



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ **CH 654 303 A5**

⑤① Int. Cl.4: **C 07 D 279/02**
A 61 K 31/54

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑲ Numero della domanda: 372/83

⑳ Data di deposito: 24.01.1983

⑳ Priorità: 05.02.1982 IT 19486/82

㉔ Brevetto rilasciato il: 14.02.1986

④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 14.02.1986

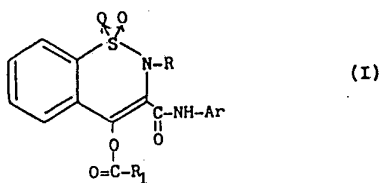
⑦③ Titolare/Titolari:
Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma (IT)

⑦② Inventore/Inventori:
Chiesi, Paolo, Parma (IT)
Villani, Flavio, Parma (IT)

⑦④ Mandatario:
Dipl.-Ing. W. Steudtner, Hegnau, Volketswil

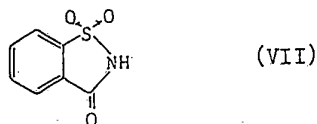
⑤④ **Derivati di benzo-1,2-tiazin-1,1-diossido, processo per la loro preparazione e relative composizioni farmaceutiche.**

⑤⑦ Si descrivono composti di formula generale (I)



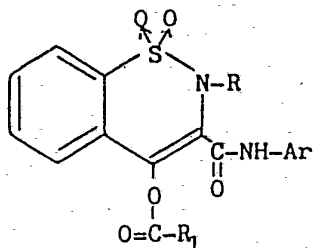
successiva espansione d'anello, esterificazione del gruppo idrossilico per mezzo di opportuno acilante ed N-alcilazione, sono dotati di attività antiinfiammatoria con indici terapeutici sorprendentemente favorevoli.

dove R rappresenta alchile inferiore C₁-C₄;
R₁ rappresenta un alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 5 atomi di carbonio;
Ar rappresenta un residuo aromatico o eteroaromatico mono- o biciclico contenente da 1 a 3 eteroatomi quali O, S, N, e preferibilmente i residui 2-piridile, 2-tiazoli-le, preparati per reazione tra un N-arilalogenoacetamide e l'intermedio di formula VII



RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula generale (I)



(I)

dove R rappresenta alchile inferiore C₁-C₄;

R₁ rappresenta un alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 5 atomi di carbonio;

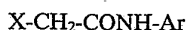
Ar rappresenta un residuo aromatico o eteroaromatico mono- o biciclico contenente da 1 a 3 eteroatomi quali O, S, N.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che Ar è 2-piridile p 2-tiazolile.

3. 4-Pivaloilossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-piridil)-carbossammide]-1,1-diossido quale composto secondo la rivendicazione 1.

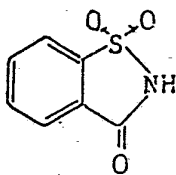
4. 4-Pivaloilossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-tiazolil)-carbossammide]-1,1-diossido quale composto secondo la rivendicazione 1.

5. Procedimento per la preparazione dei composti della rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che: si fa reagire una N-arilcloroacetammide (VIII)



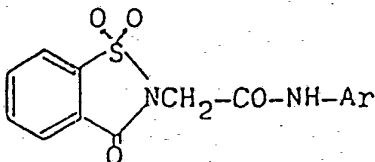
(VIII)

dove X significa un atomo di alogeno e Ar ha il significato indicato nella rivendicazione 1 con l'intermedio (VII) di formula



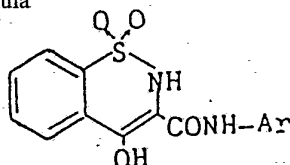
(VII)

per ottenere un composto della formula generale (IX)



(IX)

dove Ar ha il significato sopra indicato e si trasforma in un unico passaggio il composto (IX) nel derivato benzotiazinico (X) di formula



(X)

dove Ar ha il significato sopra indicato, e il composto (X), come tale o sotto forma di un suo sale di addizione, si esterifica al gruppo idrossile per reazione con un agente acilante e infine si alchila all'atomo di azoto in 2.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che la trasformazione di IX in X avviene in presenza di metossido di sodio e di dimetilsolfossido a temperatura non superiore a 30-35°C.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che la reazione di esterificazione può avvenire in

o in assenza di solventi, basi e catalizzatori ed a temperature comprese tra 0 e 100°C, preferibilmente a temperatura ambiente.

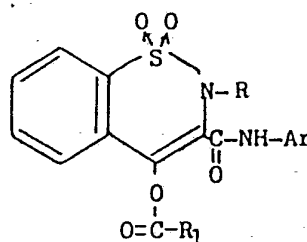
8. Formulazione farmaceutica ad attività analgesica e anti-reumatica, contenente come principio attivo un composto secondo la rivendicazione 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

9. Formulazione farmaceutica secondo la rivendicazione 8 per somministrazione orale, rettale o parenterale, sotto forma di capsule, compresse eventualmente rivestite, supposte o fiale, contenenti per unità di dose da 10 a 200 mg di principio attivo.

10. Formulazione farmaceutica secondo la rivendicazione 8, per somministrazione topica, sotto forma di crema o gel, contenente il principio attivo in concentrazioni dall'1 al 10%.

15

La presente invenzione riguarda nuovi derivati di benzo-1,2-tiazin-1,1-diossido di formula generale (I)



(I)

dove R rappresenta alchile inferiore C₁-C₄;

R₁ rappresenta un alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 5 atomi di carbonio e preferibilmente terbutile;

Ar rappresenta un residuo aromatico o eteroaromatico contenente da 1 a 3 eteroatomi quali O, S, N, e preferibilmente i residui 2-piridile, 2-tiazolile;

e loro sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili.

Composti specifici compresi nella formula (I) sono: 4-Pivaloilossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-piridil)-carbossammide]-1,1-diossido; 4-pivaloilossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-tiazolil)-carbossammide]-1,1-diossido.

Nel brevetto americano no. 3 591 584 è stata riportata per la prima volta una nuova classe di composti della serie delle 3-amminocarbonil-1,2-benzotiazine-1,1-diossido recanti residui eterociclici all'azoto amminico.

