 мл диэтилового эфира. Основной водный слой подкисляют 3 н. соляной кислотой до pH 3, затем концентрируют полученный кислый раствор при пониженном давлении и получают в конечном счете неочищенный, твердый продукт бежевого цвета. Продукт затем переносят в примерно 300 мл этанола и отфильтровывают, удалив нерастворимый хлорид натрия, концентрируют затем фильтрат в вакууме и получают неочищенный продукт бе-

лого цвета (выход 33,5 г). Последний материал перекристаллизовывают из примерно 50 мл изопропанола и отфильтровывают, получая 15,0 г материала, плавящегося при 140-160°С (фракция А). Дополнительные 1,8 г продукта выделяют из маточного раствора, и этот материал плавился при 125-140°С (фракция В). Фракции А и В соединяют и переносят в 175 мл изопропанола, затем концентрируют спиртовый раствор до 125 мл. Полученный кристаллический продукт отфильтровывают, получая в результате 13,0 (54%) чистого гидрохлорида 4-(N,N-диэтиламинометил)бензойной кислоты, т.пл. 191-193°С (по литературным данным т.пл. 185°С. Чистый продукт охарактеризовывают методом масс-спектроскопии, ядерного магнитного резонаса, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Препарат Н. К хорошо перемешиваемой смеси, состоящей из 14,3 г (0,084 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в атмосфере азота, при комнатной температуре (20°С) добавляют 25 г (0,185 моль) N-метил-N-(β-фенилэтил)-амина, растворенного в 50 мл абсолютного этанола. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры. Охлажденную реакционную смесь концентрируют в вакууме, разделяют на три части между 100 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия и 100 мл диэтилового эфира. Основной водный слой охлаждают в ледяной бане, осторожно подкисляют концентрированной соляной кислотой и получают твердый осадок белого цвета. Последний продукт отфильтровывают и затем энергично перемешивают в ацетонитриле в течение 30 мин. После фильтрования смеси и высушивания в конечном результате получают 20,26 г (79%) гидрохлорида 4-(N-метил)-N-(β-фенилэтил)аминометил-бензойной кислоты, с т.пл. 268-269°С в виде кристаллического порошка белого цвета. Продукт охарактеризовывают методом тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения. В таком виде он был использован в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Препарат I. К хорошо перемешиваемой смеси, состоящей из 20,0 г (0,117 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 150 мл абсолютного спирта (этанола) в атмосфере азота при комнатной температуре (20°С) по каплям добавляют раствор, состоящий из 27,7 г (0,245 моль) N-метил-N-циклогексиламина, растворенного в 50 мл абсолютного этанола. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 20 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Охлажденную реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разделяют между 100 мл диэтилового эфира и 100 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия. Основной водный слой затем отделяют и экстрагируют трижды диэтиловым эфиром, после чего охлаждают в ледяной бане, затем осторожно подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 1. Это приводит к образованию масла, и получившуюся систему масло/вода энергично перемешивают с 200 мл метиленхлорида. В результате образуется тонкая полоска масла между двумя слоями водной органической фазы, этот масляный слой отделяют и затем тщательно перетирают с диэтиловым эфиром, получая в конечном счете твердый продукт белого цвета. Последний продукт собирают, отфильтровав на фильтре с разряжением, затем растирают с горячим изопропанолом и отфильтровывают снова, высушивают и получают 13,5 г (41%) чистого гидрохлорида 4-(N-метил-N-циклогексиламинометил)бензойной кислоты в виде гидрата, т.пл. 266-268° С. Чистый продукт охарактеризовывают методами тонкослойной хроматографии и инфракрасной спектроскопии.

Вычислено, %: С 59,89; Н 7,37; N 4,66.

$C_{15}H_{20}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Найдено, %: С 59,67; Н 7,14; N 4,45.

Препарат J. К хорошо перемешиваемой смеси, состоящей из 15,4 г (0,095 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 150 мл абсолютного этанола при комнатной температуре (~20°С) в атмосфере азота, по каплям добавляют раствор, состоящий из 30 г (0,2125 моль) 4-хлор-N-метиланилина, растворенного в 50 мл абсолютного этанола. Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 20 ч и затем охлаждают до комнатной

температуры. Охлажденную реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разделяют между 100 мл диэтилового эфира и 100 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия. Основной водный слой отделяют и экстрагируют трижды диэтиловым эфиром, после чего охлаждают в ледяной бане, осторожно подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH = 1 и получают желтовато-белый осадок. Последний продукт отфильтровывают на фильтре с разряжением, растирают с горячим изопропанолом, вновь отфильтровывают и высушивают и получают в конечном результате 16,0 г (64%) чистой 4-[N-метил-N-(парахлорфенил)-аминометил] бензойной кислоты, т.пл. 183-191°С. Чистый продукт охарактеризовывают методами хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 65,34; Н 5,12; N 5,08.

$C_{15}H_{14}ClNO_4$

Найдено, %: С 65,28; Н 5,11; N 4,98.

