



(51) 4 C 07 D 417/12, 513/04, 279/02,
A 61 K 31/54

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

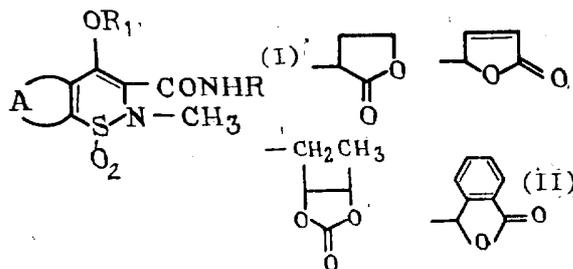
(21) 3829753/23-04
(22) 20.12.84
(31) 563902
(32) 21.12.83
(33) US
(46) 23.08.89. Бюл. № 31
(71) Пфайзер Инк. (US)
(72) Энтони Марфат (US)
(53) 547.869.1(088.8)
(56) Патент США № 3892740,
кл. 260/243, 1974.

Патент США № 4180662,
кл. C 07 D 513/04, 1981.

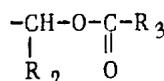
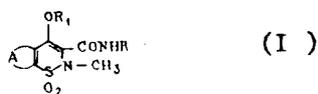
Патент США № 4309427,
кл. C 07 D 279/02, 1982.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЕНОЛЬНЫХ ПРО-
ИЗВОДНЫХ ОКСИКАМОВ

(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению енольных производных ок-
сикамов формул



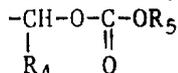
Настоящее изобретение относится к
получению новых биологически актив-
ных енольных производных оксикамов
общей формулы



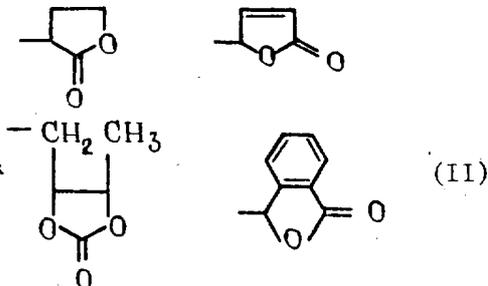
где, когда А вместе с двумя атомами
углерода образует бензольное кольцо,
то при R - 2-пиридил R₁-группа -
(R₂)CH-O-(O)C-R₃, где R₂ - H, или
метил; R₃ - C₁-C₁₀-алкил, циклопро-
пил, фенил, или низший алкил, заме-
щенный на метоксикарбонильную группу,
или группа -(R₄)CH-O-(O)C-R₅, где R₄-
метил; R₅ - C₁-C₁₀-алкил, бензил, цик-
логексил, или группа формул II, или
при R - 6-хлор-2-пиридил, 6-метил-
2-пиридил, 5-метил-3-изооксазолил
R₁-группа -(R₄)CH-O-(O)C-OR₅^a, где R₄-
метил; R₅^a - низший алкил, или когда
А вместе с двумя атомами углерода
образует тиофеновое кольцо, то R -
2-пиридил; R₁ - группа (R₄)CH-O-(O)C-
OR₅^a, где R₄ и R₅^a указаны выше, ко-
торые могут найти применение в меди-
цине. Цель изобретения - разработка
способа получения новых соединений,
оказывающих минимальное побочное воз-
действие на желудочно-кишечный тракт.
Получение целевых соединений ведут
из соответствующих анионных солей ок-
сикамов и соединения формулы R₁X,
где R₁ указано выше; X - галоген, при
нагревании в среде инертного органи-
ческого растворителя, 2 табл.

в которой, когда А вместе с двумя
атомами углерода образует бензольное
кольцо, то при R равном 2-пиридил,
R₁ - группа

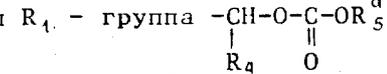
где R_2 - водород, или метил, R_3 - C_1-C_{10} алкил, циклопропил, фенил или низший алкил, замещенный на метокси-карбонильную группу, или группа



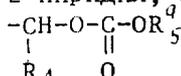
где R_4 - метил, R_5 - C_1-C_{10} алкил, бензил, циклогексил, или группа формил



или при R равном 6-хлор-2-пиридил, 6-метил-2-пиридил, 5-метил-3-изооксазолу R_1 - группа



где R_4 - метил, R_5^a - низший алкил, или когда A вместе с двумя атомами углерода образует тиофеновое кольцо, то R - 2-пиридил, R_1 - группа



где R_4 и R_5^a имеют указанные значения.

Соединения общей формулы (I) являются ценными промедикаментами нестероидных противовоспалительных агентов, которые после применения выделяют лекарство *in vivo* в результате метаболического процесса, например гидролиза.

Цель изобретения - разработка способа получения новых енольных производных оксикама, которые оказывают минимальное побочное воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Пример 1. 1,1-Диоксид-4-[5-(2-оксо-2,5-дигидрофурил)окси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и перемешивающим устройством, помещают 1,1-диоксид-2-метил-N-(2-пиридил)-4-гидрокси-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид (пироксикам, 32 г; 9,06 ммоль) карбонат калия (2,5 г; 18,1 ммоль) 5-бром-2,5-дигидрофуран-2-он (10,8 ммоль) и ацетон (45 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в ат-

мосфере азота. Через 10 мин образуется темно-коричневая смесь и нагревание прекращают. Ацетон удаляют в вакууме, после чего остается коричневый остаток, который обрабатывают водой (200 мл) и хлористым метиленом. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена (200 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с образованием коричневого масла. В результате хроматографической очистки на колонке с окисью кремния (элюент-этилацетат:хлористый метилен в соотношении 2:8) получают 2,6 г (6,29 ммоль; 69,4%) желтого твердого вещества; ТСХ (элюент - этилацетат:хлористый метилен в соотношении 2:8) $R_f=0,42$. В результате перекристаллизации из смеси толуол/гексан получают 25 масла, которое кристаллизуется при охлаждении с образованием 520 мг бледно-желтых кристаллов; $t_{пл}$ 142-143°C.

ИК (KBr) 1778, 1689 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃); δ ; 3,10 (синглет, 3H); 6,28-6,37 (мультиплет, 1H); 6,45-6,52 (мультиплет, 1H); 7,10-7,19 (мультиплет, 1H); 7,59-7,95 (мультиплет, 1H); 8,02-8,11 (мультиплет, 1H); 8,26-8,41 (мультиплет, 2H); 9,20 (широкий синглет 1H); точная масса, вычисленная для $C_{19}H_{16}N_3O_6S$, m/e ($P^+ + H$) 414,0767; найдено 414,0794.

Вычислено, %: С 55,20; Н 3,66;

N 10,16

$C_{19}H_{15}N_3O_6S$

Найдено, %: С 55,04; Н 3,73;

N 9,91

Пример 2. 1,1-Диоксид-4-[2-гамма-(бутиролактонил)окси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, загружают пироксикам (9,00 г 27,2 ммоль), карбонат калия (7,50 г; 54,3 ммоль), альфа-бром-гамма-бутиролактон (13,45 г; 81,5 ммоль) и ацетон (60 мл). Гетерогенную смесь нагревают до температуры дефлегмации в атмосфере азота. Через 20 ч методом ТСХ (элюент-этилацетат:хлористый метилен в соотношении 1:4) определяют полный расход исходного вещества и об-

разование продукта. Реакционную смесь концентрируют в вакууме при комнатной температуре. Остаток обрабатывают водой (500 мл) и дважды экстрагируют хлористым метиленом (500 мл). Объединенные экстракты промывают раствором (300 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с образованием коричневого масла. В результате хроматографической очистки на колонке с окисью кремния (элюент-этилацетат:хлористый метилен в соотношении 1:3) получают 5,85 г (51,8%) светло-коричневого твердого вещества, которое перекристаллизовывают из изопропилового спирта с образованием белых кристаллов (3,36 г; 29,8%): т.пл. 181-183°C.