Composti di questo tipo sono dotati di attività analgesica e antiinfiammatoria, e alcuni di essi hanno trovato impiego nella terapia di affezioni artroreumatiche, pur presentando inconvenienti dovuti soprattutto al manifestarsi di disturbi gastrointestinali nei pazienti trattati; inconvenienti peraltro assai frequenti in altri antiinfiammatori non steroidei.

Successivamente al nostro deposito prioritario della presente domanda di brevetto (domanda italiana no. 19486 A/82 del 5 febbraio 1982) abbiamo appreso dalla pubblicazione della Domanda Europea no. 57059, depositata l'11 gennaio 1982, che sono stati preparati e saggiati farmacologicamente anche alcuni esteri di 4-idrossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-3-[N-(2-piridil)-carbossammide]-1,1-diossido.

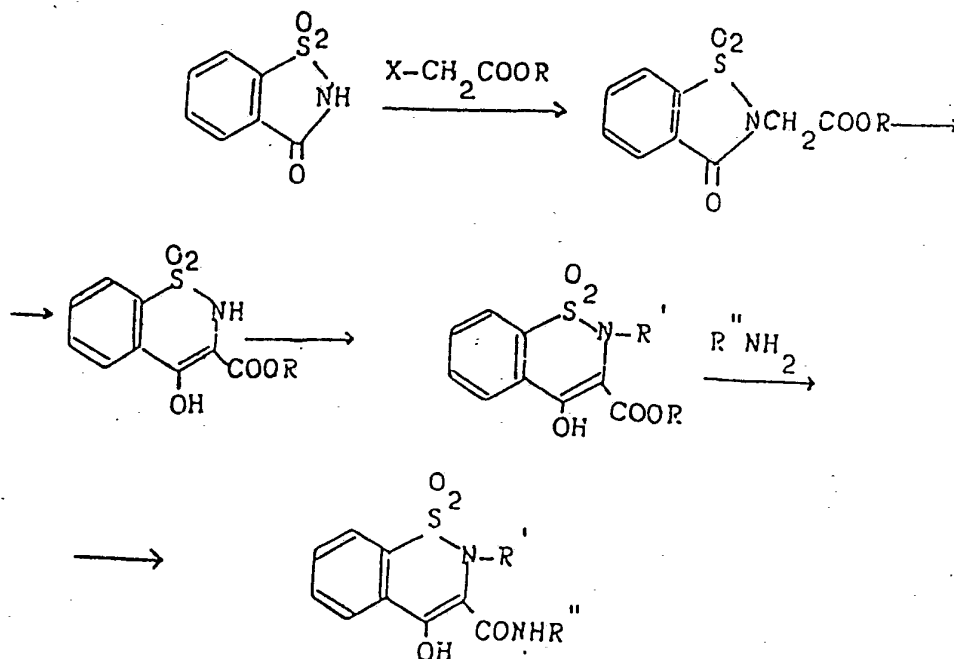
Questi nuovi derivati, tuttavia, non presentano alcun reale vantaggio terapeutico, in quanto possiedono, in misura più o meno rilevante, le stesse caratteristiche del composto di partenza; semplicemente risultano più adatti alla somministrazione per via topica.

È stato invece trovato, e costituisce oggetto della presente invenzione, che l'esterificazione dell'idrossile in posizione 4 nella struttura in oggetto con un particolare tipo di sostituenti permette di ottenere un nuovo composto ad attività antiinfiammatoria che presenta imprevedibili sorprendenti vantaggi sul piano terapeutico.

60

Si è infatti constatato che solo questo particolare nuovo derivato rispondente alla formula (I), ottenuto appunto per esterificazione dell'idrossile in posizione 4 con un radicale ter-butile mentre mantiene sostanzialmente inalterata l'attività antiinfiammatoria, ha un'attività ulcerogena drasticamente ridotta, presentando così un indice terapeutico 10,25 volte superiore a quello del composto di partenza.

Dalla tecnica precedente si conoscono vari cammini di sintesi seguiti per giungere ai composti descritti nei brevetti sopra citati e ad altri analoghi. Uno di tali cammini è così schematizzabile:

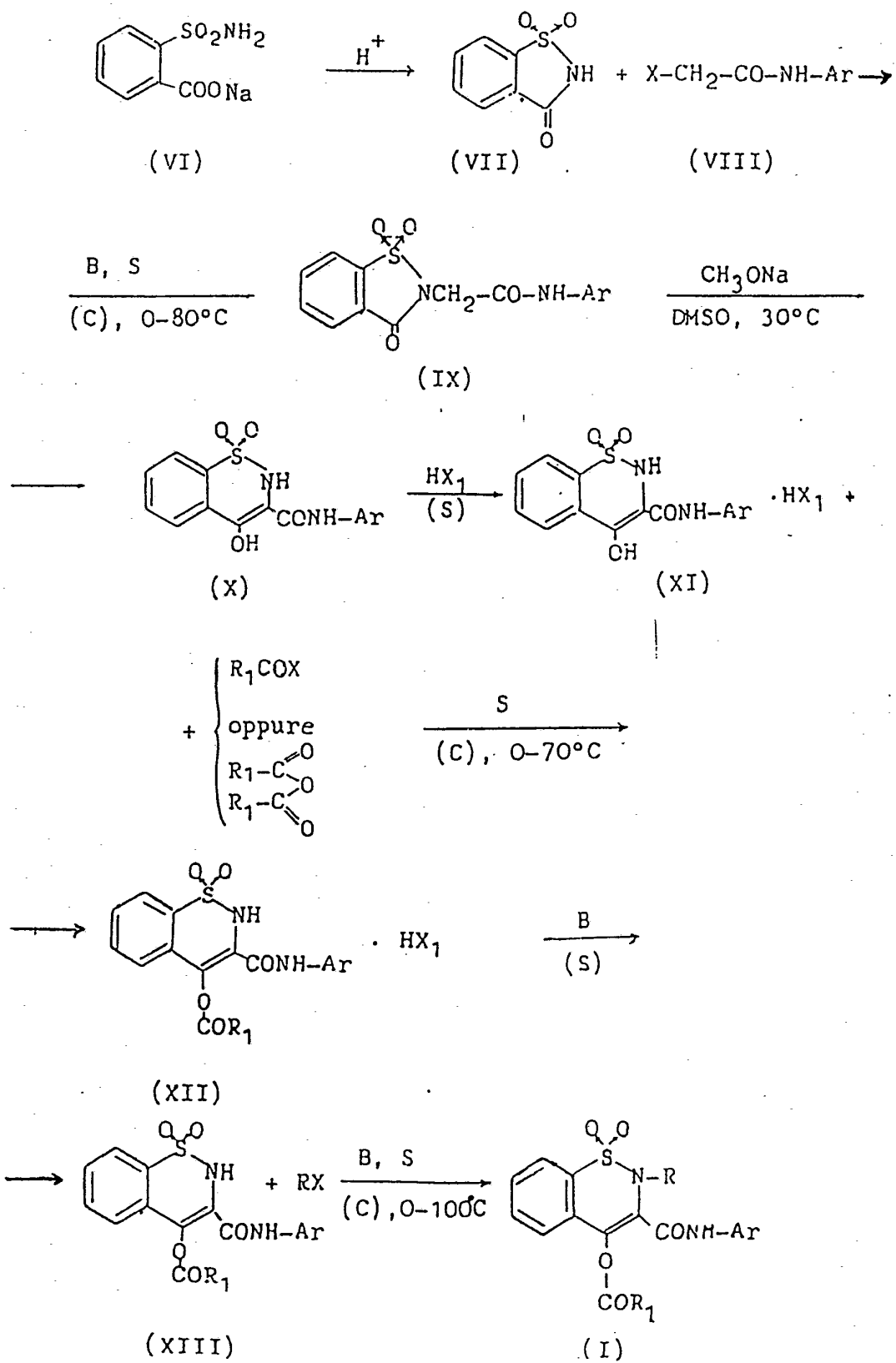


(dove R e R' rappresentano per esempio CH_3 , mentre R'' rappresenta per esempio H, alchile, residuo eteroaromatico); vedi brev. USA no. 3 591 584, 1971; Lombardino J.G. et al., J. Med. Chem. 14 (12), 1171, 1971.

Altre vie alternative di sintesi descritte in brevetti e nella letteratura non hanno offerto sinora particolari vantaggi rispetto a quella sopra indicata.

È stato ora trovato, e costituisce oggetto della presente invenzione, un nuovo metodo di preparazione dei composti di formula (I), metodo che presenta alcuni interessanti vantaggi.

Secondo l'invenzione, i composti (I) vengono ottenuti in conformità al seguente schema di reazione, nel quale R, R₁ e Ar hanno i significati definiti in precedenza per la formula (I), mentre X e X₁ sono alogeni, per-esempio Cl o Br:



Come risulta evidente, la caratteristica essenziale del nuovo procedimento di sintesi dell'invenzione è quella di ottenere da un derivato pentaatomico un anello esaatomico già sostituito in posizione 3 con il gruppo carbossamidico N-eterociclico.

Ciò comporta un notevole aumento delle rese.

Lo schema generale di sintesi viene qui di seguito illustrato con maggior dettaglio.

I prodotti di partenza (VI) e (VII) sono disponibili commercialmente oppure possono essere preparati secondo metodi noti.

Infatti il composto (VII) può essere ottenuto neutralizzando esattamente con acidi minerali il sale sodico (VI) sciolto in acqua, filtrando eventualmente il prodotto non reagito, acidificando a pH 1-0 e filtrando VII.

Si fa successivamente reagire l'intermedio VII con il composto X-CH₂CONHAr (VIII). Tale reattivo è spesso disponibile commercialmente oppure è nota la sua sintesi o ancora è facilmente ottenibile secondo metodi conosciuti.

La reazione tra l'intermedio (VII) e il prodotto (VIII) viene effettuata a temperature comprese tra 0 e 80°C, preferibilmente tra la temperatura ambiente e la temperatura di ebollizione del solvente usato, e eventualmente in presenza di una quantità stechiometrica o catalitica di una base e/o di un accettore di acidità (B) come ammine terziarie alifatiche, aromatiche o eterocicliche, idrossi alcalini o alcalino-terrosi, carbonati o bicarbonati alcalini, acetati alcalini, idruri alcalini, amiduri di metalli alcalini, alcossidi alcalini.

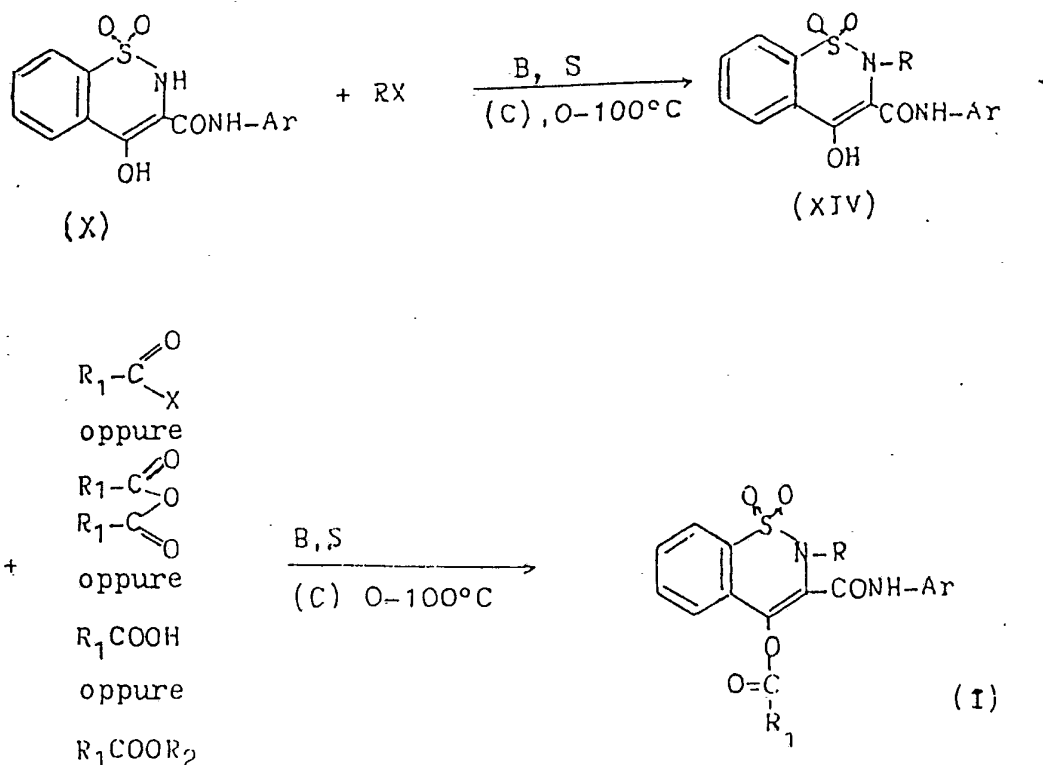
Come solventi (S) si possono impiegare tutti quelli comunemente usati come benzene, toluene, acetone, cloroformio, 1,2-dicloro-etano, dimetilformammide, acetonitrile, acqua, dimetilsolfossido, diossano, tetraidrofurano, cloruro di metilene, ecc. È anche possibile effettuare la reazione in doppia fase utilizzando acqua e uno dei solventi succitati. In certi casi il solvente può essere costituito dal reattivo stesso usato in eccesso.

