



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

4(51) C 07 D 417/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 D / 204 685 7	(22)	29.06.84	(45)	07.09.88
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 36, Radebeul, 8122, DD
 (72) Laban, Guntor, Dr. Dipl.-Chem.; Günther, Waltraud, Dipl.-Chem.; Czernotzky, Klaus, Dipl.-Chem., DD

(54)	Vorfahren zur Reinigung von Piroxicam
------	---------------------------------------

(55) Piroxicam, 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Piroxicam-Hydrat, 2-Methyl-2H-1,2-benzothiazin-[(2-pyridinimmmonium)-oyl]-1,1-dioxid-4-olat, Reinigung von Piroxicam, Antirheumatisum
 (57) Rohes, insbesondere gelb gefärbtes Piroxicam kann technisch einfach in hoher Ausbeute dadurch gereinigt werden, daß man dieses mit überschüssiger 5 bis 20%iger wäßriger oder alkanolischer Mineralsäure in ein Säureadditionssalz überführt, dieses mit Wasser behandelt und das dabei erhaltene Piroxicam-Hydrat der Formel II, worin n einen Wert von 0,5 bis 1 bedeutet, in einem organischen Lösungsmittel erwärmt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Reinigung von Piroxicam der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man rohes Piroxicam mit überschüssiger 5 bis 20%iger wäßriger oder alkanolischer Mineralsäure in ein Säureadditionssalz überführt, dieses mit Wasser behandelt und das dabei erhaltene Piroxicam-Hydrat der Formel II, worin n einen Wert von 0,5 bis 1 bedeutet, in einem organischen Lösungsmittel erwärmt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mineralsäure bei Temperaturen von 30 bis 110°C, vorzugsweise bei Temperaturen von 70 bis 100°C, einwirken läßt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mineralsäure während 30 Minuten bis 3 Stunden, vorzugsweise 1 bis 2 Stunden, einwirken läßt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltene mineralsaure Suspension des Piroxicam-Säureadditionssalzes mit Wasser so weit verdünnt, daß die Säurekonzentration erheblich unter 5% sinkt und das so erhaltene Gemisch direkt weiterverarbeitet.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das mineralsaure Salz des Piroxicams vor seiner Weiterverarbeitung abgetrennt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Piroxicam-Salz durch Ausröhren mit Wasser in die Verbindung der Formel II umgewandelt wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Piroxicam-Salz 1 bis 7 Stunden, vorzugsweise 2 bis 4 Stunden, zur Bildung der Verbindung der Formel II mit Wasser ausröhrt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Bildung der Verbindung der Formel II bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchführt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umwandlung des Piroxicam-Hydrats der Formel II in das Piroxicam mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einem inerten aprotischen Lösungsmittel durchführt.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel ein niederes Alkanol eingesetzt wird.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als niederes Alkanol Methanol eingesetzt wird.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als inertes aprotisches Lösungsmittel einen aromatischen Kohlenwasserstoff einsetzt.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung der Verbindungen der Formel II in Piroxicam durch Erwärmen, gegebenenfalls bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches erfolgt.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung der Verbindung der Formel II in Piroxicam unter aceotroper Abdestillation des Wassers erfolgt.

Hierzu 2 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (I), (Piroxicam). Piroxicam stellt ein in der medizinischen Praxis anerkanntes und breit angewendetes Antirheumatikum dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, Piroxicam auf verschiedene Weise herzustellen und das erhaltene Rohprodukt auf unterschiedliche, dem Fachmann allgemein bekannte Art, zu reinigen. So findet man die Umkristallisation aus Methanol (J. G. Lombardino, J. Med. Chem. 15, 848 [1972]; 16, 493 [1973]; US-PS 4074048), aus Xylen (DD-PS 122384) sowie die Umfällung aus Chloroform/Methanol (US-PS 3591584), N,N-Dimethylacetamid/Methanol (DD-PS 121642, DD-PS 122384, DD-PS 137104) sowie aus N,N-Dimethylacetamid/Aceton-Wasser (DD-PS 202151). Die zitierten Patentschriften enthalten jedoch keine Angaben über Qualität und Reinheitskriterien weder für das Rohprodukt noch für das daraus erhaltene Rein-Piroxicam.

Eine besonders einfache Methode zur Herstellung von Piroxicam ist die Aminolyse des wohlfeilen 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid mit 2-Aminopyridin, die sowohl direkt (US-PS 3591584) als auch indirekt über ein Addukt aus dem o.g. Methylester und dem 2-Aminopyridin (DD-PS 202669) durchgeführt werden kann.