Препарат К. В четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой, делительной воронкой и термометром объемом 300 мл, помещают 40%-ный водный раствор (61 мл) метиламина (24,18 г, 0,78 моль), который охлаждают до 5°С в бане, содержащей смесь лед-вода-соль. N,N-диметилхлорацетамид (24,3 г, 0,20 моль) затем по каплям добавляют к раствору в течение 30 мин, при этом температуру в реакционном сосуде поддерживают в интервале от 0 до 10°С в течение всей стадии. После того как добавление было завершено, реакционную смесь перемешивают при 0-5°С в течение 7 ч и затем ее помещают в холодильник, где и оставляют на ночь (16 ч). Воду и избыток метиламина удаляют путем выпаривания при пониженном давлении и получают остаток в виде масла бледно-желтого цвета, которое подвергают вакуумной дистилляции. После того как отгоняют 3,4 г фракции, кипящей при 25-30°С при давлении 20 мм рт.ст. продукт, оставшийся в колбе, затвердевает с образованием воскообразного продукта не совсем белого цвета, который затем перекристаллизовывают из 125 мл изопропанола. Этот продукт (выход 19,5 г) затем перекристаллизовывают из 50 мл этанола. Получившиеся кристаллы белого цвета отфильтровывают и высушивают, получая в результате 10,4 г (34%) чистого гидрохлорида N,N-диметил-2-метиламиноацетамида в виде четверть гидрата, т.пл. 171-173°С. Чистый продукт охарактеризовывают методом масс-спектроскопии, ядерного магнитного резонанса, тонкослойной хроматографии, спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 38,22; Н 8,66; N 17,83.

$C_5H_{12}N_2O \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$

Найдено, %: С 38,31; Н 8,38; N 18,01.

Препарат L. Раствор, состоящий из 9,16 г (0,06 моль) N,N-диметил-2-метиламиноацетамид гидрохлорида (получен в виде четверть гидрата препарата К), растворенного в 24 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия, перемешивают при комнатной температуре (20°С) в течение 20 мин. Раствор концентрируют в вакууме, удалив воду, а остаток промывают трижды примерно 30 мл этанола, в результате получают маслянистый твердый продукт белого цвета. К остатку добавляют затем 40 мл этанола, и полученную смесь нагревают до кипения, после чего отфильтровывают, удалив нерастворенный хлорид натрия.

Полученный этанольный фильтрат в течение пяти минут по каплям добавляют к хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 4,43 г (0,026 моль) α-хлор-пара-толуиловой кислоты в 40 мл этанола, в атмосфере азота при комнатной температуре (~20°С). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем нагревают с обратным холодильником, затем добавляют 20 мл этанола и вновь продолжают нагревание с обратным холодильником до 18,5 ч. Конечную реакционную смесь отфильтровывают в горячем состоянии и затем охлаждают до комнатной температуры, после чего концентрируют в вакууме, получая маслянистый твердый остаток. Этот остаток затем растворяют в 50 мл 3 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагируют дважды 40 мл диэтилового эфира. Основной водный слой выливают в 17,5 мл концентрированной соляной кислоты, содержащей примерно

35 мл ледяной воды. После охлаждения смеси в ледяной бане ее отфильтровывают для удаления твердых примесей белого цвета, фильтрат концентрируют в вакууме и полученный остаток промывают примерно 30 мл этанола и затем отгоняют растворитель. Полученный таким образом продукт белого цвета затем растворяют в примерно 150 мл горячего этанола, отфильтровывают для удаления неорганических веществ, и полученный фильтрат упаривают при пониженном давлении до получения твердого продукта белого цвета. Неочищенный продукт затем растирают примерно в 175 мл горячего изопропанола и отфильтровывают, получая при этом 2,55 г (34%) чистого гидрохлорида 4-[N-метил-N-(N',N'-диметилкарбамилметиламинометил]бензойной кислоты в виде полугидрата, т.пл. 230°С (разл.). Дополнительное количество чистого продукта (выход 1,98 г) позднее выделяют из изопропанольного маточного раствора, в результате получая суммарный выход конечного продукта 4,53 г (61%). Чистый продукт охарактеризовывают данными ядерного магнитного резонанса тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 52,79, Н 6,82, N 9,47.

$C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Найдено, %: С 52,97; Н 6,37; N 9,35.

Препарат М. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 8,5 г (0,05 моль) α-хлор-пара-толуоловой кислоты в 100 мл этанола в атмосфере азота при комнатной температуре (20°С) в течение 15 мин добавляют 7,9 г (0,10 моль) пиридина. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры. Охлажденную реакционную смесь отфильтровывают и выделенный продукт высушивают, в конечном итоге получают 9,72 г (78%) чистого 1-(4-карбоксибензил)пиридиний хлорида, т.пл. 252-253°С. Чистый продукт охарактеризовывают методами масс-спектроскопии, данными ядерного магнитного резонанса, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 62,53; Н 4,84; N 5,61.

$C_{13}H_{21}ClNO_2$

Найдено, %: С 62,60; Н 4,87; N 5,66.

Препарат N. К 9,21 г (0,035 моль) гидрохлорида 4-(пиперидинометил)бензойной кислоты (препарат А) в атмосфере азота добавляют 55 мл тионилхлорида (89,65 г, 0,753 моль), что приводит к образованию суспензии белого цвета. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2,75 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры (~20°С). Полученный раствор желтого цвета концентрируют в вакууме, удаляя избыток тионилхлорида, а остаток промывают примерно 30 мл бензола и затем примерно 30 мл метиленхлорида, получая в результате твердый продукт не совсем белого цвета. Неочищенный гидрохлорид 4-(пиперидинометил)бензоилхлорида используют в следующей реакционной стадии без дальнейшей очистки. Выход продукта количественный.

Препарат О. К 1,8 г (0,007 моль) гидрохлорида 4-(морфолинометил)-бензойной кислоты препарат В добавляют в атмосфере азота 10 мл тионилхлорида (16,3 г, 0,137 моль), что приводит к образованию смеси бледно-желтого цвета, которую затем нагревают с обратным холодильником в течение 22 ч. Полученный мутный раствор желтого цвета концентрируют в вакууме, удаляя избыток тионилхлорида, и полученный таким образом неочищенный твердый остаток белого цвета промывают примерно 10 мл метиленхлорида, а затем примерно 10 мл бензола (дважды), в результате получая кристаллический продукт белого цвета. Таким образом, легко получают 1,88 г (99%) по существу чистого гидрохлорида 4-(морфолинометил)бензоилхлорида, т.пл. 227-230°С (разл.). Последний продукт используют в дальнейшей реакционной стадии без какой-либо очистки. Выход продукта количественный.

