

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228520
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 28 09 81

[21] (PV 7107-81)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 29 09 80
(191716) Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 15 09 83

[45] Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 417/12
A 61 K 31/54

[72]

Autor vynálezu LOMBARDINO JOSEPH GEORGE, NIAITIC, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

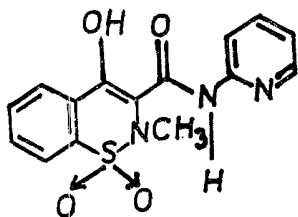
[73]

Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu

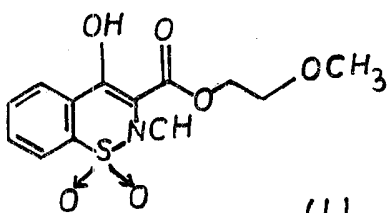
1

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby preparátu piroxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu), který je v medicíně zaveden jako účinný protizánětlivý prostředek a odpovídá vzorci II



(II)

za použití nového esteru, konkrétně 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxidu, odpovídajícího vzorci I

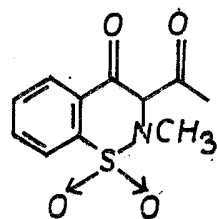


(I)

2

Vynález rovněž popisuje způsob výroby nového esteru shora uvedeného obecného vzorce I.

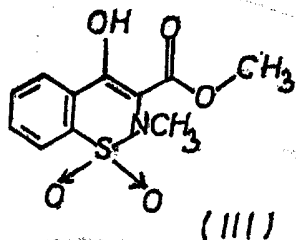
Je třeba poznamenat, že v dřívější praxi byla část sloučenin označována vzorcem



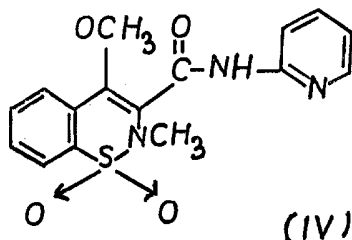
a tyto sloučeniny byly alternativně pojmenovávány jako deriváty 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxidu. Je třeba mít na zřeteli, že se v daném případě jedná o ekvivalentní tautomerní formy jedné a téže sloučeniny, a že vynález zahrnuje obě tyto tautomerní formy, i když z hlediska účelnosti je hovořeno pouze o jedné z nich.

Piroxicam původně popsal Lombardino v americkém patentním spisu č. 3 591 584. Způsob výroby piroxicamu v tomto spisu spočívá v reakci esteru příslušné 3-karboxylové kyseliny s 2-aminopyridinem. Konkrétněji

se jako tyto estery uvádějí alkylestery s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylalkylestery s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části. Specifickým esterem, který je popsán, je methylester odpovídající vzorci III



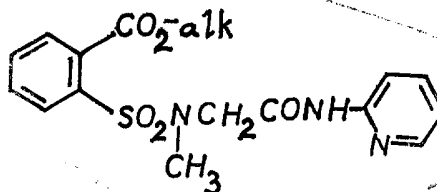
[viz rovněž Lombardino a spol., J. Med. Chem. **14**, str. 1171 — 1175 (1971)]. Nevýhoda tohoto jinak užitečného způsobu výroby piroxicamu spočívá v nepravidelné tvorbě značných množství velmi intenzívně zbarveného vedlejšího produktu. Tento velmi intenzívně zbarvený vedlejší produkt, který je možno odstranit pouze několikanásobným překrystalováním spojeným se značnou ztrátou produktu, způsobuje nepříjemné, silně žluté zbarvení vyrobeného piroxicamu i v případě, že je v tomto surovém produktu obsažen jen ve velmi malém množství (například 0,5 až 1 %). Tento vedlejší produkt byl izolován a identifikován jako sloučenina vzorce IV