ИК (KBr) 1785, 1990 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС1₃), δ : 2,54 (мультиплет, 2H); 3,12 (синглет, 3H); 4,20 (двойной дублет, J=7,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,47 (мультиплет, 1H); 4,81 (триплет, J=6,0 г); 7,13 (мультиплет, 1H); 7,78 (мультиплет, 3H); 7,95 (мультиплет, 1H); 8,17 (мультиплет, 1H); 8,34 (мультиплет, 1H); 9,34 (широкий синглет, 1H); масс.спектр: m/e = 330 (P⁺-C₄H₅O₂).

Вычислено, %: C 54,93; H 4,12; N 10,12

C₁₉H₁₇N₃O₆S

Найдено, %: C 54,64; H 4,08; N 10,21

Пример 3. 1,1-Диоксид-4-[(4-метил-2-оксо-1,3-диоксол-5-ил)метил-окси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и перемешивающим устройством, загружают пироксикам (5,00 г; 15,1 ммоль), карбонат калия (4,20 г; 30,2 ммоль), 5-бром-метил-4-метил-2-оксо-1,3-диоксолан (4,37 г; 22,6 ммоль) в среде ацетона (60 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 20 мин в атмосфере азота и наличие пироксикама не обнаруживают методом ТСХ (элюент-этилацетат:хлористый метилен в соотношении 1:4, визуальное наблюдение в УФ-области). Ацетон удаляют в вакууме, после чего остается коричневый остаток, который обрабатывают водой (200 мл) и хлористым метиленом (200 мл). Органический слой отделяют,

водный слой экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена (200 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (200 мл), раствором (200 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с образованием коричневого масла. Методом колонной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетат:хлористый метилен в соотношении 1:4 и собирая все фракции, содержащие пятно с R_f = 0,30, получают желтое твердое вещество. Это вещество перекристаллизовывают из горячего толуола с образованием 3,08 г белых кристаллов (6,95 ммоль; 46%), т.пл. 157-158°C.

ИК (KBr) 1836, 1824, 1671 см^{-1} ;

^1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,96 (синглет, 3H); 3,13 (синглет, 3H); 4,79 (синглет, 2H); 7,10-7,21 (мультиплет, 1H); 7,70-7,99 (мультиплет, 5H); 8,27-8,42 мультиплет, 2H; 9,45 (широкий синглет, 1H). Точная масса, вычисленная для C₁₅H₁₇N₃O₄S, m/e 330,0553; найдено 330,0567; для C₅H₅O₃ m/e 113,0243; найдено 113,0244.

Вычислено, %: C 54,17; H 3,86; N 9,48

C₂₀H₁₇N₃O₇S

Найдено, %: C 54,52; H 3,93; N 9,41

Пример 4. 1,1-Диоксид 4-[3-фталидилокси(-2-метил-N)-2-пиридил]-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, загружают пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль), карбонат калия (2,50 г; 18,2 ммоль), 3-бромфталид (2,51 г; 11,8 ммоль) и ацетон (45 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 0,5 ч растворитель удаляют в вакууме с образованием коричневого остатка, который обрабатывают водой (200 мл) и хлористым метиленом (200 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена (200 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (200 мл), раствором (200 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с образованием коричневого масла. В результате хроматографической очистки на силикагеле (элюент -

этилацетат:хлористый метилен в соотношении 1:9) получают белую пену, которая при растворении в горячем толуоле осаждается за несколько секунд в виде чистых белых кристаллов: 3,42 г (7,38 ммоль, 81,5%); т.пл. 151-152°C.

ИК (KBr) 1785, 1688 см⁻¹; ¹H ЯМР (СДС1₃), δ: 3,13 (синглет, 3H); 6,97 (синглет, 1H); 7,07-7,35 (мультиплет, 1H); 7,58-8,18 (мультиплет, 9H); 8,30-8,44 (мультиплет, 2H); 9,18 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для C₂₃H₄₇N₃O₆S, m/e 463,0855; найдено 463,0871.

Вычислено, %: С 59,61; Н 3,70;
N 9,07

C₂₃H₄₇N₃O₆S

Найдено, %: С 59,75; Н 3,76;

N 8,73

Пример 5. 1,1-Диоксид-4-[1-пропионилокси(этокси)-2-метил-N-2-пиридил]-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, загружают пироксикам (2,00 г; 6,0 ммоль), карбонат калия (1,67 г; 12,1 ммоль), альфа-хлорэтилпропионат (2,50 г; 18,1 ммоль) и ацетон (30 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 24 ч добавляют безводный иодистый натрий (4,52 г; 30,2 ммоль) и нагревание с обратным холодильником продолжают в течение 0,5 ч. Ацетон удаляют в вакууме с образованием коричневого остатка, который обрабатывают водой (200 мл) и хлористым метиленом (200 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с образованием коричневого масла. В результате хроматографической очистки на колонке с окисью кремния (элюент-этилацетат:хлористый метилен в соотношении 1:9) получают 1,17 г желтого твердого вещества (2,7 ммоль; 44,9%), которое выкристаллизовывается из изопропилового спирта с образованием 998 мг чистых белых кристаллов; т.пл. 156-158°C.

ИК (KBr) 1748, 1677 см⁻¹, ¹H ЯМР (СДС1₃), δ: 0,98 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,73 (дублет, J=6 Гц, 3H); 2,10-2,39 (мультиплет, 2H); 3,13

(синглет, 3H); 6,41 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,07-7,17 (мультиплет, 1H); 7,63-7,95 (мультиплет, 5H); 8,31-8,41 (мультиплет, 2H); 9,57 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для C₂₀H₂₁N₃O₆S, m/e 431,1157; найдено 431,1092.

Вычислено, %: С 55,68; Н 4,91;

10 N 9,47

C₂₀H₂₁N₃O₆S

Найдено, %: С 55,91; Н 5,04;

N 9,77

15 Пример 6. 1,1-Диоксид-4-[1-(бензилоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, загружают пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль), карбонат калия (2,50 г; 18,1 ммоль), альфа-хлорэтилбензилкарбонат (5,56 г, 27,2 ммоль) и ацетон (45 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 20 ч добавляют иодистый натрий (4,52 г; 30,2 ммоль) и дефлегмацию продолжают еще в течение 8 ч. В результате хроматографической очистки названного продукта его выделяют в соответствии с методиками предыдущего примера, получая 3,24 г белой пены (6,4 ммоль, 70,2%), которая выкристаллизовывается из смеси толуол/гексан, т.пл. 120-122°C.

ИК (KBr) 1761, 1680 см⁻¹; ¹H ЯМР (СДС1₃), δ: 1,75 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,12 (синглет, 3H), 5,02 (дублет, J=1 Гц, 2H); 6,41 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,03-7,14 (мультиплет, 1H); 7,14-7,30 (мультиплет, 5H); 7,82-7,97 (мультиплет, 5H); 8,25-8,38 (мультиплет, 2H); 9,38 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для C₂₅H₂₃N₃O₇S, m/e 509,1257; найдено 509,1163.

Вычислено, %: С 58,93; Н 4,55;

45 N 8,25

C₂₅H₂₃N₃O₇S

Найдено, %: С 59,01; Н 4,53;

50 N 8,32

55 Пример 7. 1,1-Диоксид 4-[1-(пропоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

Согласно методике примера 6 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтилпропилкарбонат (4,52 г;

27,2 ммоль) превращают в хроматографически очищенный указанный продукт, 3,47 г бледно-желтой пены (7,5 ммоль 83,0%), из которой при перекристаллизации из изопропилового спирта образуется 3,00 г белых кристаллов, т.пл. 150-151°C.