Препарат Р. К 20 г (0,065 моль) дигидрохлорида 4-(4-метилпиперазинометил)-бензойной кислоты (получен как гемигидрат, препарат С) в атмосфере азота добавляют 119 мл тионилхлорида (194 г, 1,625 моль), что приводит к образованию суспензии бежевато-белого цвета. Реакционную смесь нагревают в течение 24 ч и затем охлаждают до комнатной температуры (~20°С). По-

лученную суспензию отфильтровывают, выделенные твердые продукты промывают диэтиловым эфиром и высушивают, в конечном счете получают 17,0 г (81%) чистого дигидрохлорида 4-(4-метилпиперазинометил)бензоилхлорида, т.пл. 260-263°С.

Препарат Q. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 1,4 г (5,0 ммоль) гидрохлорида 4-(2-этилпиперединометил)бензойной кислоты (препарат D) в 25 мл метиленхлорида в атмосфере азота по каплям в течение 10 мин добавляют раствор, состоящий из 1,4 г (11,0 моль) оксалилхлорида, растворенного в 10 мл метиленхлорида. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение трех часов, после чего охлаждают до комнатной температуры (20°С). Охлажденный бесцветный раствор упаривают при пониженном давлении, полученный остаток промывают дважды примерно 30 мл бензола, после чего отгоняют растворитель и получают твердый продукт белого цвета. После перетира этого продукта с примерно 50 мл изопропилового эфира, фильтрования и сушки получают 1,55 г по существу чистого гидрохлорида 4-(2-этилпиперидинометил)бензоилхлорида, т.пл. 164-166°С. Последний продукт используют в следующей реакционной стадии без какой-либо очистки. Выход продукта количественный.

Препарат R. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 2,0 г (7,0 ммоль) четверть гидрат гидрохлорида 4-(1-азациклооктилметил) бензойной кислоты (препарат E) в 35 мл метиленхлорида в атмосфере азота по каплям добавляют в течение 10 мин раствор, состоящий из 1,9 г ((0,015 моль) оксалилхлорида, растворенного в 15 мл метиленхлорида. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение трех часов, после чего охлаждают до комнатной температуры (~20°С). Полученный таким образом раствор разового цвета упаривают при пониженном давлении, образовавшийся остаток промывают дважды примерно 30 мл бензола и после отгонки растворителя получают твердый остаток не совсем белого цвета. Этот остаток растирают с примерно 50 мл изопропилового эфира, отфильтровывают и высушивают, после этих процедур получая 2,26 г по существу чистого гидрохлорида 4-(1-азациклооктилметил)бензоилхлорида, т.пл. 173-175°С. Полученный продукт используют в дальнейшей реакционной стадии без какой-либо очистки. Выход продукта количественный.

Препарат S. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 2,2 г (0,01 моль) четверть гидрат гидрохлорида 4-(N,N-диметиламинометил) бензойной кислоты (препарат F) в 70 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляют 2,8 г (0,022 моль) оксалилхлорида. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры (20°С). Полученный таким образом бесцветный раствор упаривают при пониженном давлении, образовавшийся остаток промывают дважды примерно 40 мл смеси бензол: метиленхлорид (1:1 по объему), отгоняют растворитель, получая в результате твердый продукт белого цвета. После растирания этого продукта с примерно 30 мл диэтилового эфира, последующей фильтрации и сушки в конечном результате получают 2,15 г (92%) гидрохлорида 4-(N,N-диметиламинометил)-бензоилхлорида, т.пл. 187°С. Этот продукт используют в последующей реакционной стадии без дальнейшей очистки.

Препарат T. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 1,34 г (5,0 ммоль) 4-(N,N-диэтиламинометил)бензойной кислоты (препарат F) в 25 мл метиленхлорида в атмосфере азота в течение 5 мин добавляют раствор, состоящий из 1,5 г (0,0118 моль) оксалилхлорида, растворенного в 5 мл метиленхлорида. Полученную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 17 ч, после чего реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры (~20°С). Полученный таким образом бесцветный раствор упаривают при пониженном давлении, образовавшийся остаток промывают дважды метиленхлоридом, после чего отгоняют растворитель и получают твердый продукт белого цвета. Таким образом, легко получен по существу чистый гидрохлорид 4-(N,N-диэтиламинометил)бензоилхлорида, который используют в следующей реакционной ста-

дии без какой-либо очистки. Выход продукта количественный.

Препарат U. К хорошо перемешиваемой суспензии, состоящей из 4,0 г (0,0131 моль) гидрохлорида 4-[N-метил-N-(β-фенилэтил)аминометил] бензойной кислоты (препарат H) в 100 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляют 3,49 г (0,0275 моль) оксалилхлорида (2,4 мл) и получают суспензию белого цвета. Эту смесь нагревают с обратным холодильником в течение двух часов, после чего добавляют дополнительные 7,28 г (0,0574 моль) оксалилхлорида (5 мл) и продолжают нагревание еще в течение 5 ч. Полученную таким образом суспензию концентрируют при пониженном давлении почти до сухости, после чего полученный остаток азетропируют дважды бензолом, растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают, получая твердый продукт белого цвета. Таким способом получают по существу чистый гидрохлорид 4-[N-метил-N-(β-фенилэтил)аминометил] бензоилхлорида. Этот продукт используют в последующей реакционной стадии практически без дальнейшей очистки. Выход продукта количественный.

