



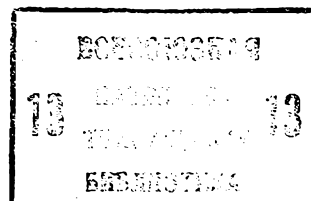
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(SU) 1122224 A

3(51) C 07 D 417/12//A 61 K 31/54

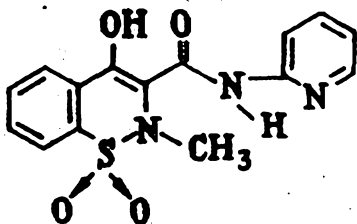
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

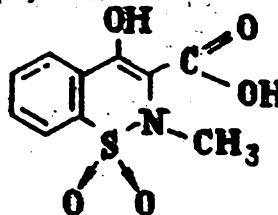


- (21) 3338298/23-04
(22) 28.09.81
(31) 191716
(32) 29.09.80
(33) США
(46) 30.10.84. Бюл. № 40
(72) Джордж Ломбардино (США)
(71) Пфайзер Инк. (США)
(53) 547.869.07(088.8)
(56) 1. Патент США № 3591584,
кл. 260-243, опублик. 1971 (прототип).

(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-ОКСИ-
2-МЕТИЛ-N-2-ПИРИДИЛ-2Н-1,2-БЕНЗТИАЗИН-
-3-КАРБОКСАМИД-1,1-ДИОКСИДА формулы



взаимодействием сложного эфира кис-
лоты формулы А

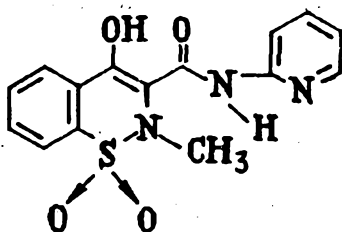


с 2-аминопиридином в среде инертного
ароматического растворителя при тем-
пературе кипения реакционной смеси и
выделением целевого продукта, от-
личающийся тем, что, с це-
лью повышения чистоты целевого про-
дукта, в качестве сложного эфира кис-
лоты формулы А берут 2-метоксиэтило-
вый эфир и образующийся побочно 2-
метоксиэтанол удаляют одновременной
отгонкой с растворителем.

2. Способ по п. 1, отличаю-
щийся тем, что в качестве инерт-
ного ароматического растворителя ис-
пользуют ксилол.

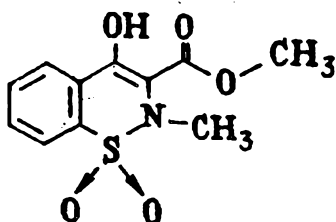
(SU) 1122224 A

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 4-окси-2-метил-N-2-пиридил-2Н-1,2-бензтиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксида формулы (1)



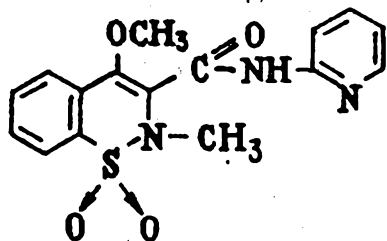
который представляет собой противовоспалительное средство - пироксикам. 15

Известен способ получения соединения формулы (1), который заключается в том, что метиловый эфир 4-окси-2-метил-2Н-1,2-бензтиазин-1,1-диоксид-3-карбоновой кислоты формулы 20



подвергают взаимодействию с 2-аминопиридином в среде инертного ароматического растворителя при температуре кипения реакционной массы, по окончании процесса растворитель отгоняют и выделяют целевой продукт многократной перекристаллизацией [1]. 35

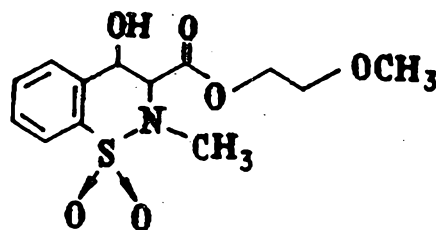
Недостаток известного способа получения пироксикама состоит в образовании различных количеств интенсивно окрашенного побочного продукта, который удаляют только многократной перекристаллизацией, что связано с потерями основного количества целевого продукта. Побочный продукт придает неприемлемую интенсивную желтую окраску основной массе целевого продукта даже в том случае, если он содержится в очень незначительных количествах (например 0,5-1%). Данный побочный продукт соответствует формуле 40



Это соединение образуется в качестве побочного продукта в ходе осуществления известного способа, а не является следствием загрязнения исходного соединения. Поскольку в качестве лекарственного средства используется только очищенный от примесей материал, указанный побочный продукт удаляют многократной перекристаллизацией, в результате чего для очистки целевого продукта требуется больше времени, трудозатрат и сырья.

