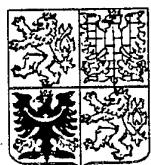


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **6951-88**
 (22) Přihlášeno: 20. 10. 88
 (30) Právo přednosti:
 29. 10. 87 AT 87/2855
 (40) Zveřejněno: 14. 07. 93
 (47) Uděleno: 22. 09. 93
 (24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 11. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

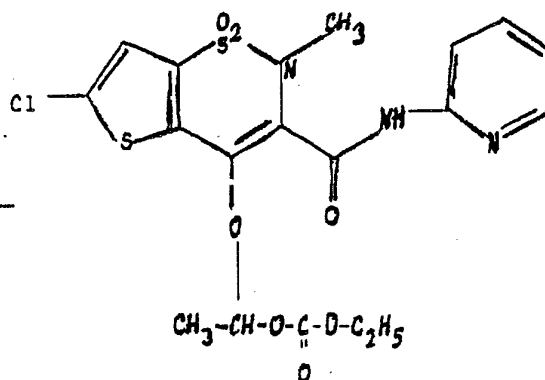
(51) Int. Cl. ⁵:
C 07 D 513/04
 // (C 07 D 513/04,
 C 07 D 213:72)

(73) Majitel patentu:
 CHEMISCH PHARMAZEUTISCHE
 FORSCHUNGSGESELLSCHAFT m.b.H.,
 Linz, AT;

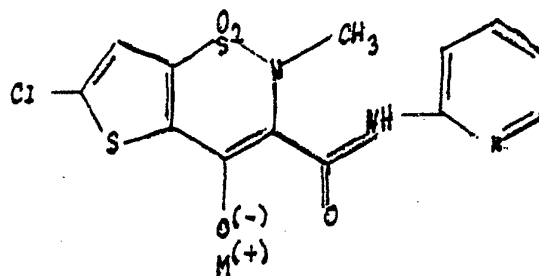
(72) Původce vynálezu:
 Binder Dieter dr., Wien, AT;
 Rovenszky Franz dr. dipl. ing., Bruck a.d.
 Leitha, AT;
 Ferber Hubert Peter dr., Ansfelden, AT;

(54) Název vynálezu:
**Enolether 1,1-dioxidu amidu kyseliny
 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2
 H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazinkarboxylové,
 způsob jeho výroby a jeho použití**

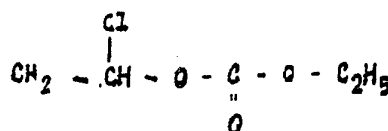
(57) Anotace:
 Řešení se týká enoletheru 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-c)-1,2-thiazinkarboxylové vzorce I. Dále se týká způsobu výroby enoletheru 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-c)-1,2-thiazinkarboxylové, přičemž se chlortenoxicam převede přidáním alespoň jednoho ekvivalentu baze s obsahem alkalického kovu, s výhodou 3- až 4-násobného přebytku této baze v polárním aprotickém rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, při teplotě místnosti až teplotě varu reakčního rozpouštědla pod zpětným chladičem na sůl chlortenoxicamu obecného vzorce II, kde M⁺ znamená kation alkalického kovu, a současně se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž se k usnadnění reakce do reakční směsi přidá jodid sodný v až trojnásobném přebytku, vztaženo na alkylační činidlo.



(I)



(II)



Enolether 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazinkarboxylové, způsob jeho výroby a jeho použití

Oblast techniky

Vynález se týká enoletheru 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazinkarboxylové, způsobu jeho výroby a jeho použití. Tuto látku je možno použít ve farmaceutických prostředcích jako léčivo s protizánětlivým účinkem.

