



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 400 845 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2461/93

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 513/04
A61K 31/54

(22) Anmeldetag: 6.12.1993

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1995

(45) Ausgabetag: 25. 3.1996

(56) Entgegenhaltungen:

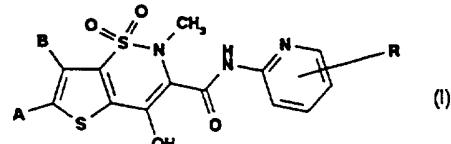
DE 2838851A (HOFFMANN)

(73) Patentinhaber:

CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT
M.B.H.
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) NEUE THIENOTHAZINDERIVATE, EIN VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG

(57) Thienothiazinderivate der Formel I
in der R einen mono- oder polycyclischen, gegebenenfalls
teilweise hydrierten 5 - 12gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-
rest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch
Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein
kann, A Halogen und B Halogen bedeutet, ihre pharmazeu-
tisch verträglichen Salze, ein Verfahren zu ihrer Herstellung
und ihre Verwendung als Pharmazeutika.



B
400 845
AT

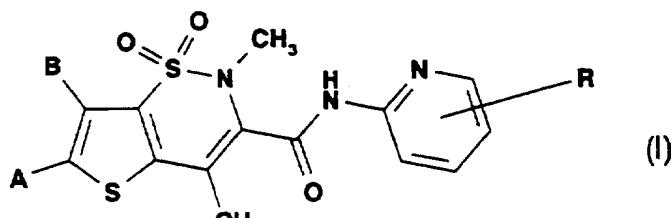
Die Erfindung betrifft neue Thienothiazinderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

Aus US 4,180,662 sind Thienothiazinderivate bekannt, die am Pyridinkern unsubstituiert sind. Diese Verbindungen weisen eine gute Cyclooxygenasehemmung auf.

- 5 Ferner sind aus Chemical Abstracts, Band 111, Nr.19, 166771 n und Chemical Abstracts, Band 115, Nr. 3, 21532 h Thienothiazinderivate bekannt, die am Pyridinkern unsubstituiert sind oder durch eine Hydroxylgruppe substituiert sind. Auch diese Verbindungen weisen eine gute Cyclooxygenasehemmung auf.

- 10 Es konnten nun neue am Pyridinkern substituierte Thienothiazinderivate gefunden werden, die bei weitgehender Beibehaltung der Cyclooxygenasehemmung eine signifikant erhöhte Hemmung der 5-Lipoxygenase bewirken.

15 Gegenstand der Erfindung sind demnach Thienothiazinderivate der Formel I



in der

R einen mono- oder polycyclischen, gegebenenfalls teilweise hydrierten 5 - 12gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann, A Halogen und B Halogen bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind jene Verbindungen, bei denen der Substituent an der 6 - Stellung des Pyridins verknüpft ist.

- 30 In der Formel (I) bedeutet R einen mono- oder polycyclischen, gegebenenfalls teilweise hydrierten, 5-12 gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest. Dies sind 5 - 12gliedrige, gegebenenfalls teilweise hydrierte aromatische oder heteroaromatische Reste, beispielsweise ein Phenyl-, ein Thienyl-, ein Furyl-, ein Pyrrolyl-, ein Pyrimidyl-, ein Pyranyl-, ein Thiadiazinyl-, ein Azepinylrest oder ein Benzofuryl-, ein Chinolinyl- oder ein Benzothienylrest.

- 35 Diese Reste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise F, Cl, Br oder durch Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein.

Niederalkyl bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen, beispielsweise einen Methyl-, einen Ethyl-, einen Propyl-, einen i-Propylrest, einen Butylrest, einen i-Butylrest oder einen t-Butylrest.

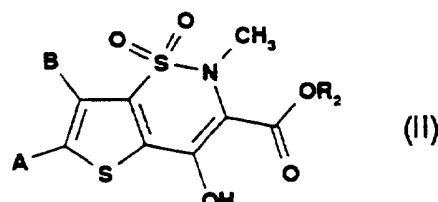
- 40 Niederalkoxy bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 - 4 C-Atomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, i-Propoxy-, n-Butoxy-, i-Butoxy oder t-Butoxy.

Bevorzugt sind jene Verbindungen, in denen R einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach halogenierten Phenyl-, einen Benzofuryl oder einen Chinolinylrest bedeutet.

A kann Halogen, beispielsweise Cl, F, Br sein.

- 45 B bedeutet Halogen, beispielsweise Cl, F oder Br.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel (II)



AT 400 845 B

in der R₂ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet und A und B die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (III)

5



10

in der R die oben genannte Bedeutung hat, umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt.