La reazione viene eventualmente effettuata in presenza di un catalizzatore (C) come ad esempio una base come quelle descritte sotto «B», sali d'ammonio o di fosfonio quaternari (specialmente nelle reazioni in doppia fase), ioduri alcalini o ioduro rameoso, ecc.

La reazione di espansione dell'anello tiazolico avviene mediante trattamento dell'intermedio (IX) con metossido di sodio in dimetilsolfossido e controllando la esotermia della reazione in modo che la temperatura non superi 30-35°C. L'intermedio (X) così ottenuto viene trasformato a temperatura inferiore a 5°C in un suo sale di addizione con acidi minerali (HX₁) (preferenzialmente HCl) per addizione dell'acido (o di una sua soluzione in solvente) ad una soluzione dell'intermedio (X) in un solvente che permetta la precipitazione del sale formatosi. L'intermedio (XI) viene fatto reagire con un alogenuro acilico (R₁COX) oppure con l'anidride di un acido carbossilico [(R₁CO)₂O] in un solvente scelto tra quelli descritti prima (S) (escludendo l'acqua) e a temperature variabili tra 0 e 70°C. Può anche essere usato un catalizzatore (C), ma più spesso ciò è superfluo. Al termine della reazione si isola l'intermedio (XII) che viene immediatamente trasformato nel composto (XIII) per trattamento con una quantità stechiometrica di una base (B) e/o in presenza di un solvente (S).

Si fa infine reagire l'intermedio (XIII) con il reattivo RX in presenza di basi «B» in assenza o in presenza di solventi «S» e di catalizzatori «C», a temperature comprese tra 0 e 100°C, preferibilmente a temperatura ambiente. Per questa reazione è possibile usare come solventi alcoli inferiori, dai quali è possibile cristallizzare il prodotto finale (I).

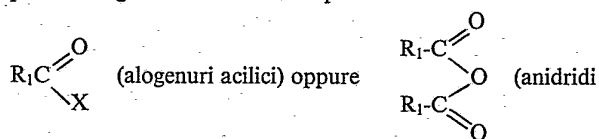
Il prodotto della formula generale (I) può essere preparato alternativamente a partire dall'intermedio (X), attraverso le seguenti reazioni:



dove R, R₁ e Ar hanno i significati definiti in precedenza per la formula generale (I); R₂ rappresenta un alchile inferiore; X rappresenta un alogeno come Cl, Br; B, S, C, hanno i significati sopra indicati.

L'intermedio (X) si fa reagire con RX in presenza di una base B, in assenza o in presenza del solvente S e del catalizza-

tore C, a temperature comprese tra 0 e 100°C, preferibilmente a temperatura ambiente. L'intermedio (XIV) così ottenuto si porta a reagire con reattivi del tipo



di acidi carbossilici) oppure $\text{R}_1\text{-COOH}$ (acidi carbossilici) oppure R_1COOR_2 (esteri di acidi carbossilici), dove R_2 , R_1 ed X hanno gli stessi significati loro attribuiti in precedenza. La base B, il solvente S, e il catalizzatore C sono del tipo sopra indicato. Sono adatti anche catalizzatori acidi (per esempio acidi minerali come acido solforico, fosforico e cloridrico). La reazione viene condotta tra 0-100°C, più spesso tra la temperatura ambiente e 15 60°C alla temperatura di ebollizione del solvente.

Il prodotto finale della formula generale (I) viene cristallizzato da solventi quali alcoli, eteri, cloruro di metilene, acetone ecc. o da loro miscele.

I composti di formula (I) così ottenuti possono inoltre formare dei sali di addizione con diversi acidi farmaceuticamente accettabili come acidi inorganici quali acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico, acido nitrico, acido bromidrico, o acidi organici quali acido ossalico, acido maleico, acido fumarico, acido malico, acido tartarico, acido citrico, acido ascorbico.

Questi sali si possono facilmente preparare in modo noto per esempio aggiungendo una quantità equimolecolare o un eccesso dell'acido a una soluzione del composto di formula (I) in un solvente organico, quale metanolo, etanolo, isopropanolo, acetone e simili. L'invenzione viene illustrata in maniera più dettagliata dagli esempi che seguono, i quali peraltro non hanno alcun carattere limitativo.

Esempio 1

a) Preparazione dell'intermedio (VII)

In un bicchiere da 500 ml munito di agitazione magnetica si caricano 0,06 moli di intermedio (VI) che vengono sciolte in circa 200 ml di H_2O . Quando la dissoluzione è completa si acidifica lentamente con acido cloridrico 1N sino ad esatta neutralità (aiutandosi con indicatore o pHmetro). A questo punto si lascia agitare per circa 30' e si filtra l'eventuale solido formatosi.

Il filtrato viene acidificato a pH 1-0.