Bylo zjištěno, že sloučenina vzorce IV nepochází z nečistot obsažených ve výchozí látce, ale že skutečně vzniká jako vedlejší produkt při shora zmíněné reakci. Není ještě úplně známo, jak se tato sloučenina v reakční směsi skutečně tvoří, i když metody zaměřené na rychlé odstraňování methanolu, vznikajícího jako vedlejší produkt, ihned jak vzniká snižují výskyt šarží piroxicamu s nepříjemným zbarvením. Tyto metody však nejsou zcela spolehlivé, a proto byly činěny pokusy nalézt ester, který by byl pro danou syntézu snadno dostupný a při jehož použití by v průběhu přípravy piroxicamu nevznikal obtížný vedlejší produkt, jako ether shora uvedeného vzorce IV.

Alternativní způsoby výroby piroxicamu, popsané v literatuře, zahrnují reakci 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxidu s 2-pyridylisokyanátem [viz Lombardino, americký patentní spis číslo

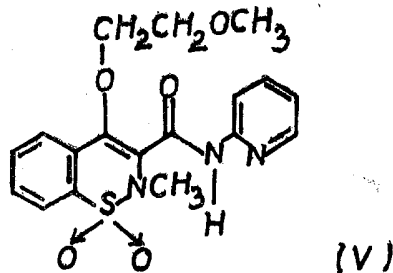
3 591 584], transamidací 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxanilidů reakcí s 2-aminopyridinem [viz Lombardino, americký patentní spis č. 3 891 637, cyklizaci sloučeniny vzorce



kde alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku [viz Lombardino, americký patentní spis č. 3 853 862], reakci 1,1-dioxidu 4-alkoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové kyseliny (kde alkoxy skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku) s 2-aminopyridinem, následovanou hydrolýzou enol-etherového seskupení [viz Lombardino, americký patentní spis č. 3 892 740], reakci 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové kyseliny přes odpovídající chlorid kyseliny s 2-aminopyridinem [viz Hammen, americký patentní spis č. 4 100 347] a methylací 4-hydroxy-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamidu [viz kanadský patentní spis č. 1 069 894].

Jiným esterem konkrétně popsáným v literatuře, příbuzným novému methoxyethyl-esteru podle vynálezu, je ethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxid [viz Rasmussen, americký patentní spis č. 3 501 466 a rovněž Zinnes a spol., americký patentní spis č. 3 816 628].

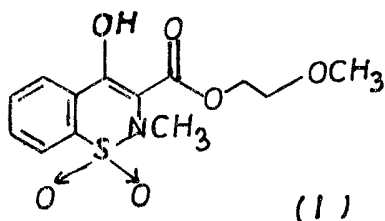
Nyní bylo zjištěno, že použití nového 2-methoxyethyl-esteru shora uvedeného vzorce I namísto dříve používaného methylesteru shora uvedeného vzorce III při přípravě piroxicamu je překvapivě výhodné v tom ohledu, že takto vyrobený piroxicam neobsahuje žádné detekovatelné množství očekávaného, vysoce zbarveného vedlejšího produktu etherového typu, jímž je 4-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid vzorce V



analogický etheru shora uvedeného vzorce IV.

Předmětem vynálezu je zlepšený způsob

výroby piroxicamu shora uvedeného vzorce II, vyznačující se tím, že se nový ester, jímž je 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxid vzorce I

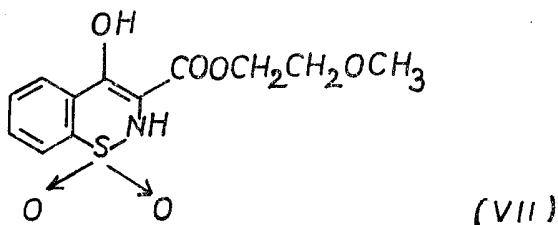
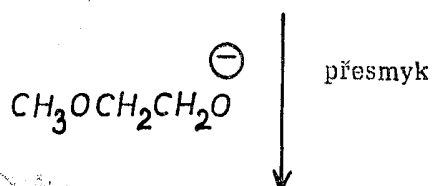
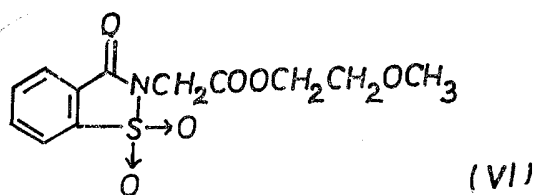


nechá reagovat s 2-aminopyridinem v inertním organickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 115 do 175 °C.

