

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT** (11) **149025 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **2417/82**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 417/12**

(22) Indleveringsdag: **28 maj 1982**

(41) Alm. tilgængelig: **02 dec 1982**

(44) Fremlagt: **23 dec 1985**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **01 jun 1981 US 268980** **13 apr 1982 US 367066**

(71) Ansøger: ***PFIZER INC.; New York, US.**

(72) Opfinder: **Joseph George *Lombardino; US.**

(74) Fuldmægtig: **Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af vandopløselige salte af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid**

(57) Sammen drag:

2417-82

Lysin- og argininsalte af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid fremstilles ud fra den tilsvarende sure udgangsforbindelse og lysin eller arginin.
Saltene er vandopløselige og er nyttige inden for chemoterapien som ikke-steroidale antiarthritiske midler.

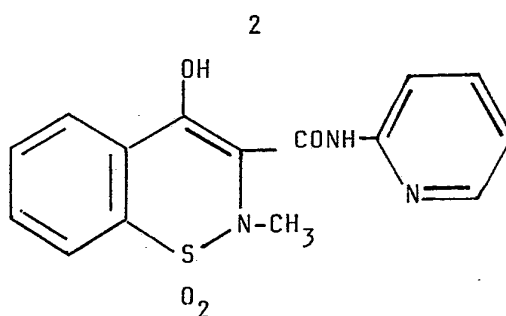
DK 149025 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte vandopløselige lysin- eller argininsalte af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, hvilke salte er af særlig værdi i betragtning af deres enestående kemoterapeutiske egenskaber.

Der er tidligere gjort forskellige forsøg på at opnå nye og bedre antiinflammatoriske midler. For det meste har disse anstrengelser involveret syntese og prøvning af forskellige steroidforbindelser, såsom corticosteroiderne eller ikke-steroidale stoffer af sur art, såsom phenylbutazon, indomethacin og lignende, herunder et middel kendt under det generiske navn piroxicam. Det sidstnævnte stof tilhører en klasse af antiinflammatoriske 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider, som er beskrevet i US patentskrift nr. 3 591 584. Imidlertid er der ved den fortsatte eftersøgning af forbedrede antiinflammatoriske midler et afgjort behov for antiarthritiske midler, som er tilpasset til parenteral indgivning.

Ifølge den foreliggende opfindelse har det nu vist sig, at visse hidtil ukendte vandopløselige salte af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med baser er nyttige som ikke-steroidale terapeutiske midler til lettelse af smertefulde inflammatoriske tilstande, f.eks. dem der forårsages af reumatoid arthritis.

De hidtil ukendte salte er lysin- og argininsaltene af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, som er en sur forbindelse med formlen



Disse salte er nyttige til at lette de førnævnte arthritiske virkninger, især når de indgives ad den parenterale vej.

De hidtil ukendte salte fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved, at N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid omsættes med mindst et molært ækvivalent lysin eller arginin.

Denne reaktion gennemføres normalt i et polært protisk opløsningsmiddel som vand eller en lavere alkanol, såsom methanol, ethanol eller isopropylalkohol. I almindelighed gennemføres reaktionen ved en temperatur i området fra omkring 20 til omkring 100 °C i et tidsrum på fra omkring et halvt minut til omkring 30 minutter, selv om det sædvanligvis er mest hensigtsmæssigt i praksis at gennemføre reaktionen ved opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur. Efter fuldførelse af reaktionen isoleres det ønskede saltprodukt let på konventionel måde, f.eks. ved først at afdampe opløsningsmidlet fra reaktionsblandingen og derpå udryde den resulterende faste remanens eller det rå produktkoncentrat med et egnet opløsningssystem, såsom ethylacetat/chloroform. Alternativt er det også muligt at undgå behovet for isolering ved anvendelse af vandige opløsninger af saltet som dannet in situ ved passende indstilling af opløsningens koncentration.

De udgangsmaterialer, der kræves til fremstilling af de hidtil ukendte salte ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen,

er alle kendte forbindelser. F.eks. er N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (piroxicam) beskrevet i US patentskrift nr. 3 591 584 såvel som i artiklen af J. G. Lombardino et al., i the Journal of Medicinal Chemistry, vol. 16, side 493 (1973), som inkluderer dets samlede syntese ud fra let tilgængelige organiske materialer. De aminbaser, der anvendes til fremstilling af de hidtil ukendte aminadditionssalte ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er alle kommercielt tilgængelige materialer.