ИК (KBr) 1760, 1678 см⁻¹;

¹H ЯМР (СДС1₃), δ: 0,84 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,46-1,65 (мультиплет, 2H); 1,75 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,11 (синглет, 3H); 3,97 (триплет J=7 Гц, 2H); 6,35 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,04-7,16 (мультиплет, 1H); 7,62-7,97 (мультиплет, 5H); 8,30-8,41 (мультиплет, 2H); 9,40 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для C₂₄H₂₃N₃O₇S, m/e 461,1264, найдено 461,1260.

Вычислено, %: С 54,66; Н 5,02; N 9,11

C₂₄H₂₃N₃O₇S

Найдено, %: С 55,00; Н 5,13;

N 9,19

П р и м е р 8. 1,1-Диоксид-4-[1-(циклогексилоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-2-карбоксамида.

Согласно методике примера 5 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтилциклогексилкарбонат (5,37 г; 26,1 ммоль) превращают в хроматографически очищенный названный продукт в виде 3,85 г бледно-желтой пены (7,7 ммоль; 84,7%), которая при перекристаллизации из смеси толуол/гексан дает 2,45 г белых кристаллов; т.пл. 142-144°C.

ИК (KBr) 1749, 1682 см⁻¹; ¹H ЯМР (СДС1₃), δ: 0,99-1,93 (широкий мультиплет, 10H); 1,76 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,11 (синглет, 3H); 4,40-4,58 (широкий мультиплет, 1H); 6,36 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,06-7,18 (мультиплет, 1H); 7,62-7,97 (мультиплет, 5H); 8,32-8,43 (мультиплет, 2H); 9,40 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для C₂₄H₂₇N₃O₇S, m/e 501,1576; найдено 501,1613.

Вычислено, %: С 57,47; Н 5,43;

N 8,38

C₂₄H₂₇N₃O₇S

Найдено, %: С 57,37; Н 5,38;

N 8,27

П р и м е р 9. 1,1-Диоксид 4-[1-(децилоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

Согласно методике примера 6 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтилдецилкарбонат (4,79 г; 18,1 ммоль) превращают в хроматографически очищенный названный продукт в виде 4,46 г белой пены (8,0 ммоль; 88,0%), которая дает белые кристаллы при перекристаллизации из изопропилового спирта; т.пл. 84-86°C.

ИК (KBr) 1764, 1679 см⁻¹; ¹H ЯМР (СДС1₃), δ: 0,89 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,09-1,41 (мультиплет, 14H); 1,41-1,60 (широкий мультиплет, 2H); 1,75 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,11 (синглет, 3H); 4,00 (триплет, J=7 Гц, 2H); 6,36 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,07-7,17 (мультиплет, 1H); 7,63-7,96 (мультиплет, 5H); 8,30-8,40 (мультиплет, 2H); 9,40 (широкий синглет, 1H), точная масса, вычисленная для C₂₈H₃₇N₃O₇S, m/e 559,2352; найдено 559,2346.

Вычислено, %: С 60,09; Н 6,66;

25 N 7,51

C₂₈H₃₇N₃O₇S

Найдено, %: С 60,10; Н 6,67;

N 7,49

П р и м е р 10. 1,1-Диоксид 4-[1-(изопропоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, загружают пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль), карбонат калия (2,50 г; 18,1 ммоль), альфа-хлорэтилпропилкарбонат (3,02 г; 18,1 ммоль) и ацетон (45 л). Гетерогенную реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 24 ч добавляют безводный иодистый натрий (4,52 г; 30,2 ммоль) и дефлегмацию продолжают еще в течение 72 ч. Хроматографически очищенный указанный продукт выделяют согласно методике примера 5 с образованием 1,76 г белой пены (3,8 ммоль, 42,1%), которая дает 1,27 г белых кристаллов при перекристаллизации из изопропилового спирта; т.пл. 180-181°C.

ИК (KBr) 1761, 1675 см⁻¹; ¹H ЯМР (СДС1₃), δ: 1,13 (дублет, J=7 Гц, 3H); 1,16 (дублет, J=7 Гц, 3H); 1,77 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,10 (синглет, 3H); 4,57-4,88 (мультиплет, 1H); 6,37 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,06-7,17 (мультиплет, 1H); 7,62-8,04 (мультиплет, 5H); 8,31-8,50

(мультиплет, 2H); 9,50 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{24}H_{23}N_3O_7S$, m/e 461,1257; найдено 461,1295.

Вычислено, %: C 54,66; H 5,02;
N 9,11

$C_{24}H_{23}N_3O_7S$

Найдено, %: C 54,56; H 5,02;
N 9,03

Пример 11. 1,1-Диоксид 4-[1-метоксикарбонилокси]этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

Согласно методике примера 6, проводя нагревание с обратным холодильником в течение 2 ч перед добавлением иодистого натрия, пироксикам (2,00 г; 6,0 ммоль) и альфа-хлорэтилметилкарбонат (2,50 г; 18,1 ммоль) превращают в хроматографически очищенный указанный продукт в виде желтого твердого вещества, которое перекристаллизуют из изопропилового спирта (6,60 мг; 1,5 ммоль; 25,0%); т.пл. 150-151°C.

ИК (KBr) 1757, 1677 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,75 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,12 (синглет, 3H); 3,65 (синглет, 3H); 6,35 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,07-7,18 (мультиплет, 1H); 7,65-7,95 (мультиплет, 5H); 8,30-8,42 (мультиплет, 2H); 9,42 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{19}H_{19}N_3O_7S$, m/e 433,0944; найдено 433,1004.

Вычислено, %: C 52,29; H 5,08;
N 9,63

$C_{19}H_{19}N_3O_7S$

Найдено, %: C 52,18; H 4,41;
N 9,61

Пример 12. 1,1-Диоксид 4-[1-(этоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-6-метил-2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

Согласно методике примера 6 1,1-диоксид N-(6-метил-2-пиридил)-4-гидрокси-2-метил-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид (1,0 г; 2,89 ммоль) и альфа-хлорэтилкарбонат (1,18 мл, 1,32 г; 8,67 ммоль) превращают в сырой указанный продукт в виде светло-желтого масла, которое затвердевает при комнатной температуре. В результате хроматографической очистки на колонке с силикагелем (элюент - хлористый метилен:этилацетат в соотношении 8:2) получают 1,15 г (86,2%) светло-желтого твердого вещества,

которое перекристаллизуют из изопропилового спирта с образованием 1,1 г белых кристаллов; т.пл. 156-157°C.

ИК (KBr) 1765, 1680 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,18 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,75 (дублет, J=6 Гц, 3H); 2,50 (синглет, 3H); 3,12 (синглет, 3H); 4,08 (квартет, J=7 Гц, 2H); 6,34 (квартет, J=6 Гц, 1H); 6,96 (дублет, J=6,5 Гц, 1H); 7,60-7,80 (мультиплет, 3H); 7,85-7,96 (мультиплет, 2H); 8,15 (дублет, J=8 Гц, 1H); 9,28 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{24}H_{23}N_3SO_7$, m/e 461,1257; найдено 461,1348.

Вычислено, %: C 54,60; H 5,02;
N 9,11

$C_{24}H_{23}N_3SO_7$

Найдено, %: C 54,35; H 5,00;
N 9,04

Пример 13. 1,1-Диоксид 4-[1-(этоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-[2-пиридил(-2H-тиено)2,3-e]-1,2-тиазин-3-карбоксамид.