Il precipitato di (VII) viene filtrato, lavato con H_2O ed essiccato in stufa sotto vuoto. Le rese variano dal 65 al 90%. Il prodotto ottenuto viene caratterizzato mediante gli spettri N.M.R., IR, UV e l'analisi elementare.

b) Preparazione dell'intermedio (IX)

In un pallone di reazione da 1 litro con agitatore, termometro refrigerante a ricadere, imbuto gocciolatore, bagno termostatico esterno si caricano 0,25 moli dell'intermedio (VII), 23 g di carbonato di potassio, 200 ml di H_2O . Si scalda a 50°C per 25' quindi si caricano 8,5 g di idrogenosolfato di tetrabutylammonio, indi si agita ancora per 18' a 50°C e si aggiungono 200 ml di benzene e, sotto veloce agitazione, si gocciola in circa 20' una soluzione di 0,3 moli dell'intermedio (VIII) sciolto in 250 ml di benzene. Poi si porta a ricadere per 70', si raffredda a temperatura ambiente, si separano le fasi e la fase organica viene lavata con H_2O leggermente acida, poi con KOH 1N ed infine con H_2O sino a neutralità. La fase benzenica viene essiccata su K_2CO_3 , quindi il solvente viene evaporato sotto vuoto. Si ottiene un prodotto grezzo con resa di 60-80% [Intermedio (IX)]. Il prodotto viene caratterizzato, dopo cristallizzazione da opportuni solventi (ad esempio alcoli inferiori) mediante gli spettri N.M.R., IR, e l'analisi elementare.

c) Preparazione dell'intermedio (XI)

In un pallone di reazione da 500 ml munito di agitatore, termometro, imbuto gocciolatore e bagno refrigerante esterno si caricano 100 ml di dimetilsolfossido (anidro), 0,2 moli dell'intermedio (IX) e poi, sotto veloce agitazione, si aggiunge in circa un'ora e in modo che la temperatura interna non superi i 30°C, una densa sospensione di 21,5 g di metossido di sodio sospeso in 100 ml di dimetilsolfossido anidro. A fine aggiunta si agita ancora per 20' quindi si acidifica con HCl 3N e si estrae con CHCl_3 . Dopo essiccamento la fase di CHCl_3 viene evaporata, il residuo [intermedio (X)] si scioglie in etanolo e si trasforma nel cloridrato per aggiunta di HCl etanolicco a 0°C. Il cloridrato [intermedio (XI)] viene ottenuto con rese di 36-67% e spesso non richiede cristallizzazione. Può essere caratterizzato mediante i suoi spettri N.M.R., I.R. e l'analisi elementare.

d) Preparazione dell'intermedio (XIII)

In un pallone di reazione da 500 ml munito di agitatore, refrigerante a ricadere, bagno termostatico esterno si caricano 20,15 moli di intermedio (XI), 150 ml di 1,2-dicloroetano (anidro), si agita per 15' a temperatura ambiente, quindi si raffredda sino a 2-3°C e si caricano in un'unica porzione 0,16 moli del cloruro acilico R_1COCl . Si agita per 30' a 0-5°C lasciando poi salire la temperatura in circa 90' a 20°C, e poi si scalda in circa 25 60' sino a 60-70°C.

Durante questo riscaldamento si ha evoluzione di HCl che continua ancora per circa 3 ore. Al termine si lascia raffreddare sino a temperatura ambiente e si filtra il prodotto ottenuto [intermedio (XII)]. L'intermedio (XII) viene sospeso in circa 30 200 ml di H_2O e la sospensione viene portata a pH = 7,3 con KOH 10% a freddo e sotto veloce agitazione. Si lascia agitare circa 2 ore quindi si filtra il prodotto ottenuto [intermedio (XIII)] che può essere ricristallizzato da isopropanolo e caratterizzato attraverso gli spettri N.M.R., I.R. e l'analisi elementare. 35 Le rese sono di 78-92%.

e) Preparazione del composto (I)

In un reattore da 1000 ml munito di agitatore e termometro, imbuto gocciolatore, si caricano 0,12 moli dell'intermedio (III), 400 ml di etanolo, 110 ml di acqua. Si agita per 15' quindi si aggiungono 120 ml di NaOH 1N e si agita ancora per 20' a temperatura ambiente; quindi si caricano, gocciolando in circa 25', 0,38 moli dell'alogenuro alchilico RX. Si lascia reagire per 18 ore a temperatura ambiente, si filtra il precipitato formatosi, si lava con H_2O e infine si essicca. Le rese sono di 45 65-90%. Il prodotto viene caratterizzato attraverso gli spettri N.M.R., I.R. e l'analisi elementare.

Esempio 2

a) Preparazione dell'intermedio (XIV) dall'intermedio (X)

La reazione viene condotta in condizioni del tutto analoghe a quelle descritte al punto e) dell'esempio 1.

Le rese sono di 45-80%.

Il prodotto ottenuto della formula (XIV) viene caratterizzato tramite gli spettri N.M.R., I.R. e l'analisi elementare.

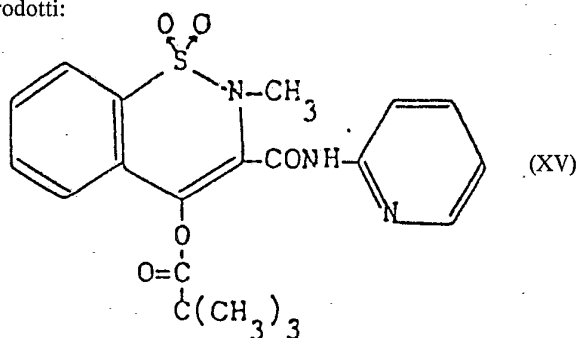
b) Preparazione del composto finale (I)

In un pallone da 1000 ml munito di agitatore, termometro, refrigerante a ricadere, imbuto gocciolatore a bagno termostatico esterno, si caricano 0,133 moli dell'intermedio (XIV), 300 ml di 1,2-dicloroetano anidro e 6,9 g di trietilammina, quindi si scalda a 50°C e si gocciola (20') una soluzione dell'alogenuro acilico R_1COX (0,099 moli) diluito in 15 ml di 1,2-dicloroetano. Si nota una leggera esoteria durante l'aggiunta, alla fine della quale si agita ancora per 20' a 50°C. Quindi si caricano 6,8 g di trietilammina e si agita ancora per 15' a 50°C, quindi si gocciola

la in circa 20' una soluzione dell'alogenuro acilico R_1COX (0,099 moli) in 15 ml di 1,2-dicloroetano.