Dosavadní stav techniky

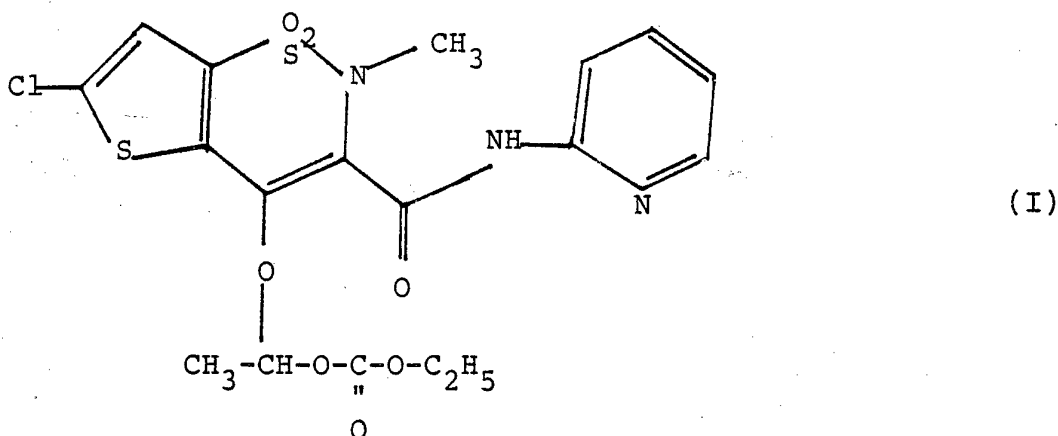
V US patentovém spisu č. 4 180 662 se popisují protizánětlivě účinná analgetika. Jako zvláště účinná látka je v uvedeném patentovém spisu popsán 1,1-dioxid amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-karboxylové (Chlortenoxicam). Tato sloučenina však může vyvolávat v některých případech vzhledem ke své polární a kyselé struktuře podráždění žaludečního a střevního systému. Farmaceutické prostředky pro místní podání s obsahem této látky mají tu nevýhodu, že kůži procházejí pouze pomalu a mimo to zbarvují oděv intenzivně žlutě.

Z evropského patentového spisu č. 147 177 jsou známy enol-ethery Oxicamu. Tyto látky však mají tu nevýhodu, že jejich farmakologická účinnost je nižší než účinnost původní neetherifikované sloučeniny.

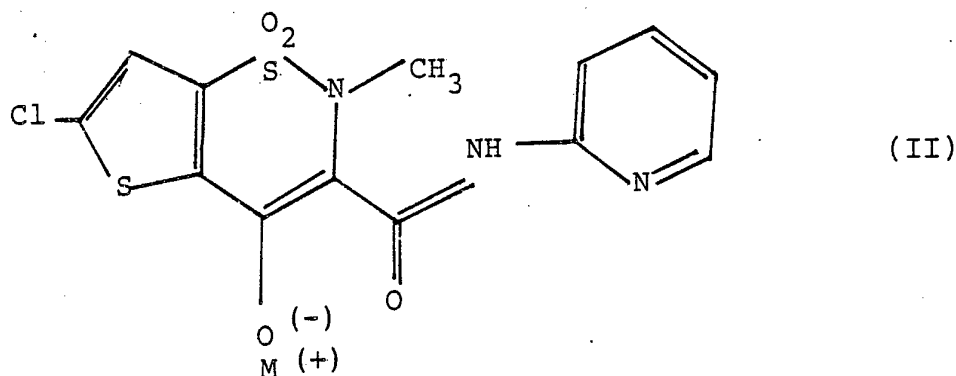
Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že svrchu uvedený nový enolether má větší farmakologickou účinnost než neetherifikovaný Chlortenoxicam a mimo to je bezbarvý, takže je možno jej použít pro místní podání.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je enolether 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-c)-1,2-thiazinkarboxylové vzorce I