De ifølge opfindelsen fremstillede N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxidsalte tilpasses let til terapeutisk brug som antiarthritiske midler. F.eks. udviser lysin- og argininsaltene af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid antiinflammatorisk aktivitet ved standardprøvningen for carrageenin-induceret rottefødsødem [beskrevet af C. A. Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 111, side 544 (1962)]. De her beskrevne benzothiazindioxidsalte udviser yderligere fordele. Selvom N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (piroxicam) i sig selv er meget dårligt vandopløselig, er lysin- og argininsaltene deraf lynopløselige (dvs. øjeblikkeligt opløselige) i vand og absorberes derfor hurtigere i blodstrømmen ved oral indgivning end det tilsvarende mindre opløselige calciumsalt eller endog det vandfrie natriumsalt af dette bestemte middel (som begge fremstilles ifølge den procedure, der allerede er angivet i US patentskrift nr. 3 591 584). Desuden giver disse bestemte salte vandklare stabile vandige opløsninger, selv ved meget høje koncentrationsniveauer (>50 mg/ml). Dette er virkelig overraskende, når man tager i betragtning, at tromethaminsaltet af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og det tilsvarende triethanolamin-

salt begge er dårligt vandopløselige, og at det simple ammoniumsalt har vist sig at være stærkt ustabilt, når det udsættes for tørringsbetingelser under vacuum.

De her beskrevne salte kan anvendes som antiarthritiske midler ad den orale, parenterale eller topiske vej. I almindelighed vil disse salte blive indgivet i doser på fra omkring 5,0 op til omkring 1000 mg pr. dag, selv om variationer nødvendigvis vil forekomme afhængigt af det behandlede individs vægt og tilstand og den bestemte valgte indgivningsvej. Et doseringsniveau i området fra omkring 0,08 til omkring 16 mg pr. kg legemsvægt pr. dag foretrækkes sædvanligvis, selv om variationer kan forekomme afhængigt af den individuelle reaktion på lægemidlet såvel som af typen af farmaceutisk sammensætning og de tidsintervaller, hvormed indgivningen gennemføres. I nogle tilfælde kan doseringsniveauer under den nedre grænse for det førnævnte område være tilstrækkelig, mens der i andre tilfælde kan anvendes højere niveauer, opdelt i flere mindre doser til indgivning i løbet af dagen.

Den antiinflammatoriske aktivitet af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser påvises ved den førnævnte standardprøvning for carrageenin-induceret rottefodsødem. Ved denne prøvning bestemmes antiinflammatorisk aktivitet som den procentvise inhibering af ødem-dannelse i bagpoten på han-albinorotter (med en vægt på 150-190 g) som reaktion på en subplantar injektion af carrageenin. Carrageeninet injiceres som en 1% vandig opløsning (0,05 ml) 1 time efter oral indgivning af midlet, som normalt gives i form af en vandig opløsning. Ødem-dannelse bedømmes derpå ved måling af den injicerede potes volumen fra starten såvel som 3 timer efter carrageenin-injektionen. Forøgelsen i volumen 3 timer efter carrageenin-injektionen udgør den individuelle reaktion. Forbindelser betragtes

5 som aktive, hvis forskellen i reaktion mellem de med mid-
let behandlede dyr (6 rotter pr. gruppe) og en kontrol-
gruppe, som kun har fået mediet alene, er signifikant i
sammenligning med de resultater, der fås med standard-
forbindelser som acetylsalicylsyre ved 100 mg/kg eller
10 phenylbutazon ved 33 mg/kg, begge ad den orale indgiv-
ningsvej. Ved denne prøvning af de ved fremgangsmåden iføl-
ge opfindelsen fremstillede forbindelser giver argininsal-
tet 56% og lysinsaltet 62% inhibering af ødemdannelse,
begge ved dosisniveauet 33 mg/kg.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de
følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