Al termine di questo secondo gocciolamento si mantiene ancora per 20' a 50°C, si lascia raffreddare a 30°C e si filtra per eliminare il solido formatosi (cloridrato di trietilammina). Il filtrato si lava con 2×200 ml di H_2O , poi con 2×200 ml di $NaOH$ 0,5 N ed infine con H_2O fino a neutralità. Si essicca la soluzione in 1,2-dicloroetano su Na_2SO_4 , quindi si evapora il solvente sotto vuoto sino ad ottenimento di un olio che solidifica immediatamente e che viene ben spappolato in etere etilico. Si filtra, si lava con etere etilico e si essicca il solido ottenuto che non necessita di ricristallizzazione. Le rese sono di 75-90%. I prodotti vengono caratterizzati mediante gli spettri N.M.R., I.R., e l'analisi elementare.

Con le metodiche descritte sopra si ottengono i seguenti prodotti:



4-Pivaloilossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-piridil)-carbossammide]-1,1-diossido.

Polvere bianca cristallina con punto di fusione 152-154°C.

SPETTRO 1H -NMR a 60 MHz ($CDCl_3$)

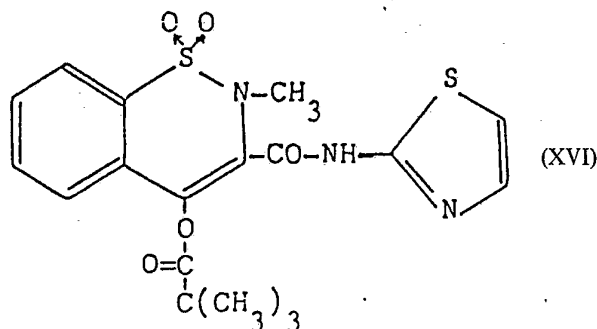
(ppm, δ) = 9,0 (s, largo, scambiabile -NH-); 8,35-8,15 (m, 2H = H-5 e H-6 dell'anello piridinico); 8,0-7,4 [m, 5H (4 aromatici + H-3 dell'anello piridinico)]; 7,3-6,9 (m, 1H = H-4 dell'anello piridinico); 3,05 (s, 3H = -N-CH₃); 1,4 [s, 9H = -C(CH₃)₃]

SPETTRO IR (KBr) 3700-3150 cm^{-1} (larga); 2980 cm^{-1} (debole) 1760 cm^{-1} ; 1680 cm^{-1} ; 1530 cm^{-1} ; 1435 cm^{-1} ; 1350 cm^{-1} ; 1300 cm^{-1} ; 1090 cm^{-1} ; 765 cm^{-1}

ANALISI ELEMENTARE (C, H, N) per $C_{20}H_{21}N_3O_5S$

calc. % C 57,82 H 5,095 N 10,11

trov. % C 57,69 H 5,087 N 10,28



4-Pivaloilossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-tiazolil)-carbossammide]-1,1-diossido.

Polvere bianca crema con punto di fusione 175-177°C.

SPETTRO 1H -NMR a 60 MHz ($CDCl_3$)

(ppm, δ) = 11,1-9,9 (s, largo 1H, scambiabile -NH-); 8,0-7,55 (m, 4H, aromatici); 7,5 e 7,0 (2 doppietti di 1H ciascuno, $J \cong 4Hz = 2H$ tiazolici); 3,0 (s, 3H = -N-CH₃); 1,4 [s, 9H = -C(CH₃)₃]

SPETTRO IR (KBr) 3680-3220 cm^{-1} (larga); 2980 cm^{-1} (debole) 1760 cm^{-1} ; 1675 cm^{-1} ; 1560 cm^{-1} ; 1530 cm^{-1} ; 1350 cm^{-1} ; 1180 cm^{-1} ; 760 cm^{-1} ; 720 cm^{-1}

ANALISI ELEMENTARE (C, H, N) per $C_{18}H_{19}N_3O_5S_2$

calc. % C 51,29 H 4,54 N 9,97

trov. % C 51,20 H 4,46 N 10,01

I composti in oggetto della presente invenzione sono stati caratterizzati dal punto di vista tossico-farmacologico. Ripor-
tiamo i risultati ottenuti con i composti 4-pivaloilossi-2-metil-
-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-piridil)-carbossammide]-1,1-di-
ossido (CHF 1021) e 4-pivaloilossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-
-3-[N-(2-tiazolil)-carbossammide]-1,1-diossido (CHF 1047).

In questi studi l'attività dei composti CHF 1021 e CHF 1047
è stata confrontata con quella di piroxicam, uno dei più attivi
degli oxicam descritti in precedenza, ormai entrato nella pratica
terapeutica, e con quella di altri 2 esteri valerato e n-butirrato
di piroxicam (rispettivamente CHF 1109 e CHF 1115).

Tossicità acuta

La tossicità per somministrazione unica è stata determinata
per via orale in topi di sesso maschile IVA: NMRI (SPF), sotto-
posti a digiuno, con acqua ad libitum, 18 ore prima dell'esperi-
mento.

Le sostanze in esame erano sospese in carbossi-metil-
cellulose all'1%.

I risultati relativi al valore di DL_{50} approssimativa, determi-
nati mediante interpolazione su carta dei Probits, sono riportati
in tabella I.

Tabella I

Composto	DL_{50} approx mg/kg
CHF 1021	1800
CHF 1047	< 3000
CHF 1109	1100
CHF 1115	880
Piroxicam	345

Attività antiinfiammatoria nel test dell'edema plantare da carragenina

Ratti CrI: CD (SD) di sesso maschile, del peso corporeo
compreso tra 170 e 205 g, preventivamente sottoposti ad un pe-
riodo di acclimatazione di almeno 1 settimana mediante stabu-
lazione in ambiente con condizioni termoisometriche costanti e
sottoposti a digiuno con acqua ad libitum 18 ore prima dell'ini-
zio della prova, sono stati distribuiti «at random» in gruppi di
5-6 animali ciascuno (4 gruppi corrispondenti a 4 diversi livelli
di dose per ogni composto). Un gruppo di animali di controllo
è stato trattato con il solo veicolo.

La prova è stata effettuata in 2 successive sessioni sperimen-
tali:

1.: piroxicam versus CHF 1021

2.: piroxicam vs CHF 1047, CHF 1109 e CHF 1115.

L'attività dei composti in esame, somministrati a diverse do-
si, per via orale, è stata valutata misurando la protezione offer-
ta nei confronti dello sviluppo di edema indotto nella zampa di
ratto iniettando (a distanza di un'ora dalla somministrazione
del principio attivo) 0,1 ml di carragenina all'1% in soluzione
fisiologica nell'aponeurosi subplantare della zampa posteriore
destra, secondo la metodica di Winter (Winter C.A. et al.,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544, 1962).