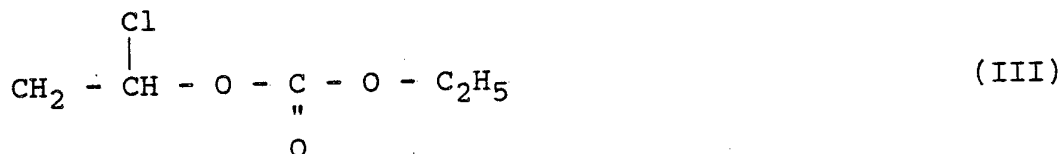
Podstatu vynálezu tvoří rovněž způsob výroby této látky, který spočívá v tom, že se chlortenoxicam převede přidáním alespoň jednoho ekvivalentu base s obsahem alkalického kovu, s výhodou 3- až 4-násobného přebytku této base v polárním aprotickém rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, při teplotě místnosti až teplotě varu reakčního rozpouštědla pod zpětným chladičem na sůl Chlortenoxicamu obecného vzorce II



kde

M^+ znamená kation alkalického kovu,

a současně se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce III



přičemž se k usnadnění reakce do reakční směsi přidá jodid sodný v až trojnásobném přebytku, vztaženo na alkylační činidlo.

Soli chlorternoxicamu, které jsou výchozími látkami je možno použít jako takové, avšak výhodnější je použít tyto látky v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu silné base, například hydridu nebo uhličitanu alkalického kovu.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se provádí v polárním, aprotickém, bezvodém rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, jako například v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, acetonu, 2-butanonu a podobně. Reakční teplota není kritická, reakci je možno provádět mezi teplotou místnosti a teplotou varu použitého rozpouštědla. Trvání reakce závisí na reakční teplotě a na povaze skupiny X, obvykle je v rozmezí 2 až 30 hodin. Reakci je možno příznivě ovlivnit přidáním jodidu sodného (Finckelsteinova reakce), přičemž tato látka se přidává ve stechiometrickém množství až trojnásobném přebytku, vztaženo na množství alkylačního činidla.

S výhodou se reakce provádí v acetonu jako rozpouštědla při použití uhličitanu sodného nebo draselného jako base ve trojnásobném až čtyřnásobném přebytku při teplotě varu pod zpětným chladičem za přítomnosti 1,5 až 2 moly jodidu sodného na 1 mol alkylačního činidla.

Výchozí chlortenoxicam je možno získat způsobem, který byl popsán v US patentovém spisu č. 4 180 662. Sloučeniny obecného vzorce III se buď běžně dodávají nebo je možno snadno vyrobit způsobem podle publikace H. Müller, J. Liebig's Ann. Chem. 258, 50 (1890) nebo podle evropského patentového spisu č. 147 177.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají při zkouškách na modelech in vitro vyjádřený protizánětlivý účinek.

Vzhledem k této farmakologické vlastnosti je možno získané nové sloučeniny použít jako takové nebo ve směsi s jinými účinnými látkami k výrobě galenických farmaceutických prostředků ke zmírnění zánětu a bolesti při onemocnění reumatického původu.

Protizánětlivé vlastnosti je možno prokázat obecně známými standardními metodami, například testem, při němž se vyvolává na tlapce krysy otok podáním Carrageenanu. Při tomto testu, který je popsán v příkladu 2, byla srovnávána protizánětlivá účinnost Chlortenoxicamu, enoletheru Chlortenoxicamu, a to 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-(1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-karboxylové, Piroxicamu (1,1-dioxid amidu kyseliny 2-methyl-N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové) a enoletheru Piroxicamu, a to 1,1-dioxidu amidu kyseliny 4-((1-ethoxykarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové. Bylo prokázáno, že při uvedených podmínkách pokusu bylo možno dosáhnout 80% zmírnění zánětu pouze při použití enoletheru chlortenoxicamu. Z hodnot pro 50% zmírnění zánětu je možno odvodit, že enolether chlortenoxicamu je přibližně dvakrát tak účinný jako chlortenoxicam, kdežto enolether piroxicamu má podstatně slabší účinek než piroxicam. Je tedy možno srovnávané látky seřadit podle jejich protizánětlivého účinku v klesající řadě následujícím způsobem: enolether chlortenoxicamu, chlortenoxicam, piroxicam a enolether piroxicamu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno použít u savců, zvláště u člověka, například perorálně nebo parenterálně běžným způsobem. Při perorálním podání se pohybuje denní dávka účinných látek v rozmezí 0,5 až 100 mg, s výhodou 1,0 až 10 mg. Ošetřující lékař však může použít i nižší nebo vyšší dávky v závislosti na celkovém stavu a stádiu onemocnění, na použité sloučenině obecného vzorce I, na povaze onemocnění a na typu použitého farmaceutického prostředku. Při místním podání se pohybuje koncentrace sloučeniny obecného vzorce I v rozmezí 0,01 až 3 %.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno podávat jako takové nebo ve spojení s jinými, farmaceuticky účinnými látkami, přičemž obsah sloučenin obecného vzorce I se pohybuje v rozmezí 0,1 až 99 %. Obvykle se užívají účinné látky ve směsi s inertními nosiči nebo ředidly a/nebo pomocnými látkami, jako jsou farmaceuticky inertní rozpouštědla, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, stearan hořčnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykol, vazelina a podobně.