Цель изобретения - повышение чистоты целевого продукта.

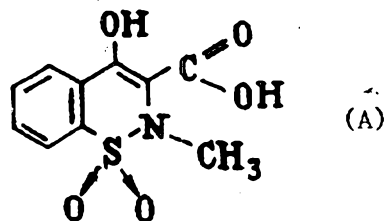
Эта цель достигается тем, что согласно способу получения соединения формулы (1) 2-метоксиэтиловый эфир-4-окси-2-метил-2Н-1,2-бензтиазин-3-карбоновой кислоты-1,1-диоксид формулы 25



подвергают взаимодействию с 2-аминопиридином в среде инертного ароматического растворителя при температуре кипения реакционной смеси, с одновременной отгонкой с растворителем побочно образующегося 2-метоксиэтанола, и выделяют целевой продукт.

В качестве ароматического растворителя обычно используют ксилол.

Отличительным признаком изобретения является то, что в качестве сложного эфира кислоты формулы А



50 берут 2-метоксиэтиловый эфир, и образующийся побочно 2-метоксиэтанол удаляют одновременной отгонкой с растворителем.

Пример 1. 4-Окси-2-метил-N-2-пиридил-2Н-1,2-бензтиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид (пироксикам). 55

9,26 г (0,098 моль) 2-метоксиэтил-4-окси-2Н-1,2-бензтиазин-3-

карбоксилат-1,1-диоксида и 9,26 г (0,098 моль) 2-аминопиридина добавляют в 500 мл ксилола в 1-литровой колбе, снабженной делительной воронкой и обратным холодильником, а также дистиляционной головкой с регулируемым отбором. Перемешиваемую реакционную смесь нагревают до температуры кипения и ксилол отгоняют со скоростью 100 мл/ч, поддерживая объем кипящей массы постоянным добавлением свежих порций ксилола. По истечении 6 ч температура головки, которая относительно постоянно составляет 134°C, повышается до 142°C, после чего интенсивность кипения понижают. Затем реакционную смесь охлаждают в ледяной бане и выпавший осадок удаляют фильтрованием с использованием для переноса суспензии и промывки гексана и сушат при 45°C в вакууме, в результате чего получают 28,5 г (96%-ный выход) пироксикама с температурой плавления 167-174°C. Этот продукт далее исследуют жидкостной хроматографической обработкой с высокой разрешающей способностью с использованием в соотношении 60:40 0,1 М раствора вторичного изоэтилфосфата натрия (величину pH которого доводят до 7,5 добавлением лимонной кислоты) и метанола на продукте Микро-Бонда пак C₁₈ (товарный знак формулы "Уотерс ассошиэйтс" для упаковочного материала стандартной колонки для жидкостной хроматографической обработки с высокой разрешающей способностью, состоящего из стеклянных микрошариков с покрытием из силкоксизамещенной двуокиси кремния). В созданных условиях время

удержания для пироксикама составляет приблизительно 6 мин, тогда как время удержания для потенциального загрязнителя 0⁴-метоксиэтилпироксикама 16,5 мин. В продукте данного примера не обнаружено ни одного потенциального загрязнителя.

С целью перекристаллизации 25 г указанного пироксикама экстрагируют 190 мл диметилацетамида при 70-75°C, обрабатывают 1,26 г активированного угля при 75-80°C и раствор фильтруют через диатомовую землю с помощью 55 мл теплого диметилацетамида, используемого для переноса и промывки. Смесь 173 мл ацетона и 173 мл воды охлаждают до 5-10°C. Обработанный активированным углем фильтрат в течение 10-15 мин добавляют в охлажденную смесь воды с ацетоном и образовавшиеся кристаллы гранулируют при 0-5°C в течение 5 мин. Перекристаллизированный пироксикам выделяют фильтрованием с помощью 154 мл холодного метанола, использованного для переноса и промывки осадка, в результате чего получают 18,75 г продукта (75%-ный выход). ИК-спектрограмма (вазелиновое масло) этого продукта идентична ИК-спектрограмме аутентичного пироксикама.

Преимуществом предлагаемого способа является то, что он позволяет повысить чистоту целевого продукта. Согласно этому способу получают неокрашенный, свободный от примесей целевой продукт, что позволяет исключить стадию многократной перекристаллизации его по известному способу, ведущую к потере времени, трудозатрат и сырья.

Составитель Н. Капитанова

Редактор М. Недолуженко

Техред И. Асталаш

Корректор С. Шекмар

Заказ 8009/45

Тираж 409

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4