



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 6001/88

(51) Int.Cl.5

C 07 D 513/04

(22) Indleveringsdag: 28 okt 1988

(41) Alm. tilgængelig: 30 apr 1989

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 21 mar 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 okt 1987 AT 2855/87

(73) Patenthaver: *Chemisch-Pharmazeutische Forschungsgesellschaft m.b.H.; St.Peter-Strasse 25; A-4021 Linz, AT

(72) Opfinder: Dieter *Binder; AT, Franz *Rovenszky; AT, Hubert Peter *Ferber; DE

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

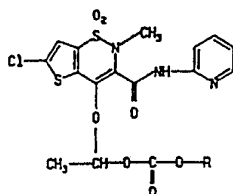
(54) Enolethere af 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid, fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindelser, farmaceutiske præparater indeholdende disse samt anvendelse af disse forbindelser i et lægemiddel

(56) Fremdragne publikationer

6001-88

(57) Sammendrag:

Hidtil ukendte enolethere af 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid med formlen



Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte enol-
ethere af 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-
thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid,
en fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindel-
ser, farmaceutiske præparater indeholdende disse samt
forbindelsernes anvendelse som aktive bestanddele i læge-
midler til behandling af inflammatoriske sygdomme.

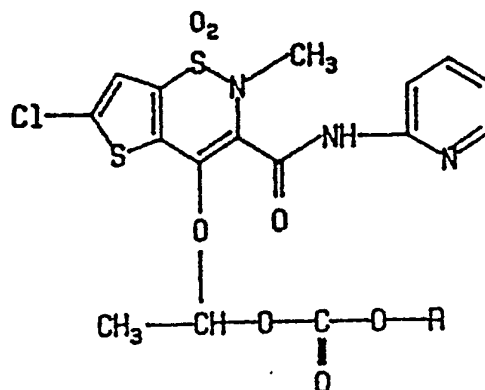
I US-patentskrift nr. 4 180 662 beskrives antiinflam-
matorisk virksomme analgetica. Blandt de substanser,
der er beskrevet i dette US-patentskrift, har forbindel-
sen 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno-
(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid
(chlortenoxicam) vist sig at være særligt virksom. På
grund af sin polære struktur og sine syreegenskaber kan
denne forbindelse imidlertid i sjældne tilfælde fremkal-
de irritationer i det gastrointestinale system. Topiske
formuleringer af denne substans er behæftet med den ulem-
pe, at de kun i utilfredsstillende grad kan gennemtrænge
 huden, og at overtrukne beklædningsgenstande bliver far-
vet med forbindelsens intensive gule farve.

Fra EP-patentskrift nr. 0147 177 kendes oxicom-enolethere.
De i dette EP-patentskrift beskrevne enolethere har imid-
lertid den ulempe, at deres farmakologiske aktivitet er
ringere end aktiviteten af de tilsvarende oxicom-forbin-
delser, som ikke har undergået etherificering.

Det har nu overraskende vist sig, at de ifølge opfindel-
sen tilvejebragte enolethere, som er farveløse, og som
derfor egner sig til topisk anvendelse, besidder en
højere farmakologisk aktivitet end den ikke-etherifi-
cerede forbindelse chlortenoxicam.

Enolethere ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de
har den almene formel:

2



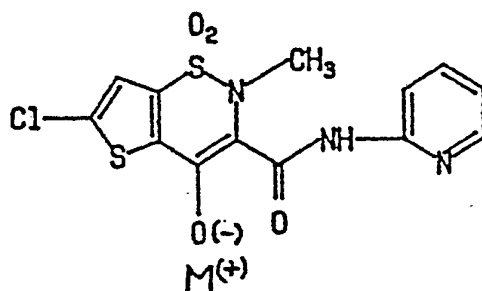
I

hvor R betegner C_1 - C_6 -alkyl, C_5 - C_7 -cycloalkyl eller benzyl.

Ved udtrykket " C_1 - C_6 -alkyl" forstås ligekædede eller forgrenede mættede carbonhydridgrupper med 1-6 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, isopropyl, tert.-butyl eller hexyl. Ved "halogen" skal der i det følgende forstås chlor, brom eller iod.

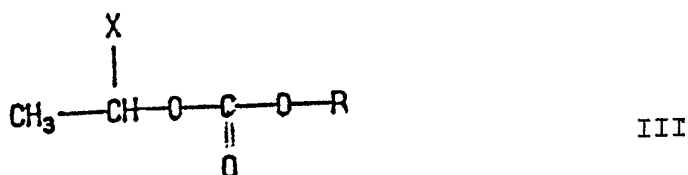
En foretrukken forbindelse ifølge opfindelsen er 6-chlor-4-[1-(ethoxycarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man i et inert polært aprotisk opløsningsmiddel omsætter et salt af chlortenoxicam med formlen



II

hvor M^+ betegner en alkalimetall- eller jordalkalimetallkation eller en tetraalkylammonium-kation, med en forbindelse med formlen



5

hvor R har den ovenfor angivne betydning, og hvor X betegner halogen.