Il volume della zampa trattata è stato misurato mediante
pletismometro secondo Lence ad acqua mercurio (Lence P.,
Arch. Int. Pharmacodyn. 136, 237, 1962) immediatamente pri-
ma e a diversi tempi dopo l'iniezione dell'agente flogogeno. I
risultati sono stati espressi come valori di ED_{50} calcolati sulle

rette di regressione log. della dose-inibizione percentuale sullo sviluppo dell'edema a sua volta determinata dal rapporto tra il valore medio di AUC (area sottesa alla curva che rappresenta lo sviluppo del volume della zampa nel tempo) tra i vari gruppi di animali trattati e i rispettivi gruppi di controllo.

Tali risultati sono raffigurati nella Tabella II.

Attività gastrolesiva

Sugli stessi animali nei quali è stata determinata l'attività antiinfiammatoria è stata contemporaneamente saggiata la gastrolesività mediante esame macroscopico della mucosa gastrica a distanza di 7 ore dalla somministrazione delle sostanze in esame.

Per ciascun trattamento sono state determinate le rette di regressione log. della dose - mm di ulcerazione (valori singoli per ciascun animale). Sulla base di tali rette si è proceduto al calcolo dei valori di UD₃ cioè della dose per la quale è attesa una lesione gastrica dell'estensione complessiva di 3 mm.

I risultati ottenuti sono raffigurati nella Tabella II.

Dall'esame dei risultati, complessivamente rappresentati nelle Tabelle I e II si possono trovare le seguenti considerazioni. Il composto CHF 1021 dotato di notevole attività antiinfiammatoria, paragonabile a quella del composto di riferimento (piro-

xicam), sorprendentemente presenta una attività ulcerogena di almeno 10 volte inferiore ed una tossicità circa del 35% inferiore rispetto al farmaco di confronto.

Queste caratteristiche di importante attività antiinfiammatoria con considerevole riduzione dell'effetto ulcerogeno, che costituisce il più serio effetto collaterale di farmaci antiinfiammatori non steroidei, conferiscono al prodotto in oggetto un notevolissimo interesse terapeutico e risultano tanto più inattese se confrontate con i risultati ottenuti con gli altri derivati analoghi saggiati contemporaneamente.

Infatti:

— il composto CHF 1047 o estere pivalico di 4-idrossi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-[N-(2-tiazolil)-carbossammide]-1,1-di-ossido (sudoxicam) ha dimostrato di possedere un'attività antiinfiammatoria scarsissima.

Il suo diretto capostipite, sudoxicam, al contrario, aveva esplicito in prove analoghe un'attività antiinfiammatoria paragonabile a quella di piroxicam, nostro farmaco di confronto [Wiseman E.H., Lombardino J.G.: Oxicams - A novel family of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs - Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 4(3), 280, 1981].

In questo caso, pertanto, l'esterificazione, perlomeno con questo tipo di sostituito, ha determinato una perdita notevole di attività.

Tabella II

Dati riassuntivi delle prove di confronto tra i composti CHF 1021, CHF 1047, CHF 1109, CHF 1115 e piroxicam.

I valori di ED₃₀ (attività antiinfiammatoria) e di UD₃ (attività gastrolesiva) sono relativi alla via orale ed espressi in µmol/kg.

sez. sper.	Composti	Attività antiinfiammatoria ED ₃₀ (µmol/kg)	Attività gastrolesiva UD ₃ (µmol/kg)	Indice terapeutico UD ₃ /ED ₃₀	Indice terapeutico relativo*
I	piroxicam	7,8	9,3	1,2	1
	CHF 1021	7,9	97,2	12,3	10,25
II	piroxicam	9,7	27,2	2,8	1
	CHF 1047	≈762	121,2	0,2	0,07
	CHF 1109	7,0	28,2	4,0	1,43
	CHF 1115	5,7	23,9	4,2	1,50

Indice terapeutico relativo a piroxicam posto pari ad 1

— i composti CHF 1109 e CHF 1115 pur dimostrando una buona attività antiinfiammatoria, analoga o anche leggermente superiore a quella del composto di partenza, non presentano un miglioramento della tollerabilità (anzi CHF 1115, estere n-bufirrico di piroxicam, risulta leggermente più ulcerogeno con un rapporto di potenza di 0,88 a 1), per cui il loro indice terapeutico relativo è di poco superiore a quello del composto di riferimento: rispettivamente 1,43 e 1,50.

Altre caratteristiche farmacologiche di CHF 1021

In altri tests di confronto diretto tra piroxicam e CHF 1021, quest'ultimo ha confermato la sua efficacia antiinfiammatoria, accompagnata da una buona attività analgesica ed antipiretica. I rapporti di potenza (rapporti tra le ED₅₀) calcolati su base molare indicano che CHF 1021 è 1,52 - 0,49 - 0,72 - 0,71 volte attivo rispetto al composto di riferimento nei confronti dell'edema plantare nel ratto da nystatin, dell'eritema da UV. nella cavia, del writhing test da fenilchinone nel topo e della febbre da lievito di birra nel ratto.

Nei confronti dell'artrite da adiuvante nel ratto i due composti sono pressoché equiattivi.

Dati clinici preliminari hanno permesso di evidenziare che CHF 1021 si conferma nell'uomo come un valido farmaco anti-infiammatorio praticamente equiattico rispetto a piroxicam ma con un'incidenza di effetti secondari gastrolesivi inferiore (circa 1/3 di quella del farmaco di confronto).

La presente invenzione riguarda inoltre composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo un composto di formula (I), come sopra definito, come tale o sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile.

Le composizioni potranno essere somministrate per via orale, rettale, parenterale o topica, sotto forma rispettivamente di capsule, compresse o formulazioni analoghe, supposte, fiale, crema o gel.

Per la preparazione di formulazioni farmaceutiche per la somministrazione orale in dose unitaria, il principio attivo può essere mescolato con un eccipiente solido, polverizzato, quale ad esempio lattosio, saccarosio, sorbitolo, mannitolo, amido di patata, di cereali o mais o amilopectina), un derivato della cellulosa o gelatina, e può inoltre contenere dei lubrificanti quali talco, magnesio o calcio stearato, polietilenglicol o silice.