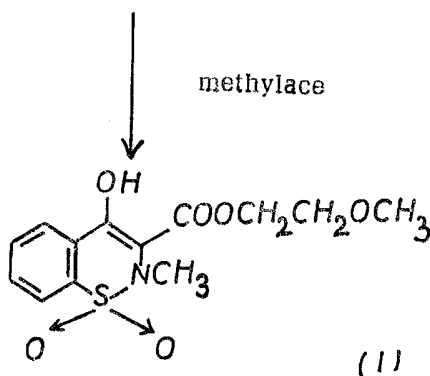
Výhodným organickým rozpouštědlem pro tuto reakci je xylén.

Všechn 2-methoxyethanol, vznikající během reakce jako vedlejší produkt, se s výhodou odstraňuje oddestilováním společně s rozpouštědlem.

Nový 2-methoxyethylester shora uvedeného vzorce I je možno připravit z esteru sacharin-2-octové kyseliny [2-methoxyethyl-3-oxo-2H-1,2-benzisothiazolin-2-acetát-1,1-dioxidu níže uvedeného vzorce VI] následujícím sledem reakcí:



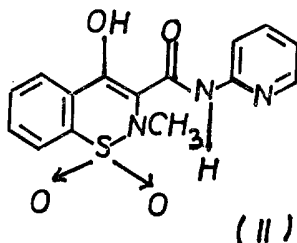
methylace



Přesmyk sloučeniny vzorce VI na sloučeninu vzorce VII se provádí reakcí výchozího esteru sacharin-2-octové kyseliny vzorce VII s alkoxidem, výhodně s 2-methoxyethoxidem, jako s 2-methoxyethoxidem sodným, aby se předešlo komplikacím spojeným s případnou transesterifikací, v polárním organickém rozpouštědle, jako v dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu. Methylace se uskutečňuje působením methylačního činidla, jako dimethylsulfátu nebo methylhalogenidu, účelně methyljodidu, v inertním rozpouštědle, jako v nižším ketonu, nižším alkanolu, formamidu, dimethylformamidu či dimethylsulfoxidu.

Ester sacharin-2-octové kyseliny, potřebný jako výchozí materiál pro shora popsanou reakci, se připravuje ze sacharinu a 2-methoxyethylesteru chloroctové kyseliny analogickým způsobem, jako se připravuje odpovídající methylester [viz Chemische Berichte 30, str. 1267 (1897)] nebo, poněkud méně přímou cestou, hydrolýzou shora zmíněného methylesteru na odpovídající sacharinoctovou kyselinu a reakcí této kyseliny, například přes chlorid kyseliny, s 2-methoxyethanolem.

Reakce methoxyesteru shora uvedeného vzorce I s 2-aminopyridinem podle vynálezu, vedoucí k vzniku piroxicamu vzorce II



se provádí tak, že se obě reakční složky smísí při teplotě místnosti nebo při teplotě blízké teplotě místnosti v inertním rozpouštědlovém systému a reakční směs se zahřívá na teplotu v rozmezí od 115 do 175 °C po dobu pohybující se zhruba od 0,5 do několika hodin. K úspěšnému průběhu reakce je sice jedinou nutnou podmínkou přítomnost obou reakčních složek v prakticky ekvimolárních množstvích, mírný nadbytek některé z reakčních složek (s výhodou snáze dostupného výchozího aminu) však není na závadu a může dokonce napomoci dokončení amonolytické reakce. Výhodnými inertními organickými rozpouštědly použitelnými při amonolytické reakci jsou nižší N,N-dialkylalkanamidy, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid, a aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen či xylen, přičemž zvláště výhodným rozpouštědlem je xylen.

