



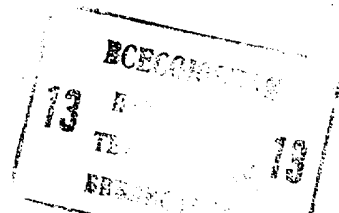
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1405703 A3

(5D) 4 C 07 D 279/02, 213/75

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

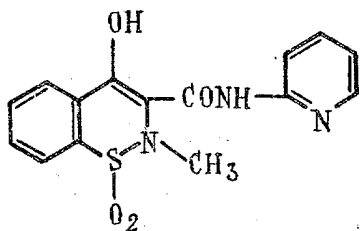


- (21) 3805901/23-04
(22) 05.10.84
(31) 833628
(32) 06.10.83
(33) FI
(46) 23.06.88. Бюл. № 23
(71) Пфайзер Инк. (US)
(72) Пекка Юхани Кайрисало, Эрки Юхани Хонканен, Магнус Эвард Вальдемар Йоханссон, Матти Карху, Пентти Тапио Норе, Айно Килликки Пиппури и Ирма Ритва Хелена Куримо (FI)
(53) 547.822.7.07 (088.8)
(56) Патент СССР № 664563, кл. С 07 D 279/02, 1979.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-МЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-2Н-1,2-БЕНЗОТИАЗИН-1,1-ДИОКСИД-3-N-(2-ПИРИДИЛ)-КАРБОКСАМИДА
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению 2-метил-4-гидрокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-N-(2-пиридил)-карбоксамида (пироксикама), обладающего противовоспалительной и анальгетической активностью. Цель - повышение выхода пироксикама. Получение его ведут аминолизом 2-метил-4-метилокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-карбоновой кислоты. Процесс ведут с одним эквивалентом 2-аминопиридина в присутствии тионилхлорида и 2,6-диметилпиридина при 40-80°С в среде 1,2-дихлорэтана. Выход 86 % (чистота > 98 %), т.пл. 198-200°С.

(19) SU (11) 1405703 A3

Изобретение относится к способу получения 2-метил-4-гидрокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-N-(2-пиридил)-карбоксамид (пироксикама) формулы



обладающего противовоспалительной и анальгетической активностями.

Цель изобретения - повышение выхода целевого продукта за счет использования в качестве исходного продукта 2-метил-4-метилокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-карбоновой кислоты и реакцию аминолиза с 2-аминопиридином в присутствии тионилхлорида и 2,6-диметилпиридина ведут при 40-80°C в среде 1,2-дихлорэтана.

Пример 1. 2-Метил-3-карбокси-4-метилсульфонилокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-N,N-диметилацетамидсольват.

Раствор, который содержит 42,3 г (0,1 моль) бензил-2-метил-4-метилсульфонилокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-карбоксилата (т.пл. 110 - 112°C); 8,7 г (0,1 моль) N,N-диметилацетамида и 2 г 10%-ного палладиевого катализатора, на растительном угле гидрогенизуют в течение 3 ч при нормальном давлении и комнатной температуре. Катализатор отфильтровывают при пониженном давлении, посредством чего получают 41,8 г (99,5% теоретического количества) целевого продукта (т.пл. 102-104°C).

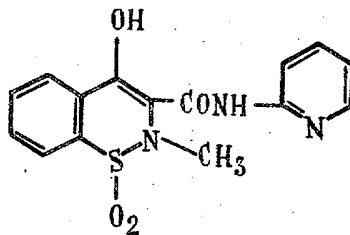
Пример 2. 2-Метил-4-окси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-(N-2-пиридил)карбоксамид (пироксикам).

К раствору, который содержит 16,8 г (0,040 моль) промежуточного продукта, приготовленного в примере 1, 4,0 г (0,042 моль) 2-аминопиридина в 200 мл кипящего 1,2-дихлорэтана и 4,3 г (0,40 моль) 2,6-диметилпиридина, добавляют 9,5 г (0,08 моль)

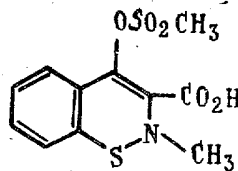
тионилхлорида при перемешивании в течение 0,5 ч. В течение 2 ч смесь перегоняют с обратным холодильником, после чего смесь охлаждают до приблизительно 40°C и к ней медленно при перемешивании добавляют приблизительно 500 мл 0,5 Н раствор NaOH. Перемешивание продолжают еще 0,5 ч при 40°C. После этого отделяют водный слой и промывают хлористым метиленом и слегка подкисляют посредством уксусной кислоты, после чего кристаллизуют нужный продукт. Продукт отфильтровывают и сушат, после чего получают 11,4 г (86% теоретического количества) нужного продукта, т.пл. 198 - 200°C (чистота > 98%).

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 2-метил-4-гидрокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-N-(2-пиридил)-карбоксамид формулы



путем аминолиза производного 2-метил-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-карбоновой кислоты 2-аминопиридином в среде инертного растворителя при нагревании, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, в качестве производного 2-метил-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-карбоновой кислоты используют 2-метил-4-метилокси-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид-3-карбоновую кислоту формулы



и аминолиз ведут с одним эквивалентом 2-аминопиридина в присутствии тионилхлорида и 2,6-диметилпиридина при 40-80°C в среде 1,2-дихлорэтана.