По методике примера 12 1,1-диоксид-4-гидрокси-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-тиено(2,3-e)-1,2-тиазин-3-карбоксамид (0,15 г; 0,445 ммоль) и альфа-хлорэтилкарбонат (0,182 мл; 1,134 ммоль) превращают в хроматографически очищенный указанный продукт, 0,19 г (94%) светло-желтого пенистого твердого вещества. Перекристаллизацией из толуола, содержащего небольшое количество гексана, получают 0,15 г белого кристаллического продукта; т.пл. 121-123°C.

ИК (KBr) 1775, 1683 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,18 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,77 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,17 (синглет, 3H); 4,10 (квартет, J=7 Гц, 2H); 6,55 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,05-7,18 (мультиплет, 1H); 7,40 (дублет, J=6,7 Гц, 1H); 7,64 (дублет, J=6,7 Гц, 1H); 7,71-7,82 (мультиплет, 1H); 8,28-8,41 (мультиплет); 9,20 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{18}H_{17}N_3O_7S_2$, m/e 453,0664; найдено 453,0664.

Вычислено, %: C 47,67; H 4,22;
N 9,27

$C_{18}H_{17}N_3O_7S_2$

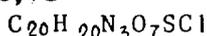
Найдено, %: C 47,65; H 4,17;
N 9,21

Пример 14. 1,1-Диоксид 4-[1-(этоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(6-хлор-2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

По методике примера 6 1,1-диоксид N-(6-хлор-2-пиридил)-4-гидрокси-2-метил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид (0,20 г; 0,547 ммоль) и альфа-хлорэтилкарбонат (0,225 мл; 0,25 г; 1,65 ммоль) превращают в хроматографически очищенный указанный продукт, 0,22 г (83,6%) белого кристаллического продукта, который перекристаллизуют из изопропилового спирта с получением 0,20 г белых кристаллов: т.пл. 161-162,5°C.

ИК (KBr) 1770, 1690 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,19 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,76 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,08 (синглет, 3H); 4,09 (квартет, J=7 Гц, 2H); 6,34 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,16 (дублет, J=7,5 Гц, 1H); 7,66-7,91 (мультиплет, 3H); 7,81-7,96 (мультиплет, 2H); 8,30 (дублет, J=7,5 Гц, 1H); 9,39 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$, m/e 483,0681; найдено 483,0538.

Вычислено, %: С 49,85; Н 4,18; N 8,72



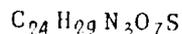
Найдено, %: С 49,72; Н 4,07; N 8,73

Пример 15. 1,1-Диоксид-4-[1-(гексилкарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

По методике примера 11 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтилгексилкарбонат (2,85 г; 13,6 ммоль) превращают в хроматографически очищенный указанный продукт, выделенный в виде желтого твердого вещества, которое перекристаллизовывают из смеси изопропиловый спирт/гексан (280 мг; 0,5 ммоль; 6,1%); т.пл. 86-87°C.

ИК (KBr) 1764, 1678 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС1₃), δ : 0,87 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,05-1,39 (мультиплет, 6H); 1,41-1,60 (мультиплет, 2H); 1,75 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,10 (синглет, 3H); 4,00 (триплет, J=7 Гц, 2H); 6,36 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,06-7,17 (мультиплет, 1H); 7,63-7,86 (мультиплет, 5H); 8,31-8,42 (мультиплет, 2H); 9,39 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$, m/e 503,1737; найдено 503,1761.

Вычислено, %: С 57,24; Н 5,80, N 8,34



Найдено, %: С 57,32; Н 5,77;

N 8,39

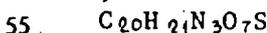
Пример 16. 1,1-Диоксид 4-[1-(этоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, загружают пироксикам (10,0 г; 30,2 ммоль), карбонат калия (8,35 г; 60,4 ммоль), альфа-хлорэтилэтилкарбонат (12,35 мл; 13,81 г; 90,6 ммоль) и ацетон (350 мл). Гетерогенную реакцию смесь нагревают до дефлегмации в атмосфере азота. Через 19 ч добавляют безводный иодистый натрий (22,6 г; 150,7 ммоль) и нагревание с обратным холодильником продолжают в течение 5 ч. Ацетон удаляют в вакууме с образованием коричневого остатка, который обрабатывают водой (250 мл) и хлористым метиленом

(250 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена (250 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (250 мл), рассолом (250 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с образованием коричневого масла. Методом колонной хроматографии на силикагеле (элюент-этилацетат:хлористый метилен в соотношении 1:9) получают бледно-желтую пену (10,67 г; 79,0%). Этот продукт перекристаллизовывают из толуола с образованием 9,50 г белых кристаллов:

ИК (KBr) 1757, 1676 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,16 (триплет, J=7,5 Гц, 3H); 1,76 (дублет, J=5 Гц, 3H); 3,11 (синглет, 3H); 4,07 (квартет, J=7,5 Гц, 2H); 6,35 (квартет, J=5 Гц, 1H); 7,11 (мультиплет, 1H); 7,67-7,80 (мультиплет, 3H); 7,86-7,93 (мультиплет, 2H); 8,36 (мультиплет, 2H); 9,40 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$, m/e 447,1108, найдено 447,1164.

Вычислено, %: С 53,68; Н 4,73; N 9,39



Найдено, %: С 53,87; Н 4,77;

N 9,41

Пример 17. 1,1-Диоксид 4-[1-(этоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-

N-(5-метил-3-изоксазолил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

По методике примера 16 1,1-диоксид N-(5-метил-3-изоксазолил)-4-гидрокси-2-метил-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида (0,5 г; 1,49 ммоль) и альфа-хлорэтилкарбонат (0,61 мл; 0,67 г; 4,46 ммоль) превращают в хроматографически очищенный указанный продукт (0,61 г; 91%) в виде белого губчатого твердого вещества, которое согласно ТСХ гомогенно. Перекристаллизацией из изопропилового спирта получают 0,52 г белого кристаллического твердого вещества; т.пл. 158-159°C.

ИК (KBr) 1750, 1690 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС I_3), δ : 1,20 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,75 (дублет, J=6,0 Гц, 3H); 2,47 (синглет, 3H); 3,08 (синглет, 3H); 4,10 (квартет, J=7,0 Гц, 2H); 6,34 (квартет, J=6 Гц, 1H); 6,83 (синглет, 1H); 7,77-7,97 (мультиплет, 4H); 9,45 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$; m/e 451,1059; найдено 451,1101.

Вычислено, %: С 50,55; Н 4,69; N 9,31

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$

Найдено, %: С 50,21; Н 4,61; N 9,15

Пример 18. 1,1-Диоксид 4-[1-(бутоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

По методике примера 6 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтилбутилкарбонат (5,30 г; 29,3 ммоль) превращают в указанный продукт, 600 мг желтого твердого вещества (1,3 ммоль, 13,9%), которое перекристаллизовывают из изопропилового спирта с получением 325 мг белых кристаллов; т.пл. 132-133°C.

ИК (KBr) 1758; 1631 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС I_3), δ : 0,87 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,18-1,35 (мультиплет, 2H); 1,42-1,58 (мультиплет, 2H); 1,76 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,11 (синглет, 3H); 4,01 (триплет, J=7 Гц, 2H); 6,35 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,05-7,15 (мультиплет, 1H); 7,65-7,82 (мультиплет, 3H); 7,82-7,95 (мультиплет, 2H); 8,30-8,40 (мультиплет, 2H); 9,39 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$, m/e 475,1413; найдено 475,1425.

5 Вычислено, %: С 55,57; Н 5,30; N 8,84

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

Найдено, %: С 55,41; Н 5,24; N 8,64

10 Пример 19. 1,1-Диоксид 4-[1-(октилоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

По методике примера 11 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтил-октилкарбонат (3,25 г; 13,6 ммоль) превращают в хроматографически очищенный продукт, выделенный в виде белого твердого вещества, которое 20 дает 3,5 г белых кристаллов при перекристаллизации из изопропилового спирта (6,6 ммоль; 72,7%); т.пл. 93-94°C.