V souhlase s výhodným provedením reakce podle vynálezu se těkavý alkohol, vznikající jako vedlejší produkt, okamžitě po

svém vzniku z reakční směsi oddestilovává, čímž se posunuje rovnováha amonolytické reakce směrem k jejímu ukončení. V daném případě je tedy xylen nanejvýš výhodným rozpouštědlem, protože při jeho použití je možno 2-methoxyethanol, vznikající jako vedlejší produkt, účinně odstraňovat ve formě nízkovroucí azeotropické směsi. Původní objem xyleny je možno v průběhu oddestilování udržovat přidáváním dalšího xyleny.

Po odstranění alkoholu a ukončení reakce se výsledný piroxicam účelně izoluje ochlazením reakční směsi a jednoduchým odfiltráváním krystalického produktu. Je-li to žádoucí, lze piroxicam překrystalovat ze směsi dimethylacetamidu, acetonu a vody.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

4-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid (V)
[O⁴-(2-methoxyethyl)piroxicam]

V baňce vysušené nad plamenem se v atmosféře suchého dusíku rozpustí 1,814 g (5,47 mmol) piroxicamu ve 13 ml suchého dimethylformamidu. K roztoku se po částech pozvolna přidá 0,131 g (5,47 mmol) natriumhydridu a výsledná směs se cca 3 hodiny zahřívá na 40 až 45 °C až úplně zreaguje všechn natriumhydrid. Po přidání 1,0 ml (0,94 mmol) 2-methoxyethylchloridu a 0,821 gramu (5,47 mmol) jodidu sodného se reakční směs 51 hodin zahřívá na teplotu 89 °Celsia, pak se ochladí, zředí se přidáním cca 50 g ledu a extrahuje se pětkrát vždy 10 ml methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, promyjí se sedmkrát vždy 15 ml vody a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 1,44 g olejovitého zbytku, který po tritraci s etherem poskytne 0,84 g pevného materiálu, z něhož se po překrystalování z acetonitrilu získá 0,57 g látky.

0,45 g této překrystalované látky se chromatografuje na 13,5 g silikagelu za použití směsi methanolu, cyklohexanu a ethylacetátu (2:3:6) jako elučního činidla, přičemž průběh chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě za použití téhož rozpouštědlového systému [detekce postříkem fosfomolybdenovou kyselinou]. Prvotní frakce obsahující čistý produkt se spojí a odpaří se ve vakuu na pevný odpařek, který se promyje tetrachlormethanem a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se 0,31 g O⁴-(2-methoxyethyl)piroxicam o teplotě tání 155 až 157 °C; R_f = 0,5 (methanol — cyklohexan — ethylacetát 2:3:6); R_f = 0,4 (xylen — methanol — voda 10:4:3).

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

3,15 (singlet, 3H),
3,35 (singlet, 3H),
3,68 (multiplet, 2H),
4,23 (multiplet, 2H),
7,2 (multiplet, 1H),
7,9 (multiplet, 5H),
8,9 (multiplet, 2H),
10,2 (široký singlet, 1H).

Příklad 2

2-methoxyethyl-2-chloracetát

K ochlazenému roztoku 8,0 g (0,11 mol) pyridinu a 7,6 g (0,10 mol) 2-methoxyethanolu ve 35 ml methylenchloridu se za udržování teploty mezi -5 a 5°C přikape během 1 hodiny roztok 11,2 g (0,10 mol) 2-chloracetylchloridu v 15 ml methylenchloridu. Reakční směs se ještě další hodinu míchá při teplotě 0°C , pak se zahřeje na teplotu místnosti a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml vody. Vodné extrakty se spojí, promyje se 50 ml chloroformu, tento chloroformový extrakt se spojí s původní organickou vrstvou a výsledný roztok se promyje 50 ml 5% roztoku síranu měďnatého. 5% roztok síranu měďnatého se promyje 25 ml chloroformu, který se spojí s organickou fází. Organický podíl se pak konečně promyje 50 ml roztoku chloridu sodného, vyčeří se aktivním uhlím, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí na olejovitý odparek, který destilací poskytne 14,1 g 2-methoxyethyl-2-chloracetátu o teplotě varu 80 až 82°C .