10

De fornødne salte af chlortenoxicam kan indføres i reaktionen i isoleret form, men det er bedre at opnå saltene in situ ved til reaktionsopløsningen at sætte mindst én ækvivalent af en stærk base, såsom et alkalimetahydrid eller et alkalimetahcarbonat.

15

Omsætningen imellem en forbindelse med formelen II og en forbindelse med formelen III finder sted i et inert, polært, aprotisk, fortrinsvis vandfrit opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetone, 2-butanon eller lignende. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og den ligger i almindelighed mellem stuetemperatur og det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt. Varigheden af reaktionen afhænger af reaktionstemperaturen og af den fraspaltelige gruppe X. I almindelighed varer reaktionen mellem 2 og 30 timer. Reaktionen lader sig fremskynde gennem tilsætning af natriumiodid (den såkaldte Finckelstein-reaktion), hvorved man tilsætter NaI i et overskud på op til 3 gange, beregnet på mængden af alkyleringsmiddel.

30

De foretrukne reaktionsbetingelser er, at man omsætter chlortenoxicam med en forbindelse med formelen III i acetone som opløsningsmiddel og med natrium- eller kaliumcarbonat som base i et overskud på 3-4 gange ved tilbage-

35

svalingstemperatur. Endvidere anvendes NaI som reaktionsfremmende middel, idet der anvendes 1,5 - 2 mol NaI pr. mol alkyleringsmiddel.

5 Chlortenoxicam kan fremstilles som beskrevet i US-patent-skrift nr. 4 180 662. De anvendte forbindelser med formel III er kommercielt tilgængelige, eller også kan de fremstilles som beskrevet af H. Müller, J. Liebig's Ann. Chem. 258, 50 (1980), eller som beskrevet i EP-patent-skrift nr. 0147 177.

De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen er ejendommelige ved det i krav 4's kendetegnende del angivne.

15 De omhandlede forbindelser med formel I udviser en fremragende antiinflammatorisk aktivitet i in vitro modeller.

20 Som følge af denne farmakologiske egenskab kan de omhandlede nye forbindelser anvendes som inflammationshæmmende midler og som smertestillende midler ved sygdomme, såsom rheumatisme, enten alene eller i blanding med andre virksomme forbindelser i form af sædvanlige galeniske præparater.

25 Den antiinflammatoriske egenskab kan bestemmes ved hjælp af alment kendte standardmetoder, såsom den carrageenan-inducerede rottepote-opsvulmningstest. I denne test (eksempel 2), hvori man sammenlignede chlortenoxicam, en enolether af chlortenoxicam, nemlig 6-chlor-4-(1-(ethoxycarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid, piroxicam (2-methyl-N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid) og en

30

35

enolther af piroxicam, nemlig 4-(1-(ethoxycarbonyloxy)-ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid med hensyn til antiinflammatorisk aktivitet, viste det sig, at der under de givne forsøgsbetingelser kun med enoletheren af chlortenoxicam kunne opnås en inflammationshæmning på 80%. Af værdierne for inflammationshæmningen på 50% kan man udlede, at enoletheren af chlortenoxicam er næsten dobbelt så virksom som chlortenoxicam i sig selv, mens enoletheren af piroxicam har en væsentlig svagere virkning end piroxicam i sig selv. Der kan således opstilles følgende rækkefølge med hensyn til aftagende inflammationsinhiberende styrke: Chlortenoxicam-enolether/chlortenoxicam/piroxicam/piroxicam-enolether.

De omhandlede forbindelser med formlen I er beregnet til anvendelse på pattedyr, især mennesker, og de kan administreres på sædvanlig måde, eksempelvis ad oral eller parenteral vej. Fortrinsvis bliver forbindelserne administreret oralt eller topisk, idet den daglige dosis ved oral indgivelse andrager fra ca. 0,5 til ca. 100 mg, fortrinsvis fra 1,0 til 10 mg. Den behandlende læge kan dog udskrive doser, der ligger såvel over som under disse værdier, i afhængighed af patientens alder og almentilstand, den pågældende forbindelse med formlen I, sygdommens art og den anvendte formulering. Ved topisk indgivelse ligger koncentrationen af forbindelsen med formlen I fortrinsvis på mellem 0,01 og 3%.