Препарат V. К 2,83 г (0,01 моль) гидрохлорида 4-(N-метил-N-циклогексил-аминометил)бензойной кислоты (гидрат, препарат U) в атмосфере азота добавляют 10,25 г (0,10 моль) тионилхлорида (7,3 мл). Раствор желтого цвета нагревают с обратным холодильником в течение трех часов, после чего охлаждают до комнатной температуры (~20°C). Охлажденную реакционную смесь концентрируют в вакууме, после чего полученный остаток азеотропируют дважды бензолом, после этого растирают с диэтиловым эфиром и получают твердый продукт белого цвета. После фильтрования собранный материал хорошо промывают диэтиловым эфиром и высушивают, получают в результате 2,4 г (80%) чистого гидрохлорида N-(N-метил-N-циклогексиламинометил) бензоилхлорида. Последний продукт используют как таковой в последующей реакционной стадии без какой-либо очистки.

Препарат W. К 3,12 г (0,011 моль) 4-[N-метил-N-(пара-хлорфенил)аминометил]бензойной кислоты (препарат Y) в атмосфере азота добавляют 10,25 г (0,10 моль) тионилхлорида (7,3 мл) и получают раствор желтого цвета. Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры (~20°C). Полученную таким образом реакционную смесь концентрируют в вакууме почти до сухости, образовавшийся остаток азеотропируют дважды бензолом, в результате получают масло. Масло растирают с диэтиловым эфиром, после этого отфильтровывают на фильтре с разряжением и высушивают в вакууме до постоянного веса, в результате получая 1,3 г (36%) гидрохлорида 4-[N-метил-N-(пара-хлорфенил)аминометил]бензоилхлорида в виде кристаллического продукта бежевого цвета. Этот продукт используют в последующей реакционной стадии как таковой без последующей какой-либо очистки.

Препарат X. К 1,43 г (0,005 моль) гидрохлорида 4-[N-метил-N-(N',N'-диметилкарбамилметиламинометил)] бензойной кислоты (гемигидрат, препарат L) в атмосфере азота добавили 15 мл тионилхлорида (24,45 г, 0,205 моль), получают в результате суспензию желтого цвета. Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры (20° C). Полученный таким образом раствор желтого цвета концентрируют в вакууме, отогнав избыток тионилхлорида, полученный остаток азеотропируют дважды с 10 мл метиленхлорида, после чего получают пенообразный продукт не совсем белого цвета. Таким путем легко получают по существу чистый гидрохлорид 4-[N-метил-N-(N',N'-диметилкарбамилметил)-аминометил]бензоилхлорида, который используют в последующей реакционной стадии как таковой без какой-либо очистки. Выход продукта количественный.

Препарат Y. К 1,37 г (0,05 моль) 1-(4-карбоксибензилпиридинийхлорида) (препарат M) в атмосфере азота добавляют 10 мл тионил-хлорида (16,3 г, 0,137 моль) и получают частично смешанный раствор. Эту смесь нагревают с обратным холодильником в течение 23,5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры (~20°C). Полученный таким образом прозрачный раствор желтого цвета концентрируют в вакууме, удаляя

избыток тионилхлорида, а полученный остаток (смола желтого цвета) дважды промывают примерно 50 мл бензола, затем отгоняют растворитель и получают твердый продукт белого цвета. Таким путем легко получают по существу чистый 1-(4-хлоркарбонилбензил)пиридиний-хлорид), т.пл. 201-203°С, с разложением, который затем используют в последующей реакционной стадии без какой-либо очистки. Выход продукта количественный.

Пример 1. Перемешиваемый раствор, состоящий из 9,94 г (0,03 моль) 4-окси-2-метил-N-(2-пиридинил--2Н--1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1--диоксида), растворенного в 500 мл метиленхлорида в атмосфере сухого азота, охлаждают в ледяной бане и обрабатывают 10,93 г (0,036 моль) триэтиламина (15,1 мл), после чего добавляют 9,87 г (0,036 моль) гидрохлорида 4-(пиперидинометил)-бензоилхлорида (препарат N) порциями в течение пяти минут. Полученную смесь затем перемешивают на холоде в течение 15 мин и затем при комнатной температуре (~20°С) в течение 19,5 ч. Перемешанную смесь экстрагируют последовательно два раза водой (250 мл), дважды 250 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и один раз 250 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Суммарный органический слой затем высушивают над безводным сульфатом натрия в течение пяти часов. После удаления осушителя путем фильтрации и упаривания растворителя при пониженном давлении получают твердый продукт желтовато-коричневого цвета в виде неочищенного остатка. Остаток растирают с примерно 100 мл этилацетата и оставляют отстаиваться в течение 2,5 ч перед фильтрованием. Неочищенный продукт растворяют в 250 мл этилацетата, отфильтровывают, и полученный фильтрат концентрируют до объема примерно 175 мл и оставляют отстаиваться на воздухе при комнатной температуре, в результате получают твердый продукт белого цвета, который последовательно отфильтровывают и высушивают, после чего получают 6,45 г (44%) чистого 2-метил-4-[4-(пиперидинометил)бензоилокси]-N-(2-пиридинил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, т.пл. 171°С (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методами тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 63,14; Н 5,30; N 10,52.

$C_{28}H_{28}N_4O_5S$

Найдено, %: С 63,08; Н 5,18; N 10,45.