Příklad 3

1,1-dioxid-2-methoxyethyl-3-oxo-2H-1,2-benzisothiazolin-2-acetátu (2-methoxyethylester sacharin-2-octové kyseliny; VI)

Ve 40 ml dimethylformamidu se smísí 18 g (0,008 mol) sodné soli sacharinu s 13,4 g (0,088 mol) 2-methoxyethyl-2-chloracetátu a směs se 4 hodiny zahřívá na 120°C . Reakční směs se pak ochladí na 25°C , vylije se do 100 ml vody, produkt se nechá 0,5 hodiny srážet při teplotě 5 až 10°C , pak se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu. Získá se 23,2 g (90 %) 2-methoxyethyl-esteru sacharin-2-octové kyseliny o teplotě tání 91 až 92°C .

$m/e = 299$;

IČ (KBr-technika):
 2985 cm^{-1} .

Příklad 4

2-methoxyethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky vysušené nad plamenem a o-

patřené míchadlem se v atmosféře suchého dusíku předloží 72,9 ml (0,924 mol) 2-methoxyethanolu, k němuž se za míchání a za udržování teploty mezi 25 a 45°C po částech přidá během 2 hodin 10,6 g (0,463 mol) kovového sodíku ve formě kuliček promytých pentanem a mírně zploštěných pinzetou. Výsledná směs se ještě 1 hodinu míchá, pak se k ní přidá dalších 10 ml 2-methoxyethanolu, reakční směs se zahřeje na 57°C a pak se mírně ochladí, přičemž ztuhne. Reakční směs se rozředí 75 ml suchého dimethylsulfoxidu a jednotlivé zbývající částčky kovového sodíku se mechanicky odstraní. K výsledné směsi se během 20 minut přikape 50 g (0,167 mol) 2-methoxyethylesteru sacharin-2-octové kyseliny v 70 ml teplého suchého dimethylsulfoxidu, reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se vylije do směsi 276 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 1,84 litru vody, přičemž se teplota vodné směsi udržuje chlazením ve vodě s ledem a regulací rychlosti přidávání mezi 20 a 25°C . Z výsledné suspenze se nechá produkt 1 hodinu srážet při teplotě 6 až 8°C , pak se zfiltruje, promyje se studenou vodou a vysuší se na vzduchu. Získá se 32,8 g (66 %) 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxidu o teplotě tání 120 až 122°C .

IČ (KBr-technika):
 $3448, 3226\text{ cm}^{-1}$.

Příklad 5

2-methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxid (I)

Do 230 ml acetonu se vnese 31,0 g (0,1035 mol) 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxidu, směs se ochladí na 10°C , přidá se k ní 21,9 g (0,155 mol) methyljodidu a pak se k ní během 10 minut přikape 103,5 ml 1N hydroxidu sodného. Chladicí lázeň se odstraní, reakční směs se nechá pozvolna ohřát na teplotu místnosti (cca 45 minut), pak se 2 hodiny zahřívá na 35°C a nakonec ještě 16 hodin na 39 až 40°C . Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí se 200 ml acetonu, vyčeří se aktivním uhlím a po filtraci se zahustí ve vakuu při 0 až 5°C na objem cca 50 ml. Výsledná suspenze se zfiltruje a pevný produkt se po promytí ledově chladnou vodou vysuší ve vakuu. Získá se 29,26 g (90 %) 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxidu o teplotě tání 106 až $107,5^\circ\text{C}$.