Farmaceutické prostředky mohou mít pevnou formu, může tedy jít o tablety, dražé, čípky, kapsle a podobně, polotuhou formu, například masti nebo gely nebo kapalnou formu, jako roztoky, suspenze nebo emulze. Mohou být sterilizovány a obsahovat pomocné

látky, jako konzervační, stabilizační nebo emulgační ředidla, soli ke změně osmotického tlaku a podobně.

Farmaceutické prostředky mohou obsahovat účinnou látku, získanou způsobem podle vynálezu také v kombinaci s dalšími účinnými látkami.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

2-dioxid amidu kyseliny 6-chlor-4-(1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-karboxylové

10 g, 26,9 mmol 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-karboxylové, 9,29 g, 99,5 mmol uhličitanu draselného a 15,1 g, 99,5 mmol 1-chlorethylethylkarbonátu se zahřívá ve 150 ml acetonu 20 hodin na teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se přidá ještě 24,5 g, 163,3 mmol jodidu sodného a směs se zahřívá ještě 5 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se vysrážený chlorid sodný oddělí filtrací za odsávání, filtrát se odpaří a dělí mezi 100 ml methylenchloridu a 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Obě fáze se oddělí a organická fáze se promyje 100 ml vody a 20 ml 3% roztoku hydrogensířičitanu sodného. Pak se organická fáze vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpěří. Získaný olejovitý surový produkt v množství 17,5 g se zfiltruje přes 100 g silikagelu (Kieselgel 60) se střední velikostí částic 0,04 až 0,063 mm. Jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 9 : 1. Získá se 10,1 g světle oranžových krystalů. Tyto krystaly se rozpustí za varu v 17 ml dioxanu, roztok se smísí s 0,6 g aktivního uhlí a pak se za horka zfiltruje. Pak se roztok zchladí a přidá se 40 ml diethyletheru. Vysrážené bezbarvé krystaly se odfiltrují za odsávání, promyjí se etherem a pak se suší při teplotě 50 °C a při tlaku 0,1 kPa.

Tímto způsobem se ve výtěžku 48 % teoretického množství získá 6,3 g výsledného produktu ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 148 °C za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : delta (ppm) : 8,9 (s, široký, 1H, -NH-), 8,3 (m, 2H, Py-H), 7,8 (m, 1H, Py-H), 7,2 (s, 1H, Th-H), 7,1 (m, 1H, Py-H), 6,5 (q, 1H, O-CH-O), 4,1 (q, 2H, -CH₂-), 3,2 (s, 3H, N-CH₃), 1,7 (d, 3H, -CH-CH₃), 1,2 (t, 3H, -CH₂-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : delta (ppm) : 157,9, 153,1, 150,5, 147,9, 142,1, 137,9, 135,9, 135,5, 134,9, 126,6, 121,1, 120,1, 113,9, 100,1, 64,4, 36,7, 19,9, 13,7.

Příklad 2

Test na otok tlapky u krysy po podání Carrageenanu

Protizánětlivá účinnost zkoumaných látek byla zkoušena podle jejich schopnosti zmírňovat otok tlapky krysy, vyvolaných podáním Carrageenanu.