Die Verbindungen der Formeln II und III sind literaturbekannt oder können analog dazu nach üblichen und dem Fachmann geläufigen Methoden hergestellt werden.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren kann vorzugsweise auf eine der folgenden Weisen durchgeführt werden, indem man

20

a) eine Verbindung der Formel II in einem inerten Lösungsmittel, wie Diethylether, Dioxan, Toluol, Benzol oder dergleichen löst und bei einer Temperatur von - 20 °C bis 100 °C ein Äquivalent einer starken Base, wie Butyllithium oder LDA, in einem inerten Lösungsmittel, beispielweise n-Hexan, gegebenenfalls unter Inertgas zusetzt, zu dieser Salzlösung 1-10 Äquivalente einer Verbindung der Formel III zusetzt, mindestens 1 Äquivalent der starken Base zusetzt und zwischen 0,5 und 60 Stunden, vorzugsweise 1 - 48 Stunden bei - 20 °C bis 100 °C, röhrt,

oder

25

b) die Verbindungen der Formel II und der Formel III in einem inerten hochsiedenden Lösungsmittel, wie Toluol, Xylool, Pyridin, Chinolin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid löst und dieses Gemisch 1 - 30 Stunden auf 100 °C bis 200 °C erhitzt.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I können gegebenenfalls leicht beispielsweise durch umkristallisieren, gereinigt werden.

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind saure Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Basen in ihre pharmazeutische verwendbaren Salze übergeführt werden.

35

Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man die Verbindungen der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Wasser, einem niederen aliphatischen Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol und dergleichen, in Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Diethylether, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid löst, eine äquivalente Menge der gewünschten Base zusetzt und nach beendeter Salzbildung das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert.

Gegebenenfalls können die Salze nach ihrer Isolierung weiter gereinigt werden, beispielsweise durch umkristallisieren.

40

Als pharmazeutisch verträgliche Salze kommen beispielsweise Metallsalze, insbesondere Alkalimetallsalze und Erdalkalimetallsalze, wie Natrium, Magnesium, Kalium oder Calciumsalze in Frage. Weitere pharmazeutisch verwendbare Salze sind leicht kristallisierbare Ammoniumsalz, die sich von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Mono-, Di- oder Tri- (Niederalkyl, Cycloalkyl-, oder Hydroxyalkyl-)Aminen, Niederalkylendiaminen, (Hydroxy-niederalkyl)- oder (Aryl-niederalkyl)- niederalkylammoniumbasen ab, beispielsweise Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen.

45

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind oral wirksam und zeigen im Vergleich zu am Pyridinkern unsubstituierten Verbindungen, wie beispielsweise dem aus US 4,180,662 bekannten 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ("Lornoxicam") überraschenderweise eine signifikant höhere Hemmung der 5-Lipoxygenase, wobei die Cyclooxygenasehemmung weitgehend beibehalten wird.

Sie sind daher zur Behandlung von Beschwerden, die durch das natürliche Produkt der 5- Lipoxygenase, nämlich dem Leukotrien-B₄, mitverursacht werden, wie z.B. Entzündungen und Schmerz bei allergischem Asthma, Arthritis, Hautallergie usw. besonders gut geeignet.

50

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen in Form üblicher galenischer Zubereitungen als Heilmittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Hemmung der 5-Lipoxygenase geheilt oder gelindert werden können, Verwendung finden.

AT 400 845 B

Die Erfindung betrifft ferner Heilmittel, die beispielsweise in Form pharmazeutischer Zubereitungen Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze in Mischung mit einem für die orale, enterale, parenterale oder topical Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser,

- 5 Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglycole, Vaseline und dergleichen enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, Mikrokapseln, oder in flüssiger Form, beispielsweise als Lösungen, 10 Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen oder in Zusammensetzungen mit verzögerter Freigabe des Wirkstoffes vorliegen.

Gegebenenfalls können sie sterilisiert werden und/oder sie enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit den oben genannten Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräparaten 15 formuliert werden.

Die neuen Verbindungen können in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einem Anteil von 4 - 200 mg pro Tablette vorhanden sein, wobei der Rest ein pharmazeutisch verträglicher Füllstoff ist.

Eine geeignete Dosis zur Verabreichung der Verbindungen beträgt etwa 4 - 200 mg/kg pro Tag, jedoch 20 kommen je nach Zustand des zu behandelnden Patienten auch andere Dosen in Frage. Die neuen Verbindungen können in mehreren Dosen und auf oralem Weg verabreicht werden.

Beispiel 1:

25 N-[6-(2-Benzo[b]furyl)-2-pyridiny]-6,7-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno-[2,3-e][1,2]thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

428 mg (2,03 mmol) 6-(2-Benzo[b]furyl)-2-pyridinamin und 700 mg (3,99 mmol) 6,7- Dichlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno-[2,3-e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid werden in 7 ml abs. Xylo 9 30 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, mit 25 ml Diethylether verdünnt, der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit kaltem Diethylether digeriert. Dieses Rohprodukt wird aus Chloroform/Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 734 mg gelbe Kristalle (57% der Th.)