Пример 2. Перемешиваемый раствор, состоящий из 17,3 г (0,05 моль) 4-окси-2-метил-N-(6-метил-2-пиридинил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 850 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 18,21 г (0,18 моль) триэтиламина. Этот раствор охлаждают в ледяной бане и затем обрабатывают 17,82 г (0,065 моль) N-(пиперидинометил)бензоилхлорид гидрохлорида, который добавляют порциями в течение пяти минут. Полученный раствор перемешивают при 5°С в течение 20 мин и затем при комнатной температуре (20°С) в течение одного часа. Реакционную смесь последовательно экстрагируют дважды 250 мл воды, дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Суммарный органический слой затем сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, удаляют растворитель упариванием при пониженном давлением. Образовавшийся остаток растирают со 150 мл этилацетата и отфильтровывают, получают 23,85 г неочищенного продукта. Последний продукт перекристаллизовывают из 200 мл смеси хлороформ:гексан, взятых в объемном отношении 1:1, в результате получают 9,07 г (33%) чистого 2-метил--N-(6-метил-2-пиридинил)-4-[4-(пиперидинометил)бензоилокси]-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, т.пл. 178°С (разл.). Дополнительно выделяют 7,4 г продукта из фильтрата (2%). Чистый продукт охарактеризовывают методами тонкослойной хроматографии, спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 63,72; Н 5,53; N 10,25.

$C_{29}H_{30}N_4O_5S$

Найдено, %: С 63,95; Н 5,61; N 10,47.

Пример 3. Перемешиваемый раствор, состоящий из 6,0 г

(0,018 моль) 4-окси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 150 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 6,07 г (0,06 моль) триэтиламина (8,4 мл). Полученный раствор желтого цвета охлаждают в ледяной бане и порциями в течение 15 мин добавляют 5,52 г (0,02 моль) 4-(морфолинометил)бензоилхлорид гидрохлорида (препарат D). К реакционной смеси добавляют дополнительную 50 мл порцию метиленхлорида, перемешивают на холоде в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре (20°C) в течение 19 ч. Перемешанный раствор последовательно экстрагируют дважды 200 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме до пенообразного остатка светло-желтого цвета. Пену растирают со 100 мл этилацетата и затем отфильтровывают, получают бледный желтовато-белый твердый продукт (выход 4,7 г), который плавится при 177°C (с разложением). Последний продукт растворяют в 200 мл этилацетата, отфильтровывают и полученный фильтрат концентрируют до объема примерно 100 мл и оставляют отстаиваться при комнатной температуре. Выделившийся кристаллический продукт отфильтровывают, получив твердый продукт бежевого цвета (выход 2,65 г), который плавится при 180°C (разл.). После дальнейшей очистки продукта путем перекристаллизации из примерно 50 мл бензола, фильтрации и сушки, в конечном итоге получают 1,45 г (15%) чистого 2-метил-4-[4-(морфолинометил)бензоилокси]-N-(2-пиридинил-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида), т.пл. 178°C (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методами тонкослойной хроматографии, спектрами инфракрасного поглощения, в дополнение к элементарному анализу.

Вычислено, %: C 60,66; H 4,90; N 10,48.

$C_{27}H_{26}N_4O_8S$

Найдено, %: C 60,52; H 4,94; N 10,54.

Пример 4. Перемешиваемый раствор, состоящий из 2,07 г (0,006 моль) 4-окси-2-метил-N-(6-метил-2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 20 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 2,0 г (0,0198 моль) триэтиламина (2,8 мл). Полученный раствор охлаждают в ледяной бане, в течение 15 мин добавляют раствор, состоящий из 1,82 г (0,0066 моль) 4-(морфолинометил)бензоилхлорид гидрохлорида в 30 мл метиленхлорида. Полученную реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре (~20°C) в течение 23 ч. Перемешанный раствор последовательно экстрагируют дважды 50 мл воды, дважды 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и один раз 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой затем высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получив пенообразный продукт желтого цвета, который растирают с примерно 20 мл этилацетата и оставляют отстаиваться на ночь. После того, как шлам отфильтровывают, получают твердый продукт не совсем белого цвета (выход 2,56 г), который перекристаллизовывают, и 150 мл горячего этилацетата отфильтровывают и высушивают, получив в конечном итоге 1,20 г (37%) чистого 2-метил-N-(6-метил-2-пиридинил)-4-(4-морфолинометил)бензоилокси-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида в виде кристаллов белого цвета, плавящихся при 197°C (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методами масс-спектроскопии, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: C 61,30; H 5,14; N 10,21.

$C_{28}H_{28}N_4O_6S$

Найдено, %: C 60,91; H 5,10; N 10,09.

Пример 5. Перемешиваемый раствор, состоящий из 13,3 г (0,040 моль) 4-окси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 1000 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 18,4 г (0,183 моль) триэтиламина (25,5 мл). Полученный раствор затем обрабатывают суспензией, состоящей из 17 г (0,0522 моль)

4-(4-метилпиперазинометил)бензоилхлорид гидрохлорида (препарат Р) в 500 мл метиленхлорида, которую добавляют порциями. Полученную реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Перемешанную смесь последовательно экстрагируют трижды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, после чего органический слой высушивают над безводным сульфатом магния. После удаления осушающего агента фильтрованием и растворителя упариванием при пониженном давлении получают пенообразный продукт, который затем переносят в 2 л кипящего этилацетата. После удаления фильтрацией нерастворимых примесей полученный прозрачный фильтрат концентрируют в вакууме до объема примерно 100 мл. Полученный твердый продукт желтого цвета отфильтровывают и высушивают, получив в конечном итоге 6,0 г (27%) чистого 2-метил-4-[4-метил-пиперазинометил-бензоилокси]-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида в виде четверть гидрата, т.пл. 170-173°С (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методами ядерного магнитного резонанса, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 60,91; Н 5,39; N 12,69.

$C_{28}H_{29}N_5O_5S \cdot 0,25H_2O$

Найдено, %: С 60,83; Н 5,38; N 12,34.