Eine Besonderheit insbesondere dieser Aminolyse ist die in der DD-PS 202151 diskutierte Bildung eines tiefgelben Nebenproduktes, das trotz seiner geringen Menge, wie auch eigene Versuche zeigen, selbst durch mehrfache Umkristallisation bzw. Umfällungen, die mit einem überwiegenden Produktverlust verbunden sind (DD-PS 202151), nicht vollständig entfernt ist.

Diese schwer zu entfernde, bereits in Spuren das Piroxicam noch gelb verfärbende Verunreinigung soll nach der DD-PS 202151 die Enoläther-Struktur der Formel III besitzen. Da es nicht gelang, diese Substanz wegzureinigen, wurde anstelle des einfach zugänglichen Methylesters der wesentlich schwieriger erhältliche 2-Methoxyäthylester eingesetzt (DD-PS 202151). Aus Acta Crystallogr., Sect. C, Cryst. Structure Commun., 1984, C40 (6) S. 989-90 ist weiterhin bekannt, daß Piroxicam in Gegenwart von Wasser als gelbes Monohydrat kristallisiert soll.

Was dazu im einzelnen zu tun ist, um das Piroxicam-Hydrat zu erhalten, ist nicht angegeben, zum Beispiel ob ein Rühren des Piroxicams in Wasser, ein Kochen in oder eine Umkristallisation aus wäßrig-organischen Lösungsmittelgemischen genügt.

Die Allgemeingültigkeit dieser Aussage wird durch die DD-PS 202151 widerlegt, wonach zunächst ein besonders reines Piroxicam durch Esteramidierung des entsprechenden Carbonsäuremethoxyäthylesters erhalten werden soll. Im Beispiel 6 dieser DD-PS wird ein solches Produkt aus Dimethylacetamid umkristallisiert und das Filtrat anschließend in ein Gemisch aus gleichen Teilen Aceton und Wasser, das auf 0-5°C gekühlt ist, einlaufen gelassen. Wenn sich dabei, und sei es nur in Spuren, das intensiv gelb gefärbte Piroxicam-Hydrat gebildet hätte, wäre das an einer Verfärbung des sonst farblosen Piroxicams zu erkennen gewesen und hätte als Vorfärbung beschrieben werden müssen.

Das Fehlen einer effektiven Reinigungsmethode, insbesondere für das nach der besonders einfach durchführbaren direkten bzw. indirekten Esteramidierung erhältliche Roh-Piroxicam, stellt somit eine verfahrenstechnische Lücke dar, zumal es sich bei Piroxicam um einen zur Dauomedikation verwendeten Arzneistoff handelt, an den besonders hohe Reinheitsanforderungen gestellt werden.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung ist es möglich, ein erhaltenes, gelb gefärbtes Roh-Piroxicam, das nach konventionellen, dem Fachmann allgemein bekannten Methoden wie Umkristallisation oder Umfällung nicht gereinigt werden kann, durch eine neue Methode auf technisch einfache Weise in hoher Ausbeute zu reinigen, so daß das erhaltene Rein-Piroxicam den Güteanforderungen entspricht.

Da bei dieser Reinigungsmethode nicht nur der gelbe Farbstoff entfernt wird, sondern auch sonstige, bei den Synthesen des Roh-Piroxicams anfallende Verunreinigungen mit entfernt werden, ist es prinzipiell auch möglich, auf anderen Wegen hergestelltes Roh-Piroxicam, welches diesen gelben Farbstoff nicht enthält, entsprechend der vorliegenden Erfindung zu reinigen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung stellt sich die Aufgabe, rohes, insbesondere gelb gefärbtes Piroxicam auf technisch einfache Weise in hoher Ausbeute zu reinigen, so daß ein sehr reines, den internationalen Güteanforderungen entsprechendes Produkt erhalten wird.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man rohes, insbesondere gelb gefärbtes Piroxicam, wie es beispielsweise bei der Aminolyse des 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid erhalten wird, mit überschüssiger 5 bis 20%iger wäßriger oder alkanolischer Mineralsäure in ein Säureadditionssalz überführt, dieses mit Wasser behandelt und das dabei erhaltene Piroxicam-Hydrat der Formel II (genauer: 2-Methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-[(2-pyridoniummonium)-oyl]-1,1-dioxid-4-olat), worin n einen Wert von 0,5 bis 1 bedeutet, in einem organischen Lösungsmittel erwärmt.