ИК (KBr) 1763, 1678 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС I_3), δ : 0,88 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,10-1,39 (мультиплет, 10H); 1,53 (широкий триплет, 2H); 1,75 (дублет, J=6 Гц, 3H); 3,10 (синглет, 3H); 3,99 (триплет, J=7 Гц, 2H);

30 6,36 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,04-7,15 (мультиплет, 1H); 7,61-7,96 (мультиплет, 5H); 8,27-8,41 (мультиплет, 2H); 9,40 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для

35 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$, m/e 531,2044; найдено 531,2100.

Вычислено, %: С 58,74; Н 6,26; N 7,90

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

40 Найдено, %: С 58,65; Н 6,24; N 7,78

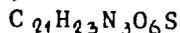
45 Пример 20. 1,1-Диоксид 4-[1-(бутирилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

По методике примера 6 пироксикам (2,00 г; 6,0 ммоль) и альфа-хлорэтил-бутират (2,75 г; 18,1 ммоль) превращают в хроматографически очищенный 50 названный продукт, белое твердое вещество, которое перекристаллизовывают из изопропилового спирта с образованием 1,07 г белых кристаллов (2,41 ммоль; 40,0%); т.пл. 151-152°C.

55 ИК (KBr) 1755, 1678 см^{-1} ; ^1H ЯМР (СДС I_3), δ : 0,81 (триплет, J=7 Гц, 3H); 1,37-1,58 (мультиплет, 2H); 1,72 (дублет, J=6 Гц, 3H); 2,05-2,31 (мультиплет, 2H); 3,12 (синглет, 3H);

6,39 (квартет, $J=6$ Гц, 1H); 7,07-7,18 (мультиплет, 1H); 7,63-7,95 (мультиплет, 5H); 8,30-8,41 (мультиплет, 2H); 9,55 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{17}H_{16}N_3O_4$ ($P-C_4H_7O_2$, m/e 358,0865; найдено 358,0839.

Вычислено, %: C 56,62; H 5,20; N 9,43



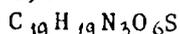
Найдено, %: C 56,62; H 5,16; N 9,43

Пример 21. 1,1-Диоксид 4-[1-(ацетилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

По методике примера 5 пироксикам (2,00 г; 6,0 ммоль) и альфа-хлорэтил-ацетат (2,22 г; 18,1 ммоль) превращают в хроматографически очищенный указанный продукт, 1,17 г желтого твердого вещества (2,8 ммоль, 46,4%), которое дает белые кристаллы (1,08 г) после перекристаллизации из изопропилового спирта; т.пл. 161-162°C.

ИК(KBr) 1755, 1677 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,72 (дублет, $J=6$ Гц, 3H); 1,95 (синглет, 3H); 3,13 (синглет, 3H); 1,95 (синглет, 3H); 3,13 (синглет, 3H); 6,39 (квартет, $J=6$ Гц, 1H); 7,07-7,18 (мультиплет, 1H); 7,65-7,96 (мультиплет, 5H); 8,30-8,42 (мультиплет, 2H); 9,52 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{17}H_{15}N_3O_5S$, m/e ($P^+-C_2H_4O$) 373,0738; найдено 373,0678.

Вычислено, %: C 54,67; H 4,59; N 10,07



Найдено, %: C 54,60; H 4,54; N 10,10

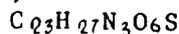
Пример 22. 1,1-Диоксид 4-[1-(гексаноилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

По методике примера 11 пироксикам (2,00 г; 6,0 ммоль) и альфа-хлорэтил-гексаноат (3,51 г; 19,6 ммоль) превращают в хроматографически очищенный названный продукт в виде желтого масла, которое перекристаллизовывают из смеси толуол/гексан (1,21 г; 2,5 ммоль, 42,1%); т.пл. 62-65°C.

ИК(KBr) 1755, 1676 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 0,81 (триплет, $J=7$ Гц, 3H); 1,00-1,30 (мультиплет, 4H); 1,35-1,53 (мультиплет, 2H); 1,73

(дублет, $J=6$ Гц, 3H); 2,08-2,32 (мультиплет, 2H); 3,12 (синглет, 3H); 6,39 (квартет, $J=6$ Гц, 1H); 7,05-7,32 (мультиплет, 1H); 7,57-7,95 (мультиплет, 5H); 8,30-8,43 (мультиплет, 2H); 9,58 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{23}H_{23}N_3O_6S$, m/e (P^++H) 474,1703; найдено 474,1645.

Вычислено, %: C 58,34; H 5,75; N 8,87



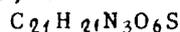
Найдено, %: C 58,48; H 5,79; N 8,39

Пример 23. 1,1-Диоксид 4-[1-(циклопропилкарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

По методике примера 6 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтиловый эфир циклопропанкарбонической кислоты (4,03 г; 27,2 ммоль) превращают в названный продукт, 3,51 г белой пены (7,0 ммоль; 87,3%), которая дает 1,90 г белых кристаллов при перекристаллизации из толуола; т.пл. 176-177°C.

ИК(KBr) 1735, 1680 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 0,70-0,97 (мультиплет, 4H); 1,37-1,50 (мультиплет, 1H); 1,72 (дублет, $J=6$ Гц, 3H); 3,11 (синглет, 3H); 6,40 (квартет, $J=6$ Гц, 1H); 7,07-7,17 (мультиплет, 1H); 7,8-7,97 (мультиплет, 5H); 8,29-8,42 (мультиплет, 2H); 9,54 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{21}H_{22}N_3O_6S$, m/e (P^++H) 444,1235; найдено 444,1013.

Вычислено, %: C 56,88; H 4,77; N 9,48



Найдено, %: C 56,55; H 4,70; N 9,41

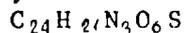
Пример 24. 1,1-Диоксид 4-[1-(бензоилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

По методике примера 6 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлорэтилбензоат (5,00 г; 27,0 ммоль) превращают в хроматографически очищенный названный продукт в виде желтого масла, которое дает 3,41 г чистых белых кристаллов при перекристаллизации из изопропилового спирта (7,1 ммоль; 78,5%); т.пл. 151-152°C.

ИК(KBr) 1748, 1681 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,83 (дублет, $J=6$ Гц,

3H); 3,09 (синглет, 3H); 6,68 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,07-7,17 (мультиплет, 1H); 7,23-7,34 (мультиплет, 2H); 7,43-7,55 (мультиплет, 1H); 7,6-8,00 (мультиплет, 7H); 8,25-8,40 (мультиплет, 2H); 9,54 (широкий синглет, 1H); точная масса, вычисленная для $C_{24}H_{21}N_3O_6S$, m/e 479,1157; найдено 479,1062.

Вычислено, %: C 60,12; H 4,41; N 8,76



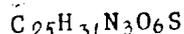
Найдено, %: C 60,10; H 4,49; N 8,83

Пример 25. 1,1-Диоксид 4-[1-(октаноилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу, оборудованную обратным холодильником и магнитной мешалкой, добавляют пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль), 2,50 г карбоната калия (18,1 ммоль), альфа-хлорэтиловый эфир октановой кислоты (5,6 г; 27,0 ммоль) и 45 мл ацетона. Гетерогенную реакционную смесь нагревают до температуры кипения в атмосфере азота. Через 1 ч добавляют 4,52 г (30,2 ммоль) иодистого натрия и продолжают кипячение еще в течение 72 ч. Очищенный хроматографический продукт, указанный в заголовке, выделяют в соответствии с методикой примера 5 в виде белой пены, которая превращается в масло из смеси толуола и гексана, но кристаллизуется из масла при его охлаждении. Из двух перекристаллизаций собирают 2,19 г белых кристаллов (4,4 ммоль; 48,2%); т.пл. 90-91°C.