$m/e = 313$;

IČ (KBr-technika):
 $3345, 2941, 1684, 1351, 1053\text{ cm}^{-1}$.

Příklad 6

4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-
-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

K 500 ml xylenu, předloženým v jedno-litrové baňce opatřené příkapávací nálevkou a zpětným chladičem opatřeným destilační hlavou umožňující jak reflux, tak regulovatelné odebírání destilátu, se přidá 28 g (0,089 mol) 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxidu a 9,26 g (0,098 mol) 2-aminopyridinu. Reakční směs se za míchání zahřeje k varu pod zpětným chladičem a rychlostí cca 100 ml/h se z ní oddestilovává xylen, přičemž objem směsi v reakční baňce se udržuje přidáváním čerstvého xylenu na téměř konstantní hodnotě. Po 6 hodinách, během kterých se teplota v destilační hlavě udržovala na poměrně stálé hodnotě 134 °C, tato teplota vystoupí na 142 °C a reflux se zpomalí. Reakční směs se ochladí v ledu, vysrážený pevný materiál se odfiltruje, promyje se hexanem a vysuší se ve vakuu při teplotě 45 °C. Získá se 28,5 g (96 %) piroxicamu o teplotě tání 167 až 174 °C.

Tento produkt se zkoumá vysokotlakou kapalinovou chromatografií za použití rozpouštědlového systému 0,1 M monohydrogenfosforečnan sodný, upravený kyselinou

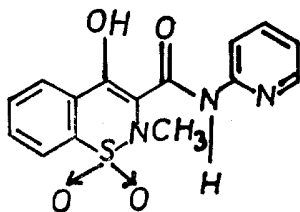
citrónovou na pH 7,5 — methanol (60 : 40) standardní náplní kolon pro vysokotlakou kapalinovou chromatografií, sestávající ze siloxysubstituovaného kysličníku křemičitého naneseného na skleněných mikrotělechách (na náplni Micro-Bonda pak C18). Za použitých podmínek má piroxicam retenční dobu zhruba 6 minut, zatímco potenciální nečistota, O⁴-methoxyethylpiroxicam, má retenční dobu 16,5 minuty. V produktu připraveném v tomto příkladu nebyla zjištěna přítomnost žádné nečistoty.

K překrystalování se 25 g shora připraveného piroxicamu vyjme při teplotě 70 až 75 °C 190 ml dimethylacetamidu, k roztoku se při teplotě 75 až 80 °C přidá 1,26 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje přes křemelinu, která se pak promyje 55 ml teplého dimethylacetamidu. Směs 173 ml acetonu a 173 ml vody se ochladí na teplotu 0 až 10 °C a během 10 až 15 minut se k ní pomalu přidá shora připravený filtrát vyčištěný aktivním uhlím. Vylučující se krystaly se nechají 5 minut srážet při teplotě 0 až 5 °C.

Překrystalovaný piroxicam se izoluje filtrací, přičemž k vypláchnutí krystalizační baňky a k promytí produktu se použije 154 mililitry studeného methanolu. Získá se 18,75 g (75 %) produktu, který podle IČ (suspenze v nujolu) je identický s autentickým piroxicamem.

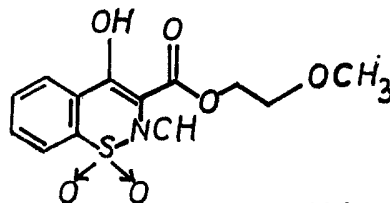
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorce II



(II)

vyznačující se tím, že se 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylát-1,1-dioxid vzorce I



(I)

nechá reagovat s 2-aminopyridinem v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od 115 až 175 °C.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije xylén.

3. Způsob podle libovolného z bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se 2-methoxyethanol, vznikající v průběhu reakce jako vedlejší produkt, odstraňuje destilací společně s rozpouštědlem.