



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu nr —

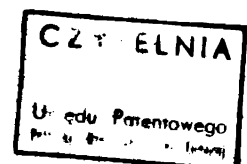
Int. Cl.⁴ C07D 417/12

Zgłoszono: 84 10 05 (P. 249912)

Pierwszeństwo: 83 10 06 Jugosławia

Zgłoszenie ogłoszono: 85 06 04

Opis patentowy opublikowano: 88 10 31



Twórcy wynalazku: Nataša Zupančič, Boris Šket, Pavel Zupet,
Marko Zupan

Uprawniony z patentu: KRKA, tovarna zdravil, n.sol.o,
Novo mesto (Jugosławia)

**Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku-3-karboksyamidu-N-/2-pirydylo-
-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyny**

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku-3-karboksyamidu -N-/2-pirydylo/ -2-metylo-4-hydroksy -2H-1,2-benzotiazyny o wzorze 1.

Związki tego rodzaju są dobrze znanymi niesterydowymi środkami przeciwzapalnymi. Wykazują one działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe i stosuje się je w leczeniu różnych chorób reumatycznych. Mechanizm ich działania polega na inhibitowaniu syntezy prostaglandyn wywołujących zapalenie w ludzkim organizmie. Mieszkanki farmaceutyczne podaje się doustnie lub pozajelitowo.

Zachodziła potrzeba opracowania ulepszonego sposobu wytwarzania związku o wzorze 1, takiego aby czas reakcji był krótszy, a wydajności większe. Istotą niniejszego wynalazku jest więc nowy sposób amidowania, z zastosowaniem nowego czynnika amidującego, nie opisanego w znanych zgłoszeniach patentowych, dotyczących wytwarzania związku o wzorze 1.

Wytwarzanie związku o wzorze 1 opisano w literaturze, np. w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 3 591 584 jako reakcję pomiędzy 1,1-dwutlenkiem 3,4-dwuhydro-2-metylo-4-okso -2H-1,2-benzotiazyny z izocyjanianem 2-aminopirydyli, w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 3 891 637 jako reakcję transamidowania 2-aminopirydyną 3-karboksyanilidu 4-hydroksy-2-metylo -2H-1,2-benzotiazyny w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 3 853 862 jako cyklizację N-metylo-N'-benzyloksykarbonylo -N-/2-pirydylo/glicynamidu, i w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 4 100 347 jako wytwarzanie chlorku kwasowego 3-karboksylo-4-hydroksy -2-metylo-2H-1,2-benzotiazyny z następną jego kondensacją z 2-aminopirydyną, a także w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 3 591 584, w którym 1,1-dwutlenek 3-metylokarboksylan-4-hydroksy -2-metylo-2H-1,2-benzotiazyny amiduje się 2-aminopirydyną.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 1,1-dwutlenek 3-alkilokarboksylanu 4-hydroksy-2-metylo-2H-1,2-benzotiazyny o wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, III rz. -butylowa, poddaje się reakcji z dwuami-
dem P-fenilo-N, N'-dwo-2-pirydylofosfoniowym o wzorze 3 w wyniku czego uzyskuje się związek o wzorze 1.

Amidowanie prowadzi się w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych, korzystnie w ksylenie i o-ksylenie, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną to jest 135°C–145°C.

Wytworzony surowy 1,1-dwutlenek 3-karboksyamidu-N- /2-pirydylo/-2-alkilo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyny oczyszcza się przez rekrytalizację, np. z mieszaniny 1 : 1 acetonu z metanolem lub mieszaniny 1 : 1 acetonu z izopropanolem.

Sposób wytwarzania związku o wzorze 3, to jest dwuamidu p-fenylo-N,N' -dwu-2-pirydylofosfoniowego opisano w Monatsch. Chem 91 (1960)836.

Związek o wzorze 2, to jest 1,1-dwutlenek 3-alkilokarboksylan-4-hydroksy-2-metylo-2H-1,2-benzotiazyny jest dostępny w handlu.

Niniejszy sposób amidowania związku o wzorze 2 dwuamidem P-fenylo-N,N' -dwu-2-pirydylofosfoniowym jest sposobem nowym, nie opisywanym w literaturze.

Korzyści ze stosowania niniejszego sposobu są następujące:

- a) znacznie krótsze czasy reakcji w porównaniu ze znanymi dotychczas sposobami
- b) w celu usunięcia alkoholu, np. metanolu, nie trzeba stosować sit molekularnych, ponieważ w reakcji tworzy się ester dwumetylowy kwasu p-fenylo-fosfoniowego o wzorze 4
- c) stosowany czynnik o wzorze 3 nie jest higroskopijny i nie ma zapachu, a więc jest trwalszy i jego przewóz jest łatwiejszy (zwykle stosowana 2-aminopirydyna ma przejmującą woń i jest bardzo higroskopijna, a więc istnieje niebezpieczeństwo niepożądanego hydrolizy substratu).