ИК-спектр (KBr) 1766, 1675 cm^{-1} , 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 0,85 (триплет, J=7 Гц, 8H); 1,02-1,34 (мультиплет, 8H); 1,45 (дублет, широкий квинтет, 2H); 1,73 (дублет, J=6 Гц, 3H); 2,08-2,33 (м, 2H); 3,12 (синглет, 3H); 6,40 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,06-7,17 (м, 1H); 7,63-7,95 (м, 5H); 8,30-8,42 (м, 2H); 9,56 (широкий синглет, 1H). Точное значение массы, вычислено для $C_{23}H_{27}N_3O_5S$, m/e ($P^{+}-C_2H_4O$) 457,1429; найдено 457,1700.

Вычислено, %: C 59,86; H 6,23; N 8,38



Найдено, %: C 59,99; H 6,11; N 8,35

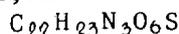
Пример 26. 1,1-Диоксид 4-[(2-метоксикарбонил-2-метилпропионилокси)метокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

В сухую круглодонную колбу, оборудованную обратным холодильником и магнитной мешалкой, добавляют пироксикам (1,50 г; 4,53 ммоль), карбонат калия (1,24 г, 8,98 ммоль), иодметиловый метиловый эфир 2,2-диметилмалоновой кислоты (1,48 г; 5,17 ммоль) и 15 мл осушенного ацетона. Гетерогенную реакционную смесь нагревают до температуры кипения в атмосфере азота в течение 3 ч. Хроматографически очищенный продукт, указанный в заголовке, выделяют по методике примера 5 и получают 0,95 г (43,2%) светло-желтого твердого вещества, которое после перекристаллизации из смеси толуола и гексана дает светло-желтые кристаллы; т.пл. 112-114°C.

ИК-спектр (KBr) 1690, 1680 cm^{-1} ; 1H ЯМР (СДС1₃), δ : 1,28 (с, 6H); 3,11 (с, 3H); 3,62 (с, 3H); 5,76 (с, 2H); 7,08-7,18 (м, 1H); 7,70-7,88 (м, 4H); 7,89-7,99 (дублеты, J=8 Гц, 4 Гц, 1H); 7,30-7,44 (м, 2H); 9,42 (с, 1H).

Точное значение массы, вычисленное для $C_{22}H_{23}N_3O_8S$, m/e 489,1205; найдено 489,1230.

Вычислено, %: C 53,99; H 4,74; N 8,58



Найдено, %: C 54,30; H 4,86; N 8,57

Пример 27. 1,1-Диоксид 4-(октаноилокси)метокси-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

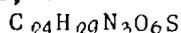
В круглодонную колбу, оборудованную обратным холодильником и магнитной мешалкой, добавляют пироксикам (1,00 г; 3,0 ммоль), карбонат калия (840 мг; 6,0 ммоль), хлорметиловый эфир октановой кислоты (870 мг; 4,5 ммоль) и 15 мл ацетона. Гетерогенную реакционную смесь нагревают до температуры кипения в атмосфере азота. Через 6 ч вводят дополнительные количества: 250 мг; 0,75 ммоль хлорметилового эфира октановой кислоты и 210 мг, 1,5 ммоль карбоната калия и кипячение продолжают еще 1 ч. Хроматографически

очищенный указанный продукт выделяют по методике примера 5 в виде желтой пены, которая превращается в масло из смеси толуола и гексана, но кристаллизуется из масла при его охлаждении. Получают 690 мг белых кристаллов (1,4 ммоль; 47%); т.пл. 98-99°C.

ИК-спектр (KBr) 1766; 1683 см^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (в CDCl_3), δ : 0,87 (т, J=8 Гц, 3H); 1,02-1,48 (м, 10H); 2,19 (т, J=6 Гц, 2H); 3,12 (с, 3H); 5,70 (с, 2H); 7,08-7,17 (м, 1H); 7,67-7,98 (м, 5H); 8,30-8,45 (м, 2H); 9,32 (широкий с, 1H).

Точное значение массы, вычисленной для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, m/e (P^+H) 488,1859; найдено 488,1794.

Вычислено, %: С 59,12; Н 6,00; N 8,26



Найдено, %: С 59,51; Н 6,01; N 8,72

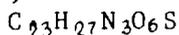
Пример 28. 1,1-Диоксид 4-(гептаноилокси)-метокси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

По методике примера 2 пироксикам (2,00 г; 6,0 ммоль) и хлорметилловый эфир гептановой кислоты (1,20 г; 66,4 ммоль) превращают в хроматографически чистый продукт, указанный в заголовке и имеющий вид желтого масла. При попытке перекристаллизации продукта из смеси толуола и гексана получают масло, однако при охлаждении масла из него получают 1,01 г чистых белых кристаллов (2,13 ммоль, 35,3%); т.пл. 98-99°C.

ИК-спектр (KBr) 1778, 1688 см^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (в CDCl_3), δ : 0,85 (т, J=6 Гц, 3H); 1,05-1,47 (м, 8H); 2,20 (т, J=6 Гц, 2H); 3,13 (с, 3H); 5,69 (с, 2H); 7,06-7,17 (м, 1H); 7,68-8,00 (м, 5H); 8,30-8,42 (м, 2H); 9,33 (широкий с, 1H).

Точное значение массы, вычисленное для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, m/e 473,1620; найдено 473,1644.

Вычислено, %: С 58,34; Н 5,75; N 8,87



Найдено, %: С 58,39; Н 5,74; N 8,99

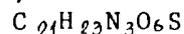
Пример 29. 1,1-Диоксид 4-(пивалоилокси)метокси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

По методике примера 5 пироксикам (2,00 г; 6,0 ммоль) и хлорметилловый эфир пивалоиловой кислоты (2,61 мл; 2,73 г; 18,1 ммоль) превращают в хроматографически чистый продукт, указанный в заголовке, в виде белой пены (1,78 г; 66,2%). После перекристаллизации из смеси толуол/гексан получают 1,56 г чистых белых кристаллов с т.пл. 132-133°C.

ИК-спектр (KBr) 1757, 1672 см^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (в CDCl_3), хим. сдвиг: 1,03 (с, 9H); 3,12 (с, 3H); 5,74 (с, 2H); 7,08-7,17 (м, 1H); 7,68-7,87 (м, 4H); 7,92-7,99 (м, 1H), 8,30-8,43 (м, 2H); 9,48 (широкий с, 1H).

Точное значение массы для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, m/e 445,1313; найдено 445,1352.

Вычислено, %: С 56,62; Н 5,20; N 9,43



Найдено, %: С 56,63; Н 5,18; N 9,47

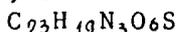
Пример 30. 1,1-Диоксид 4-(бензоилокси)метокси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

По методике примера 6 пироксикам (3,33 г; 10,1 ммоль) и хлорметилловый эфир бензойной кислоты (4,29 г; 25,0 ммоль) превращают в хроматографически чистый указанный продукт получая 2,3 г (4,9 ммоль, 48,9%) белой пены, которая при перекристаллизации из изопропилового спирта дает белые кристаллы с т.пл. 149-150°C.

ИК-спектр (KBr) 1745, 1687 см^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 3,07 (с, 3H); 5,89 (с, 2H); 6,97-7,08 (м, 1H); 7,19-7,35 (м, 2H); 7,35-7,63 (м, 2H); 7,63-7,99 (м, 6H); 8,22-8,35 (м, 2H); 9,22 (широкий с, 1H).