Als Mineralsäure entsprechend der vorliegenden Erfindung eignen sich beispielsweise Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure oder eine Halogenwasserstoffsäure wie zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure. Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß eine etwa 10%ige wäßrige Salzsäure verwendet wird. Zur Bildung der Piroxicam-Salze kann es zweckmäßig sein, das Reaktionsgemisch, bestehend aus rohem Piroxicam und wäßriger oder alkanolischer Mineralsäure, zu erwärmen, z.B. auf Temperaturen von 30 bis 110°C, vorzugsweise auf 70 bis 100°C.

Dabei hat es sich aus Gründen, auf die später noch eingegangen wird, als vorteilhaft erwiesen, die Mineralsäure einige Zeit auf das rohe Piroxicam einwirken zu lassen. Dazu genügen 30 Minuten bis 3 Stunden, vorzugsweise jedoch 1 bis 2 Stunden.

Das bei der Behandlung mit Mineralsäure gebildete Piroxicam-Salz wird anschließend durch Behandlung mit Wasser in das 2-Methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-[(2-pyridoniummonium)-oyl]-1,1-dioxid-4-olat der Formel II überführt.

Dabei ist es vorteilhaft, das gebildete Piroxicam-Salz aus dem Reaktionsgemisch, zweckmäßig nach Abkühlung auf Raumtemperatur, abzutrennen, ehe es mit Wasser behandelt wird.

Es ist aber auch möglich, das Reaktionsgemisch, welches das Piroxicam-Salz enthält, mit Wasser so weit zu verdünnen, daß die Säurekonzentration erheblich unter 5% sinkt und auf diese Weise die Behandlung mit Wasser vorzunehmen.

Bei der Behandlung des Piroxicam-Salzes mit Wasser ist es zweckmäßig, die Suspension zu rühren. Das kann sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Erwärmen, gegebenenfalls bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, erfolgen. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch darin, daß die Behandlung der Piroxicam-Salze mit Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

In allgemeinen genügen zur Umwandlung der Piroxicam-Salze in die Verbindung der Formel II 1 bis 7 Stunden, vorzugsweise jedoch 2 bis 4 Stunden. Das Ende der Umwandlung des Piroxicam-Salzes in die Verbindung der Formel II ist an der einheitlichen Gelbfärbung der Suspension zu erkennen, die in diesem Fall jedoch nichts mit dem im Roh-Piroxicam gegebenenfalls als Verunreinigung enthaltenen gelben Farbstoff zu tun hat, sondern die Eigenfarbe der Verbindung der Formel II darstellt.

Die Umwandlung der Verbindung der Formel II in das Piroxicam kann durch Erwärmen der Verbindung der Formel II erfolgen.

Das Ende der Umwandlung ist am Verschwinden der gelben Farbe erkennbar.

Die Umwandlung der Verbindung der Formel II in das rohe Piroxicam kann durch Erwärmen in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls bis zum Rückfluß, erfolgen.

Als Lösungsmittel eignen sich für diesen Zweck sowohl mit Wasser mischbare, inerte organische Lösungsmittel wie niedere Alkanole, vorzugsweise Methanol, als auch inerte aprotische Lösungsmittel wie aromatische Kohlenwasserstoffe.

Die Umwandlung der Verbindung der Formel II in das rohe Piroxicam erfolgt dabei unabhängig davon, ob die Verbindung der Formel II in dem betreffenden Lösungsmittel gelöst wird oder als Suspension vorliegt.

Das in der Verbindung der Formel II enthaltene Kristallwasser kann erwünschterfalls gleichzeitig azotrop abdestilliert werden. Insgesamt gesehen kann das Verfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung, am Beispiel der Verwendung von Salzsäure erläutert ohne auf diese einzuschränken, vorteilhaft so durchgeführt werden, daß das rohe Piroxicam in einer 5 bis 20%igen, vorteilhaft 10%igen, wäßrigen Salzsäure etwa 30 Minuten bis 3 Stunden, vorzugsweise 1 bis 2 Stunden, auf 5 bis 110°C, vorzugsweise 70 bis 100°C, erwärmt wird. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das ausgesetzte Piroxicam-Hydrochlorid abgetrennt, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und anschließend in Wasser gegeben und etwa 1 bis 7 Stunden, vorzugsweise 2 bis 4 Stunden, bei Raumtemperatur gerührt, bis die Verbindung der Formel I gebildet ist. Dieses wird abgetrennt, neutral gewaschen, in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem niederen Alkanol, beispielsweise Methanol, suspendiert und erhitzt, wobei als Verunreinigung noch enthaltene Spaltprodukte gelöst werden und die Verbindung der Formel II gleichzeitig in das reine Piroxicam umgewandelt wird. Nach dem Abkühlen und Isolieren wird das gereinigte wasserfreie Piroxicam umkristallisiert, zweckmäßig aus einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol.