Пример 6. Перемешиваемый раствор, состоящий из 2,65 г (0,0077 моль) 4-окси-2-метил-N-(6-метил-2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 150 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 2,48 г (0,0246 моль) триэтиламина (3,44 мл). Полученный раствор затем обрабатывают суспензией 3,0 г (0,0092 моль) 4-(4-метилпиперазинометил)бензоилхлорид гидрохлорида в 50 мл метиленхлорида, которую добавляют порциями. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре примерно 18 ч. Перемешанную смесь последовательно экстрагируют дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, после чего органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия. После удаления осушающего средства путем фильтрации и упаривания растворителя при пониженном давлении получают пенообразный остаток оранжевого цвета. Этот пенообразный остаток растворяют в 500 мл этилацетата, отфильтровывают, и концентрируют до объема примерно 50 мл, после чего оставляют стоять при комнатной температуре. Выделившийся в результате твердый продукт белого цвета отфильтровывают и высушивают, получая в конечном итоге 800 мг (19%) чистого 2-метил-4-[4-метил-пиперазинометил-бензоилокси]-N-(6-метил-2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида в виде четверть гидрата, т.пл. 176-177°С. Чистый продукт охарактеризовывают методом тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 61,52; Н 5,61; N 12,47.

$C_{29}H_{31}N_5O_5S \cdot 0,25H_2O$

Найдено, %: С 61,37; Н 5,63; N 12,28.

Пример 7. Перемешиваемый раствор, состоящий из 1,32 г (0,004 моль) 4-окси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 25 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 1,33 г (0,0132 моль) триэтиламина - 1,84 мл. Образовавшийся раствор желтого цвета охлаждают в ледяной бане, и по каплям в течение 10 мин добавляют раствор, состоящий из 1,45 г (0,0048 моль) гидрохлорида 4-(2-этил-пиперидинометил)-бензоилхлорида (препарат Q), растворенного в 10 мл метиленхлорида. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре (20°С) в течение 18 ч, после чего греют с обратным холодильником в течение 24 ч. Эту смесь охлаждают до комнатной температуры и последовательно экстрагируют дважды 40 мл воды, дважды 40 мл водного раствора бикарбоната натрия и один раз 40 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, полученный фильтрат концентрируют в вакууме до образования пенообразного остатка желтого цвета, который затем растира-

ют с примерно 50 мл диэтилового эфира. Полученную смесь оставляют отстаиваться на ночь и затем отфильтровывают, получив твердый продукт бледно-желтого цвета (выход 1,7 г). Последний материал перекристаллизовывают из 30 мл этилацетата, полученный продукт отфильтровывают, получая в результате твердый продукт желтого цвета (выход 460 мг). Согласно данным тонкослойной хроматографии этот материал представляет желаемый продукт со следами примесей. Дальнейшую очистку проводят путем перекристаллизации из этилацетата (примерно 10 мл). Полученный кристаллический продукт желтого цвета отфильтровывают и высушивают, получая в конечном итоге 100 мг чистого 4-[4-(2-этил-пиперидинометил)бензоилокси] -2-метил-N--(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин--3-карбоксамид 1,1-диоксида в виде гемигидрата с т.пл. 156°C (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методом масс-спектроскопии, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: C 63,25; H 5,84; N 9,8.

$C_{30}H_{32}N_4O_5S \cdot 0,5H_2O$

Найдено, %: C 62,91; H 5,73; N 9,70.

Пример 8. Перемешиваемый раствор, состоящий из 1,82 г (0,0055 моль) 4-окси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H--1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 35 мл метиленхлорида, в атмосфере азота обрабатывают 1,82 г (0,018 моль) триэтиламина (2,5 мл). Полученный раствор желтого цвета охлаждают в ледяной бане, по каплям в течение 15 мин добавляют раствор, состоящий из 2,2 г (0,0066 моль) гидрохлорида 4-(2-азациклооктилметил)бензоилхлорида (препарат R), растворенного в 15 мл метиленхлорида. Образовавшийся реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре (20°C) в течение 40 ч. Перемешанную смесь последовательно экстрагируют дважды 50 мл воды, дважды 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и один раз 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Затем органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения пенообразного остатка желтого цвета, который затем растирают с примерно 75 мл диэтилового эфира. Полученную смесь оставляют отстаиваться на ночь и затем отфильтровывают, получив твердый продукт желтого цвета (выход 2,25 г). Этот продукт растворяют в 150 мл циклогексана и отфильтровывают, удалив нерастворимые примеси, после чего полученный фильтр концентрируют до объема примерно 75 мл. После того как сконцентрированный фильтрат отстоялся при комнатной температуре, получают твердый продукт бледно-желтого цвета, который отфильтровывают и высушивают, что приводит в конечном итоге к получению 480 мг (16%) чистого 4-[4-(1-азациклооктил-метил)-бензоилокси]-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H--1,2-бензоокситиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида в виде моногидрата, плавящегося при 163°C (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методами масс-спектроскопии, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: C 62,27; H 5,92; N 9,68.

$C_{30}H_{32}N_4O_5 \cdot H_2O$

Найдено, %: C 61,82; H 5,77; N 9,35.