Точное значение массы вычисленное для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, m/e 465,1001; найдено 465,1051.

Вычислено, %: С 59,35; Н 4,11; N 9,03



Найдено, %: С 59,46; Н 4,10; N 9,01

Пример 31. 1,1-Диоксид 4-[1-(изобутирилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамида.

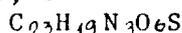
По методике примера 6 пироксикам (3,00 г; 9,1 ммоль) и альфа-хлор-

этиловый эфир изомаляной кислоты (4,10 г; 27,2 ммоль) превращают в хроматографически чистый указанный продукт в количестве 3,50 г (7,9 ммоль; 86,7%) в виде белой пены, которая кристаллизуется из смеси изопропилового спирта и гексана; т.пл. 151-153°C.

ИК-спектр (KBr) 1751, 1680 см^{-1} ; ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ : 0,98 (д, J=1 Гц, 3H), 1,03 (д, J=1 Гц, 3H); 1,73 (д, J=6 Гц, 3H); 3,11 (с, 3H); 6,36 (квартет, J=6 Гц, 1H); 7,07-7,17 (м, 1H); 7,63-7,95 (м, 5H); 8,32-8,42 (м, 2H), 9,65 (широкий с, 1H).

Точное значение массы, вычисленное для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, m/e 445,1313; найдено 445,1240.

Вычислено, %: С 56,62; Н 5,20; N 9,43



Найдено, %: С 56,19; Н 5,06; N 9,37

Пример 32. 1,1-Диоксид 4-(бутирилокси)метокси-2-метил-N-(2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

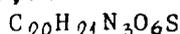
В круглодонную колбу, оборудованную обратным холодильником и магнитной мешалкой, добавляют пироксикам (1,00 г; 3,0 ммоль), карбонат калия (0,84 г; 6,1 ммоль), хлорметиловый эфир масляной кислоты (0,45 г; 3,3 ммоль) и 15 мл ацетона. Гетерогенную реакционную смесь нагревают до кипения в атмосфере азота. Через 24 ч ацетон удаляют в вакууме и в остатке получают твердое желтое вещество, которое обрабатывают 100 мл воды и 100 мл хлористого метилена. Отделяют органический слой, а водный слой экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена (100 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (100 мл), соленой водой (100 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая желтое масло. После хроматографирования в колонке с силикагелем (смесью 1:9 этилацетат-хлористый метилен) получают 260 мг желтого масла, которое в вакууме превращается в белую пену (0,60 ммоль; 20,2%). При попытке кристаллизации из смеси толуола и гексана получают масло, однако при охлаждении этого масла получают чистые белые кристаллы. Суммарно после первой и второй

кристаллизации получают 86 мг белых кристаллов с т.пл. 202-204°C.

ИК-спектр (KBr) 1770, 1688 см^{-1} , ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ : 0,79 (т, J=7 Гц, 3H); 1,35-1,53 (м, 2H); 2,18 (т, J=7 Гц, 2H); 3,12 (с, 3H); 5,70 (с, 2H); 7,05-7,18 (м, 1H); 7,65-7,88 (м, 4H); 7,88-7,99 (м, 1H); 8,28-8,42 (м, 2H); 9,32 (широкий с, 1H).

Точное значение массы, вычисленное для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, m/e 431,1151; найдено 431,1106.

Вычислено, %: С 55,68; Н 4,91; N 9,74



Найдено, %: С 55,28; Н 4,93; N 9,75

Пример 33. 1,1-Диоксид 4-[1-(ацетокси)этокси]-2-метил-N-(6-метил-2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

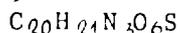
В круглодонную колбу, оборудованную обратным холодильником и магнитной мешалкой, добавляют 1,1-диоксид N-(6-метил-2-пиридил)-4-окси-2-метил-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид (1,50 г; 4,34 ммоль), карбонат калия (1,20 г; 8,69 ммоль), альфа-хлорэтиловый эфир уксусной кислоты (1,60 г; 13,03 ммоль) и 150 мл ацетона. Гетерогенную реакционную смесь нагревают до температуры кипения в атмосфере азота. Через 24 ч добавляют иодистый натрий (2,60 г; 17,37 ммоль) и кипячение продолжают еще в течение 6 ч. Ацетон удаляют в вакууме, получая желтый осадок, который обрабатывают водой (300 мл) и хлористым метиленом (300 мл). Отделяют органический слой, и водный слой экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена (100 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (300 мл), соленой водой (200 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая желтое твердое вещество. При хроматографировании на колонке с силикагелем (смесью 1:9 этилацетата и хлористого метилена) получают 1,64 г белого твердого вещества (3,80 ммоль; 87,3%), которое кристаллизуется из изопропилового спирта, давая 1,50 г указанного продукта в виде белых кристаллов с т.пл. 190-191°C.

ИК-спектр (KBr) 1770, 1682 см^{-1} ; ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ : 1,72 (д, J=6 Гц, 3H); 1,94 (с, 3H); 2,50 (с, 3H);

3,12 (с, 3H); 6,39 (квартет, J=6 Гц, 1H); 6,96 (д, J=6 Гц, 1H); 7,59-7,95 (м, 5H); 8,15 (д, J=6 Гц, 1H); 9,39 (широкий с, 1H).

Точное значение массы, вычисленное для $C_{18}H_{17}N_3O_5S$, m/e (P-C₂H₄O) 387,0894; найдено 387,0900.

Вычислено, %: С 55,68; Н 4,91; N 9,74



Найдено, %: С 55,1; Н 4,91; N 9,70

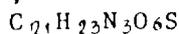
Пример 34. 1,1-Дюксид 4-[1-(пропионилокси)этокси]-2-метил-N-(6-метил-2-пиридил)-2H-1,2-бензотиазол-3-карбоксамид.

В круглодонную-колбу, оборудованную обратным холодильником и магнитной мешалкой, добавляют 1,1-дюксид-2-метил-N-(6-метил-2-пиридил)-4-окси-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид (1,50 г; 4,34 ммоль), карбонат калия (1,20 г; 8,69 ммоль); альфа-хлорэтиловый эфир пропионовой кислоты (1,78 г; 13,03 ммоль) и 150 мл ацетона. Гетерогенную реакционную смесь нагревают до температуры кипения в атмосфере азота. Через 24 ч добавляют иодистый натрий (2,60 г; 17,4 ммоль) и кипячение продолжают еще в течение 6 часов. Ацетон удаляют в вакууме, получая желтый осадок, который обрабатывают 300 мл воды и 300 мл хлористого метилена. Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют дополнительным количеством хлористого метилена. Объединенные органические экстракты промывают водой (300 мл), соленой водой (200 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая желтое твердое вещество. При хроматографировании на колонке с силикагелем (смесью 1:9 этилацетата и хлористого метилена) получают 1,65 г белого твердого вещества (3,70 ммоль 85,3%), которое кристаллизуется из изопропилового спирта, образуя 1,55 г указанного продукта в виде белых кристаллов с т.пл. 174-175°C.

ИК-спектр (KBr) 1770, 1683 см⁻¹
¹H-ЯМР (СДС1₃), δ: 0,97 (т, J=7 Гц, 3H); 1,71 (д, J=6 Гц, 3H); 2,10-2,38 (м, 2H); 2,49 (с, 3H); 3,11 (с, 3H); 6,39 (квартет, J=6 Гц, 1H); 9,45 (широкий с, 1H).

Точное значение массы, рассчитанное для $C_{18}H_{17}N_3O_5S$, m/e (P-C₂H₄O) 401,1050; найдено 401,1025.