Forbindelserne med formlen I kan indgives alene eller i kombination med andre farmaceutisk aktive substanser, hvorved indholdet af forbindelser med formlen I i det endelige præparat fortrinsvis ligger mellem 0,1 og 0,99%. I

almindelighed foreligger de farmaceutisk aktive forbindelser i en blanding med egnede interte hjælpe- og/eller bærerstoffer eller fortyndingsmidler, for eksempel farmaceutisk acceptable opløsningsmidler, gelatine, gummi arabicum, mælkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteolier, polyalkylenglycoler, vaseline og lignende.

De farmaceutiske præparater kan foreligge i fast form, eksempelvis som tabletter, drageer, suppositorier, kapsler og lignende, i halvfast form, eksempelvis som salver eller geler, eller i flydende form, eksempelvis som opløsninger, suspensioner eller emulsioner. Præparaterne kan om ønsket være steriliseret og indeholde hjælpestoffer, såsom konserverings-, stabiliserings- eller emulgeringsmidler, salte til forandring af det osmotiske tryk og lignende.

De farmaceutiske præparater kan især indeholde forbindelser ifølge opfindelsen i kombination med andre terapeutisk værdifulde stoffer. Sammen med disse stoffer kan forbindelserne ifølge opfindelsen eksempelvis være formuleret med de ovennævnte hjælpe- og/eller bærerstoffer eller fortyndingsmidler til opnåelse af kombinationspræparater.

Opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

30

35

EKSEMPEL 1

5 6-chlor-4-(1-(ethoxycarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid

10 g (26,9 mmol) 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxid, 9,29 g (99,5 mmol) kaliumcarbonat og 15,1 g (99,5 mmol) 1-chlorethyl-ethylcarbonat opvarmes under tilbagesvaling i 150 ml acetone i 20 timer. Derefter tilsættes 24,5 g (163,3 mmol) natriumiodid, hvorpå der opvarmes i yderligere 5 timer under tilbagesvaling.

15 Efter denne behandling frasuges det udfældede natriumchlorid, og filtratet inddampes og fordeles imellem 100 ml methylenchlorid og 100 ml af en mættet natriumbicarbonatopløsning. Efter adskillelse af faserne bliver den organiske fase vasket med 100 ml vand og 20 ml af en 3% natriumbisulfitopløsning. Derefter bliver den organiske fase tørret over natriumsulfat, filtreret og indampet. Det herved opnåede olieagtige råprodukt (17,5 g) filtreres over silicagel (100 g Kieselgel[®] 60, kornstørrelse 0,04 - 0,063 mm, elueringsmiddel: methylenchlorid/ethylacetat 9:1). Der opnås 10,1 g lysorange krystaller. Disse opløses i 17 ml dioxan under kogning, og opløsningen behandles med 0,6 g aktivt kul, hvorefter den filtreres i varm tilstand. Efter afkøling bliver opløsningen behandlet med 40 ml diethylether. De herved udfældede farveløse krystaller frasuges, vaskes med ether og tørres ved 50°C (1 millibar).

25

30

Udbytte: 6,3 g farveløse krystaller (48% af det teoretiske udbytte).

35

Smeltepunkt: 148°C (dekomponering).

¹H-NMR (CDCl₃):

5 δ (ppm): 8,9 (bred, 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)
 10 4,1 (q, 2H, -CH₂-)
 3,2 (s, 3H, N-CH₃)
 1,7 (d, 3H, -CH-CH₃)
 1,2 (t, 3H, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃):

15 δ (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.

EKSEMPEL 2

20

Carrageenan-induceret rottepote-opsvulmningstest

Den antiinflammatoriske virkning af testforbindelserne
 blev afprøvet gennem forbindelsernes hæmmende virkning
 på den carrageenan-inducerede opsvulmning af poterne hos
 25 rotter.

Som testsubstanter anvendtes følgende forbindelser:

30 Chlortenoxicam (6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-
 2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-
 dioxid)

Chlortenoxicam-enolether (6-chlor-4-(1-(ethoxycarbonyl-
 oxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-
 35 1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid)

Piroxicam (2-methyl-N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid)

5 Piroxicam-enolether (4-(1-(ethoxycarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid).

Inden forsøget blev volumenet af rottens højre bagpote bestemt plethysmometrisk og fastholdt i ml vandfor-
trængning. Testforbindelserne blev indgivet oralt som
10 en suspension i 0,5% carboxymethylcellulose ved hjælp af en sonde i halsen. Doseringen var henholdsvis 0,3 mg, 1,0 mg, 3,0 mg og 10 mg pr. kg legemsvægt. For hver substans og hver dosis eller kontrol testede man 8 dyr. Efter en times forløb udløstes en inflammation
15 gennem injektion af 0,05 ml af en 2% opløsning af λ-carageenan i 0,9% NaCl i forsøgsdyrenes højre bagpote. Henholdsvis 3 og 4 timer efter fremkaldelse af inflammation foretog man en yderligere plethystometrisk volumenbestemmelse af den højre bagpote hos rotterne. Hæm-
20 ningen af inflammationen er angivet i procent. Ud fra disse værdier er 80% og 50% IHD (inhiberingsdosis) beregnet (80% IHD angiver den dosis i mg/kg legemsvægt, som er i stand til at inhibere en inflammation med 80%).