Sposób według wynalazku zilustrowano szczegółowo poniższymi przykładami.

Przykład I. 2,69 g (0,01 mola) 1,1-dwutlenku 3-metylokarboksylanu-4-hydroksy-2-metylo-2H-1,2-benzotiazyny i 3,10 g (0,01 mola) dwuamidu P-fenylo-N,N' -dwu-2-pirydylofosfoniowego zawieszono w 600 ml ksylenu (czystego do analizy – cz.d.a) i ogrzewano przez 7,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do zakończenia reakcji (kontrola drogą analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej na SiO₂ z zastosowaniem jako fazy ruchomej mieszaniny 96 : 4 etanolu z chloroformem). Rozpuszczalnik odparowano w wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem, oleistą pozostałość zawieszono w 20 ml etanolu, a wytrącony produkt odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytworzony w ten sposób 1,1-dwutlenek 3-karboksyamidu-N- /2-pirydylo/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyny (2,48 g, 75%), ma temperaturę topnienia 198–201°C. Dane spektroskopowe były zgodne z literaturowymi.

Przykład II. 2,69 g (0,01 mola) 1,1-dwutlenku 3-metylokarboksylanu-4-hydroksy-2-metylo-2H-1,2-benzotiazyny i 3,10 g (0,01 mola) dwuamidu P-fenylo-N,N' -dwu-2-pirydylofosfoniowego zawieszono w 600 ml o-ksylenu i ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po 6 godzinach reakcja zakończyła się (kontrola drogą analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej na SiO₂ z mieszaniną 96 : 4 etanolu z chloroformem jako fazą ruchomą). Rozpuszczalnik odparowano następnie w wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem, oleistą pozostałość zawieszono w 20 cm³ etanolu, a wytrącony produkt odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytworzony w ten sposób 1,1-dwutlenek 3-karboksyamidu-N- /2-pirydylo/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyny (2,35 g, 71%, ma temperaturę topnienia 198–201°C. Dane spektroskopowe były zgodne z literaturowymi.

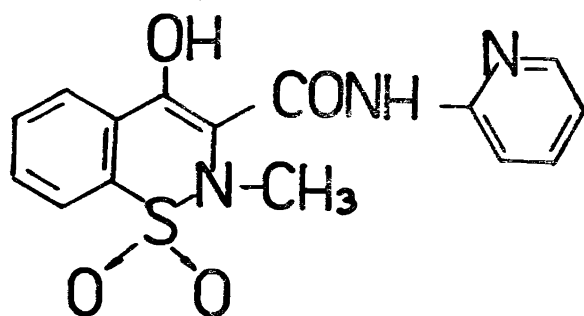
Podobne wyniki osiągnięto stosując związek o wzorze 2, w którym R oznaczał grupę etylową, propylową lub III-rz. butylową.

Zastrzeżenia patentowe

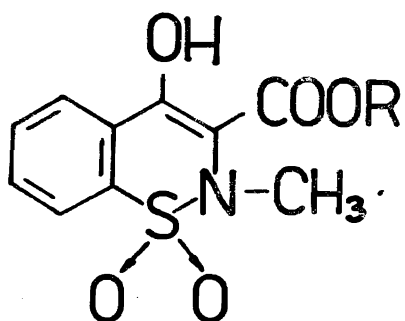
1. Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku 3-karboksyamidu-N- /2-pirydylo/-2-metylo-4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyny o wzorze 1, **znamienny tym**, że 1,1-dwutlenek 3-alkilokarboksylanu-4-hydroksy-2-metylo-2H-1,2-benzotiazyny o wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla poddaje się reakcji z dwuamidem p-fenylo-N,N' -dwu-2-pirydylofosfoniowym o wzorze 3.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji jako środowisko stosuje się obojętne rozpuszczalniki organiczne, a korzystnie ksylen i o-ksylen.

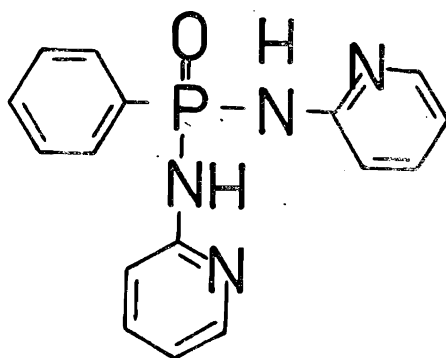
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję amidowania prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.



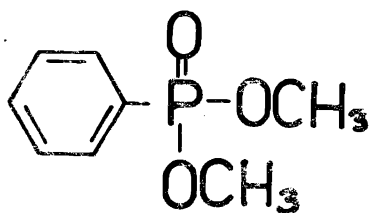
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4