Пример 9. Перемешиваемый раствор, состоящий из 2,65 г (0,008 моль) 4-окси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, растворенного в 35 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 2,67 г (0,0264 моль) триэтилена (3,7 мл). Полученный раствор светло-желтого цвета охлаждают в ледяной бане, добавляя в течение 10 мин суспензию, состоящую из 2,15 г (0,0092 моль) 4-(N,N-диметиламинометил)бензоилхлорид гидрохлорида (препарат S), в 40 мл метиленхлорида. Образовавшийся реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре (~20°C) в течение 41 ч. Перемешанную реакционную смесь последовательно экстрагируют один раз 60 мл воды, дважды 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и один раз 60 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Затем органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и полученный фильтрат

концентрируют в вакууме, получая пенообразный остаток желтого цвета. Этот остаток растирают 30 мл этилацетата и дают отстояться в течение трех часов, после чего отфильтровывают и получают твердый продукт бледно-желтого цвета (выход 1,6 г). Этот продукт перекристаллизовывают из 75 мл этилацетата. Образовавшийся в результате кристаллический продукт не совсем белого цвета отфильтровывают и высушивают, получая в конечном итоге 600 мл (15%) чистого 4-[4-(N,N-диметиламинометил)бензоилокси]-2-метил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида, т.пл. 173°С (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методами масс-спектроскопии спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 60,96; Н 4,91; N 11,37.

$C_{25}H_{24}N_4O_5S$

Найдено, %: С 60,40; Н 4,91; N 11,28.

Пример 10. Перемешиваемый раствор, состоящий из 1,7 г (0,005 моль) 4-окси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2Н--1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1 1,1-диоксида, растворенного в 20 мл метиленхлорида, в атмосфере сухого азота обрабатывают 556 мг (0,0055 моль) триэтиламина (0,40 мл). Полученный раствор желтого цвета охлаждают в ледяной воде, добавляя по каплям в течение 20 мин раствор, состоящий из 1,44 г (0,0055 моль) 4-(N,N-диэтиламинометил)бензоилхлорид гидрохлорида (препарат Т), растворенного в 20 мл метиленхлорида. Образовавшуюся реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре (~20°С) в течение 120 ч и затем концентрируют в вакууме, получая пенообразный продукт желтого цвета. Этот остаток растирают с примерно 25 мл этилацетата и оставляют отстаиваться на ночь (16 ч), после чего отфильтровывают и получают твердый продукт не совсем белого цвета (выход 5,2 г). Этот твердый продукт перекристаллизовывают из 30 мл этанола. Полученный кристаллический продукт не совсем белого цвета отфильтровывают и высушивают, получая в результате 1,1 г продукта, плавящегося при 128-133°С (разл.). Этот продукт затем растворяют в 300 мл этилацетата, после чего полученный фильтрат концентрируют в вакууме до объема примерно 150 мл. Органический концентрат затем оставляют стоять при комнатной температуре на ночь, образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывают и высушивают, в конечном результате получая 410 мг (14%) чистого 4-[4-(N,N-диэтиламинометил)-бензоилокси]-2-метил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид гидрохлорида в виде гемигидрата, плавящегося при температуре 181-183°С (разл.). Чистый продукт охарактеризовывают методами масс-спектроскопии, тонкослойной хроматографии и спектрами инфракрасного поглощения.

Вычислено, %: С 57,29; Н 5,34; N 9,90.

$C_{27}H_{28}N_4O_5 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Найдено, %: С 57,45; Н 5,25; N 9,82.

Пролекарства на основе оксикамов по изобретению легко могут быть приспособлены для применения в терапевтическом лечении артритов. Например, 2-метил-4-[4-(пиперидино-метилметил)-бензоилокси]-(2)-пиридинил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид представляет типичный и предпочтительный препарат, проявляющий противовоспалительную активность в стандартном тесте-отеке лап у крыс, вызываемом водорослевой диетой. Пероральное введение препарата в количестве 32 мг/кг приводит к уменьшению опухоли на 47%. Описанные парааминометилбензоилпроизводные проявляют дополнительные преимущества, например 2-метил-4-[4-(пипериоидно-метил)--бензоилокси]-N-(2-пиридинил)-2Н--1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид имеет значение биопригодности в случае крыс 84%, растворим в разбавленной кислоте и стабилен в разбавленной кислоте при 37°С более 24 ч, кроме того, проявляют высокую эффективность в качестве противовоспалительного обезболивающего средства при однократном приеме ежедневной дозы животными. Другие пролекарства изобретения представляют такие же результаты.

Описанные оксикамовые пролекарства изобретения можно вводить перорально, парэнтерально или использовать как средства местного действия (мази и т.д.). В основном, желательная дозировка этих соединений составляет от примерно 5,0 мг до примерно 1000 мг

в день, хотя возможны вариации, зависящие от веса и условий субъекта, который подлежит лечению, и от конкретного способа введения препарата. Однако наиболее желательная доза для ежедневного приема составляет от примерно 0,08 до 16 мг на кг веса тела, возможны вариации, тем не менее, зависящие от вида животного, подвергаемого лечению, и от его индивидуальной реакции на указанный медикамент, а также от выбранного типа фармацевтического состава, периода времени и интервала, через который производится прием препарата. В некоторых случаях дозировки ниже нижнего предела указанной области дозировок могут оказаться более чем адекватными, в то время как в других случаях еще более высокие дозировки могут быть использованы, при этом не вызывая никаких вредных побочных эффектов. Это обусловлено тем, что большая доза разбивается на несколько маленьких порций, принимаемых в течение дня.

Оксикамовые пролекарства изобретения можно вводить самостоятельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями одним из трех указанных способов. Более конкретно, новые терапевтические препараты изобретения могут вводиться в виде широкого разнообразия различных дозировочных форм, т.е. их можно комбинировать с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в виде таблеток, капсул, лепешек, твердых свечей, суппозитория, порошков, аэрозолей, кремов, мазей, желе, паст, притираний, примочек, водных суспензий, растворов для инъекций, эликсиров, сиропов, бальзамов и т.п. Более того, фармацевтические составы для перорального введения можно подсластить или ароматизировать. В общем, терапевтически эффективные соединения изобретения в таких дозировочных формах составляют от примерно 0,5 до примерно 90 мас.%.