25

30

35

80% IHD-værdier:

Substans	3 timer efter carrageenan- injektion (mg/kg)	4 timer efter carrageenan- injektion (mg/kg)	Geometrisk middelværdi (mg/kg)
Chlortenoxicam- enolether	3,01	3,03	3,02
Chlortenoxicam	i.m.	i.m.	i.m.
5 Piroxicam	i.m.	i.m.	i.m.
Piroxicam-enolether	i.m.	i.m.	i.m.
i.m.: ikke målelig			

50% IHD-værdier:

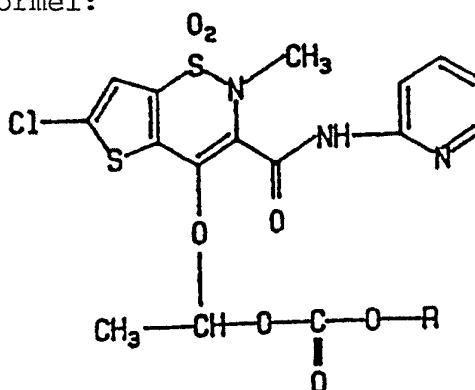
	Chlortenoxicam- enolether	0,23	0,36	0,29
10	Chlortenoxicam	0,35	0,60	0,46
	Piroxicam	3,88	5,06	4,43
	Piroxicam-enolether	> 10	> 10	> 10

EKSEMPEL 3Fremstilling af en chlortenoxicam-enolether-gel

- 15 I et FRYMA-procesanlæg opløses 8 g 6-chlor-4-(1-(ethoxy-carbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno-(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid i 4.717 g ethanol og 2.082 g vand. Til denne opløsning sættes portionsvis 167 g carbopol. Efter tilsætning af
- 20 139 g luvitol EHO neutraliseres bundfaldet med en opløsning fremstillet af 83 g diisopropylamin, 833 g ethanol og 833 g vand. Ved hjælp af en opløsning bestående af 28 g diisopropylamin, 555 g ethanol og 555 g vand indstilles pH-værdien derefter til 7,5. Den resulterende
- 25 gel fyldes på tuber.

P a t e n t k r a v :

1. Enolethere af 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxylsyreamid-1,1-dioxid, k e n d e t e g n e t ved, at de
5 har den almene formel:

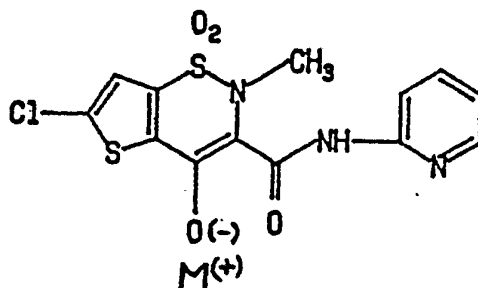


I

hvor R betegner C_1-C_6 -alkyl, C_5-C_7 -cycloalkyl eller benzyl.

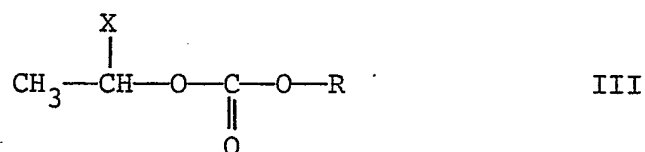
2. 6-chlor-4-(1-(ethoxycarbonyloxy)ethoxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazin-3-carboxyl-
10 syreamid-1,1-dioxid.

3. Fremgangsmåde til fremstilling af enolethere med den almene formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et salt af chlortenoxicam med formlen:



II

- 15 hvor $M^{(+)}$ er en alkalimetall- eller jordalkalimetall-kation eller tetraalkylammonium, med en forbindelse med formlen:



- 5 hvori R har den i krav 1 angivne betydning, og hvori X er halogen, i et inert, polært, aprotisk opløsningsmiddel.
- 10 4. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det består af en enolether med formlen I ifølge krav 1 i kombination med sædvanlige galeniske hjælpe- og/eller bærerstoffer eller fortyndingsmidler.
- 15 5. Anvendelse af en enolether med formlen I ifølge krav 1 som aktiv bestanddel i et lægemiddel til behandling af inflammatoriske sygdomme.

20

25

30

35