Im so erhaltenen reinen Piroxicam ist der gelbe Farbstoff dünnenschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar.

Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist überraschend und aus mehreren Gründen nicht voraussehbar:

- Einmal ist die für den gelben Farbstoff in der DD-PS 202 151 angegebene Enoether-Struktur der Formel III falsch, wie noch gezeigt wird, so daß daraus evtl. abzuleitende Schlußfolgerungen für eine Reinigung des Piroxicams von diesem Farbstoff zwangsläufig zu einem Mißerfolg führen müssen,
- zum anderen ist an keiner Stelle beschrieben, daß Salze des Piroxicams mit anorganischen Säuren sich in Gegenwart von Wasser in das Piroxicam-Monohydrat umlagern und daß dies wesentlich schneller geht als mit Piroxicam selbst
- und ferner war überraschend und aus dem Stand der Technik auch nicht ableitbar, daß nur durch die Kombination der 3 erfindungsgemäßen Verfahrensschritte ein gelbes Roh-Piroxicam in ein reines farbloses Produkt umgearbeitet werden kann:
- Behandlung des gelben Roh-Piroxicam mit einer Mineralsäure,
- Umwandlung des dabei entstehenden mineralsauren Salzes des Piroxicams in Piroxicam-Hydrat und
- Behandlung des Piroxicam-Hydrats mit organischen Lösungsmitteln in der Wärme, wobei gleichzeitig das wasserfreie, farblose Piroxicam gebildet wird.

Aufgrund der in der DD-PS 202 151 für die gelbe Verunreinigung angegebene Enoether-Struktur der Formel III hätte es möglich sein müssen, analog einer aus der DD-PS 122 384 bekannten Darstellungsmethode für Piroxicam durch Behandlung mit Mineralsäuren den „Enoether“ der Formel III zum zugrundeliegenden „Enol“ zu hydrolysieren, d.h. in Piroxicam zu verwandeln, wobei der gelbe Farbstoff hätte verschwinden müssen.

Dies ist jedoch, wie eigene Versuche zeigen, nicht der Fall. Das Piroxicam bleibt in diesem Fall gelb gefärbt.

Wie im Rahmen der Arbeiten an dieser Erfindung nachgewiesen werden konnte, tritt bei der Behandlung des rohen Piroxicams mit Mineralsäuren eine Spaltung des gelben Farbstoffs, welcher in Wirklichkeit der Formel IV entspricht, in niedermolekulare Bruchstücke auf, die isoliert und identifiziert werden konnten und von denen das eine ebenfalls gelb gefärbt ist.

Dabei wird die Verbindung der Formel IV zunächst in das wasserlösliche 1-Methyl-2H-pyridonimmonium-Salz der Formel VII, worin X den einwertigen Rest einer Mineralsäure bedeutet, und in die der Verbindung IV zugrundeliegenden Carbonsäure der Formel V gespalten, die anschließend durch Decarboxylierung in das wasserunlösliche, gelb gefärbte 2-Methyl-2H-1,2-benzothiazin-4(3H)-on-1,1-dioxid der Formel VI umgewandelt wird.

Aufgrund dieses Verhaltens sowie der massenspektrometrischen Fragmentierung (Spektren der positiven und negativen Ionen), des IR-Spektrums (Hinweis auf Chelatstruktur, da keine NH-Valenzschwingung), der pH-Abhängigkeit des UV-Spektrums, des 1H-NMR-Signals bei 4,06 ppm (Methylpyridinium-Struktur), des 13C-NMR-Spektrums sowie der Titrierbarkeit sowohl in Eisessig mit Perchlorsäure als auch in Dimethylformamid mit Kaliummethylat kommt der gelben Verunreinigung im Piroxicam vielmehr die Betainstruktur der Formel IV zu.

Da das 2-Methyl-N-[2-(1-methylpyridinium)]-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-4-olat der Formel IV ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie Piroxicam aufweist, ist eine Trennung auf konventionellem Wege nicht möglich.

Bei der Auskristallisation von Piroxicam aus Lösungen, die auch nur Spuren der Verbindung der Formel IV enthalten, beobachtet man deshalb, daß das Piroxicam die tiefgelbe Verunreinigung der Formel IV derart absorbiert, daß es zu einer mehr oder weniger starken Verfärbung des Piroxicams kommt.