Fp.: 225-227 °C

35 Dünnschichtchromatogramm: PE:EtOH = 2:1 R_F = 0,25

¹H-NMR: (DMSO)

δ(ppm): 8,09-7,88 (m, 2H, Py-H5,Bzfu-H7); 7,74-7,53 (m, 4H, Bzfu-H3,4,Py-H3,4); 7,43-7,21 (m, 2H, Bzfu-H5,6); 3,02 (s, 3H, CH3)

40 Beispiel A:

Die Bildung von Prostaglandin D2 durch Neutrophile wurde als Maß für die Cyclooxygenase-Aktivität verwendet und die Bildung von Leukotrien B4 als Maß für die 5-Lipoxygenase-Aktivität.

Männlichen Sprague Dawley Ratten (250-300 g) wurde lamda - Carrageenan 1mg intraperitoneal (gelöst in 45 0,5 ml dest. Wasser) injiziert.

Nach 16 Stunden wurden die Ratten durch Exposition in Diethylether getötet. 15 ml eiskalte Hanks balanced salt solution (HBSS) wurden i.p. injiziert, die Neutrophilen durch Absaugen geerntet (10 ml), zentrifugiert (5 min, 100g, 4 °C), die überstehende Lösung dekantiert und die Zellen in HBSS resuspendiert bei 4 °C bis zu einer Konzentration von 5x10⁶ Zellen/ml.

50 400 µl Zellsuspension (2x10⁶ Zellen), 0,5µl Verbindung gelöst in DMSO und 49,5 µl HBSS wurden 5 min bei 37 °C inkubiert. Dann wurden 50 µl A23187 (2µmol/l Endkonzentration) zugefügt und anschließend wiederum 5 min bei 37 °C inkubiert.

Die Reaktion wurde durch Zentrifugieren 10000g, 3s gestoppt und die überstehende Flüssigkeit in vorgekühlte Plastikrörchen übergeführt und vor dem Beginn der Radioimmunoassay-Messung im Eisbad 55 max. 1 h belassen.

PGD2 und LTB4 wurde nach Verdünnung mit HBSS mit Hilfe kommerzieller RIA-Kits gemessen.

Als Vergleichssubstanz diente 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)1,2-thiazin-3carboxamid-1,1-dioxid ("Lornoxicam", Vbg.A)

5

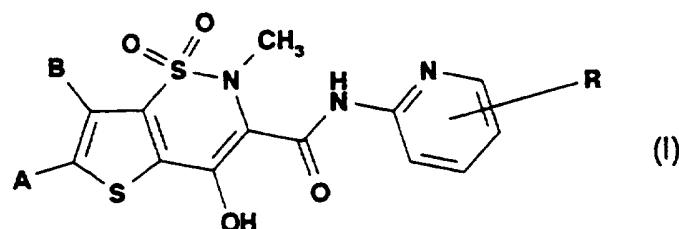
Vbg	IC50 ($\mu\text{mol/l}$)	
	PGD2	LTB4
A	0.02	>10
1	0.036	1.3

Patentansprüche

10

1. Thienothiazinderivate der Formel I

15



20

25 in der R einen mono- oder polycyclischen, gegebenenfalls teilweise hydrierten 5 - 12 gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann, A Halogen und B Halogen bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

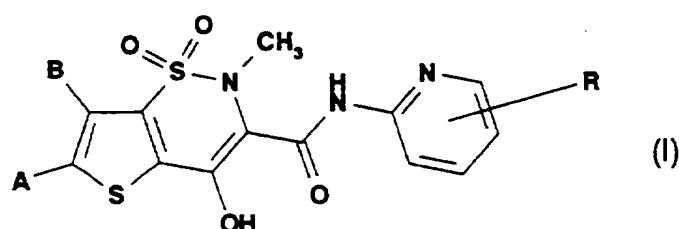
30 2. Thienothiazinderivate der Formel (I) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Substituent in 6 - Stellung mit dem Pyridin verknüpft ist.

35 3. N-[6-(2-Benzp[b]furyl)-2-pyridinyl]-6,7-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno-[2,3-e][1,2]thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

35

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

40



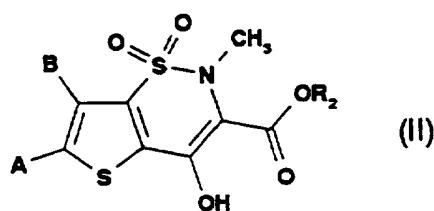
45

50 in der R einen mono- oder polycyclischen, gegebenenfalls teilweise hydrierten 5 - 12 gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann, A Halogen und B Halogen bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (II)

55

AT 400 845 B

5



10

in der R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet und A und B die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (III)

15

20



in der R die oben genannte Bedeutung hat, umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt.

25

5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart einer starken Base durchgeführt wird.
6. Pharmazeutische Präparate enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, sowie deren Salze in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
7. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 6 in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Verbindungen sowie Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 35 8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzzuständen.

40

45

50

55