Byly použity následující látky:

Chlortenoxican (1,1-dioxid amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-karboxylové,

enoletter Chlortenoxicamu (1,1-dioxid amidu kyseliny 6-chlor-4-(1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-karboxylové,

Piroxicam (2-methyl-N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-2-karboxylové a

enoletter Piroxicamu (1,1-dioxid amidu kyseliny 4-(1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové.

Před počátkem pokusu byl plethysmometricky změřen objem pravé zadní tlapky krysy a byl vyjádřen v ml vody.

Zkoumaná látka byla podána perorálně polykací sondou ve formě suspenze v 0,5% karboxymethylcelulóze. Dávky byly 0,3, 1,0, 3,0 a 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Pro jednotlivé látky i pro kontrolní pokusy byly použity skupiny po osmi krysách. Po jedné hodině byl pak vyvolán zánět injekcí 0,05 ml 2% roztoku Lambda Carrageenanu v 0,9% chloridu sodném do pravé zadní tlapky pokusného zvířete. Po 3 a 4 hodinách po vyvolání zánětu bylo prováděno další plethysmometrické měření objemu pravé zadní tlapky krysy. Zmírnění zánětu bylo vyjádřeno v procentech. Ze získaných hodnot byla vypočítána 80% a 50% IHD (Inhibiční dávka). 80% inhibiční dávka je ta dávka účinné látky v mg/kg tělesné hmotnosti, při níž dochází ke zmírnění zánětu na 80 %.

Výsledky uvedených pokusů jsou shrnuty v následujících tabulkách:

80% IHD

Látka	3 h po podání Carrageenanu mg/kg	4 h po podání Carrageenanu mg/kg	geometrická střední hodnota mg/kg
chlortenoxican			
enoletter	3,01	3,03	3,02
chlortenoxicam	n.e	n.e	n.e
piroxicam	n.e	n.e	n.e
piroxicam- enoletter	n.e	n.e	n.e

n.e: nebylo možno dosáhnout

50% IHD

Látka	3 h po podání Carrageenanu mg/kg	4 h po podání Carrageenanu mg/kg	geometrická střední hodnota mg/kg
chlortenoxicam- enolether	0,23	0,36	0,29
chlortenoxicam	0,35	0,60	0,46
piroxicam	3,88	5,06	4,43
piroxicam- enolether	g.a. 10	g.a. 10	g.a. 10