Для перорального введения могут быть использованы таблетки, содержащие различные составляющие, такие как микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, вторичный кислый фосфат кальция и клицин, наряду с различными дезинтеграторами, как крахмал, предпочтительно кукурузный, картофельный или из тапиоки, алгиновая кислота и различные комплексные силикаты вместе с гранулирующими связующими типа поливинилпирролидона, желатина и камеди. Очень часто для таблетирования используют лабрикаторы, такие как натрий лаурилсульфат, стеарат магния и тальк. Твердые составы подобного типа могут быть также использованы как наполнитель для желатиновых капсул: предпочтительные материалы включают также лактозу или молочный сахар наряду с высокомолекулярными полиэтиленгликолями. Когда для перорального введения желательно использовать водные суспензии и/или эликсиры, то активный ингредиент может сочетаться с различными средствами для подслащивания и ароматизации, окрашивающими веществами и красителями, и, если желательно, эмульгирующие и/или суспендирующие средства, такие разбавители как вода, этанол, пропилен, гликоль, глицерин и их различные комбинации, могут использоваться.

Для парентерального введения могут быть использованы растворы этих оксикамовых пролекарств в кунжутном (сезамовом) масле или арахисовом масле или водном пропиленгликоле. Если это необходимо, водные растворы следует сделать буферными (pH = 8) и жидкий разбавитель сначала перевести в изотоническое состояние. Эти водные растворы можно использовать для внутривенных инъекций. Кроме того, названные оксикамовые пролекарства можно вводить как препараты местного действия при лечении воспалительных процессов кожи или глаз и в этом случае предпочтительно их применять в виде мазей, кремов, примочек, желе, паст, растворов и т.п. в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Противовоспалительную активность соединений изобретения проверяют согласно стандартному тесту - на отеке лап у крыс, вызываемом водорослевой диетой. Согласно этому тесту, противовоспалительная активность определяется как процент ингибирования отекообразования на задних лапах крыс-самцов альбиносов (вес от 150 до 190 г), вызываемого инъекцией водорослей под подошву лап. Инъекцию водорослей осуществляют в виде 1%-ной водной суспензии (0,05 мл) после пе-

рорального введения лекарства, которое, как правило, дают в виде водного раствора. Образование отека оценивают путем измерения объема сразу после инъекции и через три часа после инъекции водоросли. Увеличенные в объеме через три часа после инъекции водоросли представляет индивидуальную реакцию. Соединения считают активными, если разница в индивидуальной реакции крыс (группа из шести крыс), обработанных лекарством и контрольной группой, получившей только инъекцию, значительна по сравнению с результатами, полученными при использовании стандартного соединения подобного фенилбутазону, в количестве 33 мг/кг, вводимого пероральным путем.

Следующие n-аминометилбензоил производные 4-гидрокси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида и 4-гидрокси-2-метил-N-(6-метил-2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида по примерам 1-3, 5-7 и 9-10 соответственно были испытаны на противовоспалительную активность на крысах, используя стандартный метод испытания на вызванный каррантином отек лапы крысы в соответствие с общепринятой процедурой.

Соединения вводились орально в указанных дозах и получали результаты в % ингибирования отечности для каждого соединения по сравнению с контролем (т.е. без ввода соединения), что приведено в таблице.

Соединение по примеру	% ингибирования		
	32 мг/кг	10 мг/кг	3,0 мг/кг
1	65	58	38
2	60	32	23
3	61	49	34
5	60	50	40
6	55	-	-
7	42	-	-
9	69	54	50
10	53	-	-
Известное[x]	42/33	-	-

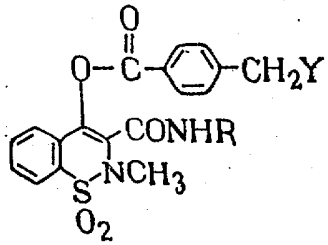
[x] Известное соединение (по патенту США № 4309427) 4-бензоилокси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид.

Производные по примерам 1-3, 5-7 и 9-10 соответственно и бензоил производное 4-гидрокси-2-метил-N-(2-пиридинил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид по примеру 3. (патент США) были испытаны на растворимость в разбавленной водной кислоте простым добавлением 10 мг используемого соединения в 2,0 мл (N соляной кислоты при комнатной температуре ~20°C). В этих одинаковых условиях было найдено, что соединения по изобретению обладают превосходной растворимостью (>5,0 мг/1,0 мл), в то время как известное соединение (по патенту США № 4309427) практически нерастворимо.

Таким образом, предложенные соединения обладают улучшенной по сравнению с известным противовоспалительной активностью.

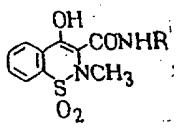
Формула изобретения

1. Способ получения n-аминометилбензоилпроизводных общей формулы

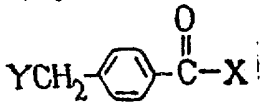


где R - 2-пиридил, 6-метил-2-пиридил,
Y - N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, пиперидино, 2-этил-пиперидино, 1-азациклооктил, N-метилпиперазино или морфолино,

или их фармацевтически приемлемых кислых аддитивных солей с неорганической кислотой, отличающийся тем, что оксикам общей формулы



где R имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с ацилгалогенидом формулы



где Y имеет указанные значения,
X - хлор или бром,

или его хлористоводородной аддитивной солью в инертном органическом растворителе в присутствии основания с использованием эквимолярного количества исходных реагентов при 0-20°С в течение 1-120 ч.

2. Способ по п.1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, в качестве инертного органического растворителя используют галогенированный низший углеводород, а в качестве основания - третичный амин.

Составитель Р.Марголина
Редактор В.Данко Техред Л.Сердюкова Корректор Н.Король

Заказ 176 Тираж 315 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул.Гагарина, 101