Le compresse possono essere variamente ricoperte secondo metodi ben noti nella pratica farmaceutica. Capsule di gelatina dura possono contenere granulati del principio attivo insieme con eccipienti solidi, polverizzati quali lattosio, saccarosio, sorbitolo, mannitolo, amido (del tipo sopra indicato), derivati della cellulosa o gelatina, e possono anche contenere acido stearico o stearato di magnesio o talco.

Dosi unitarie per somministrazione rettale possono essere sotto forma di supposte contenenti il principio attivo in associazione con una base grassa neutra (esempio gliceridi di acidi grassi) o con eccipienti idrosolubili o autoemulsionabili (esempio miscele di polietilenglicoli).

Per formulazioni iniettabili per somministrazione parenterale, gli eccipienti possono essere un liquido sterile farmaceuticamente accettabile quale acqua o una soluzione acquosa di polivinilpirrolidone o ancora un olio quale ad esempio olio di arachidi ed eventualmente un agente stabilizzante e/o un tampone.

Il principio attivo può essere disciolto nel liquido e sterilizzato su filtro prima dell'infilamento oppure può venire opportunamente liofilizzato nel qual caso fiale di liquido per iniezioni saranno aggiunte nelle confezioni per ripristinare la soluzione prima dell'impiego.

Sia nel caso di formulazioni in supposte che in fiale potrà essere aggiunto agli eccipienti, ove necessario, un anestetico locale.

La dose unitaria per le formulazioni sopra descritte potrà variare da 10 a 200 mg di principio attivo e la somministrazione giornaliera sarà preferibilmente unica.

Per la preparazione di formulazioni per uso topico potranno essere utilizzati eccipienti a base grassa come vaselina, olio di vaselina, lanolina, ecc. oppure eccipienti autoemulsionabili tipo alcoli, grassi, polietilenglicoli, eteri o esteri di acidi grassi o altri tensidi emulsionati in acqua nel caso di unguenti, pomate o creme. Nel caso invece di preparazioni di gel di colloidi idrofili verranno impiegati quali eccipienti polimeri di varia natura come ad esempio carbossivinilpolimeri, carbosimetilcellulosa sodica, metilcellulosa, Methocel gelificati con acqua, etanolo, propilenglicol, glicerolo, polietilenglicoli, ecc.

Le preparazioni topiche sopra indicate potranno vantaggiosamente essere addizionate ad idonei antibatterici del tipo parabeni, derivati del fenolo, sali di ammonio quaternario, ecc.

La concentrazione del principio attivo potrà variare in queste formulazioni dall'1 al 10%.

Riportiamo a titolo esemplificativo alcune formulazioni.

Formulazione in capsule di gelatina dura per somministrazioni orali

Composizione a tre diversi dosaggi:

CHF 1021	mg	30	40	60
Cellulosa microcristallina (Avice [®])	mg	37,5	35	30
Calcio fosfato bibasico biidrato (Encompress [®])	mg	105	98	84
Talco	mg	6,54	6,1	5,23
Magnesio stearato	mg	0,96	0,9	0,77

Per la preparazione di N. 5000 capsule, con i componenti presenti proporzionalmente nelle quantità sopra definite in relazione al dosaggio del principio attivo, si opera nel seguente modo.

Si setacciano le materie prime, si caricano in miscelatore per polveri, si omogenizza la miscela.

Si ripartisce la miscela omogenea così ottenuta in capsule od opercoli di gelatina dura a mezzo opercolatrice.

Il peso di miscela unitaria per capsula è di mg 180.

Formulazioni in supposte per somministrazione rettale

Composizioni a tre diversi dosaggi:

CHF 1021	mg	30	60	100
Gliceridi semisintetici (Witepol [®])	mg	1570	1540	1500

Per la preparazione di N. 5000 supposte, con i componenti presenti proporzionalmente nelle quantità definite in relazioni al dosaggio del principio attivo, si opera nel seguente modo.

Si porta a fusione la massa di eccipientazione a 40°C.

Si incorpora nella massa fusa il principio attivo operando con idoneo dispersore meccanico. Si raffredda la massa a 36°C e si cola, mantenendo in agitazione la massa suppostale, in valve di PVC o alluminio aventi volume unitario di ml 1,8. Il peso di massa suppostale distribuita per ciascuna valva è di g 1,6. Si lascia solidificare e si sigillano opportunamente i contenitori.

Formulazioni in crema per somministrazione topica

Composizione a due diversi dosaggi di una crema di tipo emulsione olio-acqua:

CHF 1021	g	2	5
ottildodecanolo (Eutanol G [®])	g	7	7
trigliceride liquido C ₈ (Miritol 318 [®])	g	3	3
alcool cetostearilico polioisietilenico (Emulgin B ₁ /B ₂ [®])	g	2	2
glicole propilenico	g	5	5
carbossivinilpolimero (Carbopol 940 [®])	g	1	1
Fenocombin [®]	g	1	1
Sodio idrossido	q.b. a pH 5,5	q.b. a pH 5,5	
Acqua depurata	q.b. a g 100	q.b. a g 100	

Per la preparazione di kg 5 di crema, con i componenti presenti proporzionalmente nelle quantità sopra definite in relazione alla concentrazione del principio attivo, si opera nel seguente modo.

Si disperde il carbossivinilpolimero in acqua (20% della quantità necessaria alla preparazione del lotto) e si neutralizza con soda nella quantità richiesta per ottenere un pH 5,5. Si riuniscono i componenti la fase grassa in idoneo fusore e si portano a fusione alla temperatura di 70°C.

Si disperde il principio attivo CHF 1021 in glicole e acqua (10% della quantità necessaria alla preparazione del lotto), si scioglie il conservante nella quantità di acqua residua e si porta la soluzione a 80°C.

Si versa la fase acquosa nella fase grassa operando l'omogeneizzazione con idoneo emulsore. Si raffredda a 40°C e si aggiunge l'emulsione con la sospensione idroglicolica del

principio attivo. Infine si stabilizza l'emulsione con il gel di CVPolimero aggiunto e disperso mediante idoneo agitatore meccanico.

Si controlla e si regola il pH a 5,5.

La crema è distribuita in tubi di alluminio flessibile o altro idoneo materiale di confezionamento per preparazioni ad uso topico.