Weiterhin stellen sowohl das Piroxicam als auch die Verbindung der Formel IV Amide dar, die ähnliche Eigenschaften, beispielsweise hinsichtlich der Spaltbarkeit durch Hydrolyse aufweisen sollten.

Um so überraschender ist es, daß sich unter den erfindungsgemäßen Bedingungen der gelbe Farbstoff der Formel IV nicht nur selektiv in die Spaltprodukte der Formel VI und VII spalten läßt, sondern in Mineralsäure selbst als mineralsaures Salz teilweise in Lösung bleibt und so von dem Piroxicam-Salz getrennt werden kann.

Dieser Umstand kann gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren dazu benutzt werden, daß bei Vorliegen eines weniger stark gefärbten rohen Piroxicams das Erhitzen der mineralsauren Lösung über die zur Salzbildung benötigte Zeit hinaus verkürzt oder gar weggelassen werden kann, während bei stark gefärbtem Piroxicam diese Zeit gegebenenfalls auch länger gewählt werden kann.

Nicht vorhersehbar war auch, daß unter den angegebenen Bedingungen keine Zersetzung des Piroxicams eintritt. Die hohe Selektivität der erfindungsgemäßen Hydrolyse ist überraschend.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

In einem 500ml Dreihalskolben wird eine Mischung von 65ml konzentrierter Salzsäure und 135ml Wasser (Δ ca. 10%ige HCl) vorgelegt. Anschließend werden 20g Piroxicam-roh mit einem Gehalt von etwa 7% der Verunreinigung IV eingetragen und die Suspension 1 Stunde unter Röhren und leichtem Rückfluß erhitzt. Danach kühlte man das Reaktionsgemisch auf etwa Raumtemperatur und saugt das entstandene Piroxicam-Hydrochlorid ab. Das weiße Hydrochlorid wird gründlich mit ca. 10%iger HCl gewaschen. Anschließend trägt man das feuchte Hydrochlorid in 500ml Wasser ein und röhrt die Suspension 3 Stunden bei Raumtemperatur. Dabei bildet sich stark gelb gefärbtes 2-Methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-[(2-pyridonimmonium)-oyl]-1,1-diox(d-4-olat der Formel II, das abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen wird. Die erhaltene Verbindung der Formel II wird durch Erhitzen (30 Minuten) in 180ml siedendem Methanol gereinigt und dabei gleichzeitig in Piroxicam überführt. Danach wird die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt, der Feststoff abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die so erhaltene methanolfeuchte Piroxicam-Substanz wird anschließend aus 390ml Toluol umkristallisiert, wobei das mit dem Feuchtprodukt in die Lösung eingetragene Methanol durch Adestillation entfernt wird. Die toluenische Lösung wird heiß filtriert und Piroxicam unter Röhren und Kühlen zur Kristallisation gebracht. Nach Absaugen der kristallinen Substanz, Waschen mit Toluol und Trocknung erhält man 17–18g (85–90% der Theorie) gereinigtes Piroxicam.

Fp.: 200–203°C (Zersetzung).

Beispiel 2

In einem 500ml Dreihalskolben werden 200ml einer etwa 13%igen Isopropanolischen Salzsäure vorgelegt, 10g Piroxicam-roh eingetragen und die Suspension 1 Stunde unter Röhren und leichtem Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches auf etwa Raumtemperatur und Isolierung des entstandenen Piroxicam-Hydrochlorids wird analog Beispiel 1 die Verbindung der Formel II gebildet und durch Erhitzen (30 Minuten) in siedendem Ethanol gereinigt und dabei gleichzeitig in Piroxicam überführt. Nach Umkristallisation aus 190ml Toluol, Absaugen der unter Röhren und Kühlen kristallisierten Substanz, Waschen und Trocknung erhält man 8,6g (86% der Theorie) Piroxicam-rein.

Fp.: 199–202°C (Zersetzung).

Beispiel 3

10g Piroxicam-roh werden in 100ml einer etwa 10%igen Schwefelsäure eingetragen und das Gemisch 1 Stunde unter Röhren und leichtem Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlte man die Lösung auf Raumtemperatur und saugt das auskristallisierte Piroxicam-Hydrosulfat ab. Die Bildung der Verbindung der Formel II, Reinigung in siedendem Methanol und gleichzeitige Überführung in Piroxicam sowie Umkristallisation aus Toluol erfolgen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 9,2–9,5g (92–95% der Theorie) Piroxicam,

Fp.: 201–203°C.

259752

- 5 -