15 I en 1000 ml Erlenmeyer-reaktionskolbe udstyret med magnet-
omrører og tilbagesvaler anbragtes 3,5 g (0,0105628 mol)
N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-
carboxamid-1,1-dioxid, 1,54 g (0,0105628 mol) L-lysin
(forhandles af the Aldrich Chemical Company, Inc., Mil-
waukee, Wisconsin, U.S.A.) og 700 ml ethanol til dannel-
20 se af en gul suspension. Suspensionen blev opvarmet til
tilbagesvaling og behandlet med 10 ml vand, som blev til-
sat langsomt ved tilbagesvalingspunktet. Den resulterende
gule opløsning blev derpå afkølet til stuetemperatur (ca.
25 °C) og inddampet til nær ved tørhed under formindsket
25 tryk til opnåelse af et gult skum. Dette materiale blev
derefter behandlet med 400 ml diethylether ved opsløm-
ning natten over i omkring 16 timer og blev derpå filtre-
ret på sædvanlig måde til opnåelse af et fint gult fast
stof. På denne måde blev der til sidst opnået 4,5 g (89%)
30 af det rene amorfe L-lysinsalt af N-(2-pyridyl)-2-methyl-
4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
(som hemihydratet med 0,25 mol diethylether), smk. 95-98 °C.
Det rene produkt blev karakteriseret ved hjælp af masse-
spektroskopi og infrarødt absorptionsspektrum foruden ele-
35 mentanalyse.

Analyse for $C_{15}H_{13}N_3O_4S \cdot C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,25C_2H_5OC_2H_5$:

beregnet: C 52,31; H 6,08; N 13,86;

fundet: C 52,52; H 6,14; N 13,77.

EKSEMPEL 2

- 5 Til en suspension af 5,0 g (0,0151 mol) N-(2-pyridyl)-
2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-
dioxid i 400 ml vand sættes 2,77 g (0,0159 mol) L-(+)-
arginin (forhandles af Fisher Scientific Company, New
York, N.Y., U.S.A.), og den resulterende blanding blev
10 opvarmet på et dampbad under omrøring i 5 minutter. Den
opnåede vandige opløsning blev filtreret for at fjerne
mindre mængder uopløseligt materiale efterfulgt af kon-
centrering af filtratet i vacuum til opnåelse af en gul
olie som den resterende væske. Udrivning af dette mate-
15 riale med chloroform (80 ml)/ethylacetat (150 ml) efter-
fulgt af omrøring ved stuetemperatur (ca. 25 °C) natten
over (ca. 16 timer) under en tør nitrogenatmosfære gav
derpå et gult fast bundfald, som blev udvundet ved suge-
filtrering. Efter tørring af det udvundne faste materiale
20 i vacuum ved 57 °C (1,0 mmHg) til konstant vægt blev til
sidst opnået 5,36 g (70% udbytte) af det rene amorf L-
argininsalt af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (som hydratet), smp.
142-145 °C (decomp.). Det rene produkt blev yderligere
25 karakteriseret ved hjælp af elementanalyse.

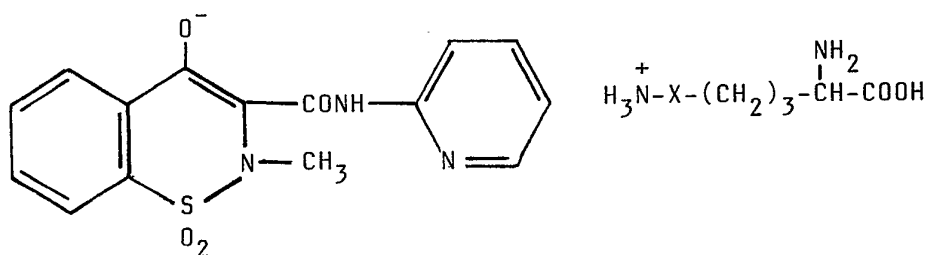
Analyse for $C_{15}H_{13}N_3O_4S \cdot C_6H_{14}N_4O_2 \cdot H_2O$:

beregnet: C 48,17; H 5,58; N 18,73;

fundet: C 47,84; H 5,72; N 18,69.

P a t e n t k r a v :

5 Analogifremgangsmåde til fremstilling af et vandopløseligt
 lysin- eller argininsalt af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-
 hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med
 formlen



10 hvori X betyder $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$,
 k e n d e t e g n e t ved, at N-(2-pyridyl)-2-methyl-
 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
 omsættes med mindst ét molært ækvivalent lysin eller
 arginin.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 4074048.