g.a.: vyšší než

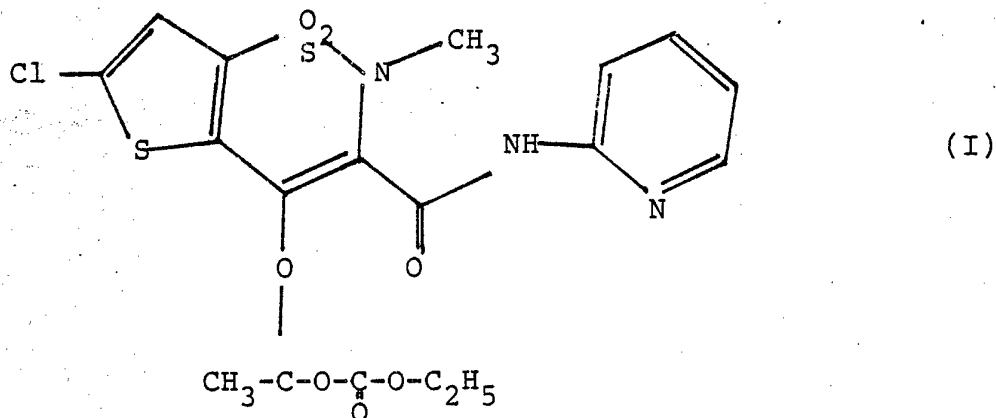
Příklad 3

Způsob výroby gelu s obsahem Chlortenoxicamenoletteru

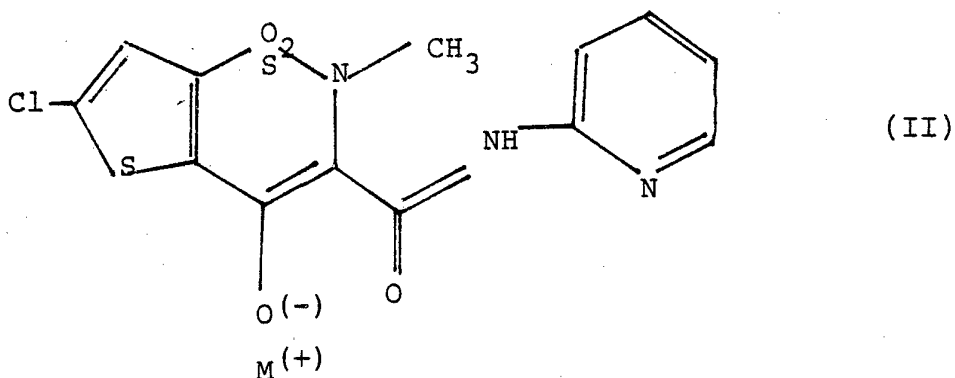
V příslušném zařízení (FRYMA) se rozpustí 8 g 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-(1-(ethoxykarbonyloxy)-ethoxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-karboxylové v 4,717 g ethanolu a 2,082 g vody. Do tohoto roztoku se přidá 167 g Carbopolu po částech za míchání. Pak se přidá 139 g Luvitolu EHO a směs se neutralizuje roztokem 83 g diisopropylaminu, 833 g ethanolu a 833 g vody a pak se upraví na pH 7,5 směsí 28 g diisopropylaminu, 555 g ethanolu a 555 g vody. Pak se gel plní do tub.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Enolether 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-c)-1,2-thiazinkarboxylové vzorce I



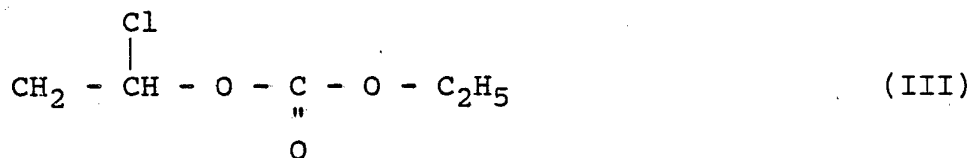
2. Způsob výroby enoletheru 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazinkarboxylové vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se chlortenoxicem převede přidáním alespoň jednoho ekvivalentu base s obsahem alkalického kovu, s výhodou 3- až 4-násobného přebytku této base v polárním aprotickém rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, při teplotě místnosti až teplotě varu reakčního rozpouštědla pod zpětným chladičem na sůl chlortenoxicamu obecného vzorce II



kde

M⁺ znamená kation alkalického kovu,

a současně se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce III



přičemž se k usnadnění reakce do reakční směsi přidá jodid sodný v až trojnásobném přebytku, vztaženo na alkylační činidlo.

3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako silná base užije uhličitan alkalického kovu.
4. Způsob podle nároku 2 a 3, vyznačující se tím, že se jako silná base užije uhličitan draselný.
5. Způsob podle nároků 2 až 4, vyznačující se tím, že se jako polární rozpouštědlo, inertních za reakčních podmínek užije aceton.
6. Způsob podle nároků 2 až 5, vyznačující se tím, že se reakce soli chlortenoxicamu se sloučeninou obecného vzorce III provádí při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem.
7. Způsob podle nároků 2 až 6, vyznačující se tím, že se přidá 1,5 až 2,0 molu jodidu sodného na 1 mol alkylačního činidla.
8. Farmaceutický prostředek s protizánětlivým účinkem, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahuje enolether 1,1-dioxidu amidu kyseliny 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazinkarboxylové v kombinaci s běžnými pomocnými látkami a/nebo nosiči nebo ředidly.

Konec dokumentu