Вычислено, %: С 56,62; Н 5,20; N 4,93



Найдено, %: С 56,61; Н 5,17; N 9,31

Пример 35. Альфа-хлорэтил-октилкарбонат.

В перемешиваемый раствор сухого н-октанола (6,42 г; 49,3 ммоль) и пиридина (3,90 г; 49,3 ммоль) в безводном эфире (75 мл) добавляют при 0°C альфа-хлорэтиловый эфир хлормуравьиной кислоты в количестве 7,00 г (49,3 ммоль). Смесь тщательно перемешивают в течение 3 ч при 25°C, затем фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме и перегоняют при 102-107°C и давлении 2 мм рт.ст., получая 8,1 г указанного в заголовке продукта в виде прозрачного масла (34,2 ммоль; 69,4%).

¹H-ЯМР (СДС1₃), δ: 0,44-2,03 (м, 15H); 1,60 (д, J=6 Гц, 3H); 3,94 (т, J=7 Гц, 2H); 6,18 (квартет, J=6 Гц, 1H).

Пример 36. Альфа-хлорэтилгексилкарбонат.

По методике примера 35 н-гексанол (5,04 г; 49,3 ммоль) превращают в указанный продукт. Перегоняют его при 78-81°C и давлении 3 мм рт.ст., получая 8,82 г бесцветного прозрачного масла (38,9 ммоль; 79,0%).

¹H-ЯМР (СДС1₃), δ: 0,50-2,18 (м, 11H); 1,81 (д, J=6 Гц, 3H); 4,15 (т, J=7 Гц, 2H); 6,36 (квартет, J=6 Гц, 1H).

Пример 37. Альфа-хлорэтилпропилкарбонат.

По методике примера 35 сухой 1-пропанол (2,95 г; 49,0 ммоль) превращают в указанный продукт, перегоняют при 43-45°C, 5 мм рт.ст., получая 6,75 г (40,5 ммоль, 82,6%) прозрачного масла.

¹H-ЯМР (СДС1₃), δ: 0,95 (т, J=7 Гц, 3H); 1,33-1,95 (м, 2H); 1,80 (д, J=6 Гц, 3H); 4,10 (т, J=7 Гц, 2H); 6,41 (квартет, J=6 Гц, 1H).

Пример 38. Альфа-хлорэтилдецилкарбонат.

По методике примера 35 н-дециловый спирт (7,75 г; 49,0 ммоль) превращают в указанный продукт, перегоняют при 110-117°C, 1,5 мм

рт.ст., получая 10,5 г прозрачного масла (39,7 ммоль; 81,0%).

¹H-ЯМР (СДСl₃), δ: 0,46-2,17 (широкий мультиплет, 19H); 1,85 (д, J=6 Гц, 3H); 4,20 (т, J=7 Гц, 2H); 6,42 (квартет, J=6 Гц, 1H).

П р и м е р 39. Альфа-хлорэтилбензилкарбонат.

По методике примера 35 бензиловый спирт (5,30 г; 49,0 ммоль) превращают в указанный продукт, перегоняют при 111-113°C, 3 мм рт.ст., получая 8,3 г (38,7 ммоль; 79%) прозрачного масла.

¹H-ЯМР (СДСl₃), δ: 1,75 (д, J=6 Гц, 3H); 5,17 (с, 2H); 6,41 (квартет, J=6 Гц, 1H); 6,80-7,28 (м, 5H).

П р и м е р 40. Альфа-хлорэтилизопронилкарбонат.

По методике примера 35 изопропиловый спирт (2,95 г; 49,0 ммоль) превращают в указанный продукт, перегоняют при 57-59°C, 10 мм рт.ст., получая 5,04 г прозрачного масла (30,3 ммоль; 61,8%).

¹H-ЯМР (СДСl₃), δ: 1,35 (дублет, J=7 Гц, 6H); 1,82 (дублет, J=6 Гц, 3H); 4,52-5,17 (м, 1H); 6,40 (квартет, J=6 Гц, 1H).

П р и м е р 41. Альфа-хлорэтилциклогексилкарбонат.

По методике примера 1 циклогексильный спирт (4,90 г; 49,0 ммоль) превращают в указанный продукт, перегоняют при 73-77°C, 1 мм рт.ст., получая 8,3 г прозрачного масла (40,4 ммоль; 82,4%).

¹H-ЯМР (в СДСl₃), δ: 0,80-2,30 (широкий мультиплет, 10H), 1,83 (д, J=6 Гц, 3H); 4,40-5,00 (широкий м, 1H); 6,42 (квартет, J=6 Гц, 1H).

П р и м е р 42. Альфа-хлорэтилметилкарбонат.

По методике примера 35 метиловый спирт (1,6 г, 50,0 ммоль) превращают в указанный продукт, перегоняют при 34-35°C, 11 мм рт.ст., получая 3,5 г прозрачного масла (25,3 ммоль; 50,6%).

¹H-ЯМР, (СДСl₃), δ: 1,90 (д, J=6 Гц, 3H); 3,95 (с, 3H); 6,48 (квартет, J=6 Гц, 1H).

П р и м е р 43. Альфа-хлорэтилбутилкарбонат.

По методике примера 35 н-бутанол (3,65 г; 49,3 ммоль) превращают в указанный продукт, перегоняют при

60-62°C, 5 мм рт.ст., получая 5,2 г прозрачного масла (28,8 ммоль; 58,4%).

¹H-ЯМР (СДСl₃), δ: 0,5-1,90 (м, 1H); 1,80 (д, J=6 Гц, 3H); 4,20 (т, J=7 Гц, 2H); 6,40 (квартет, J=6 Гц, 1H).

П р и м е р 44. Хлорметиловый эфир масляной кислоты.

В стакане емкостью 1 л объединяют с 225 мл воды 38,54 г гидросульфата тетрабутиламмония (113,5 ммоль) и бикарбонат натрия (9,53 г; 113,5 ммоль). Когда прекращается всякое вспенивание, раствор перемешивают и добавляют 675 мл хлороформа, после чего добавляют натриевую соль масляной кислоты (12,50 г; 113,5 ммоль). Эту двухфазную систему тщательно перемешивают в течение 15 мин, отделяют органический слой, водный слой экстрагируют 325 мл хлороформа и объединенные органические экстракты высушивают сульфатом натрия и выпаривают в вакууме до густого масла. В перемешиваемый раствор этого масла в ацетоне (650 мл) быстро добавляют при комнатной температуре раствор иодхлорметана (20,0 г; 113,5 ммоль) в 25 мл ацетона. Перемешивание продолжают 0,5 ч. Ацетон удаляют в вакууме, получая белое твердое вещество. При хроматографировании на колонке с силикагелем с элюентом смесью 9:1 хлористого метилена и гексана и отбором фракций, содержащих наименее полярное пятно на тонкослойной хроматограмме (тот же элюент, R_f=0,60, проявление путем обрызгивания бромкрезоловым зеленым с нагревом), получают в виде светло-желтого масла хлорметиловый эфир масляной кислоты (3,00 г; 22,0 ммоль; 19,4%).

¹H-ЯМР (СДСl₃), δ: 0,80 (т, J=7 Гц, 23H); 1,45 (секстет, J=7 Гц, 2H); 2,16 (т, J=7 Гц, 2H); 5,77 (с, 2H).

П р и м е р 45. Хлорметиловый эфир гептановой кислоты.

По методике предшествующего примера превращают натриевую соль гептановой кислоты (8,19 г; 53,8 ммоль) в неочищенный продукт. При хроматографировании на колонке с силикагелем с элюентом смесью 1:1 хлористого метилена и гексана и отбором наименее полярного пятна на тонкослойной хроматограмме (элюент смесь 1:1 хлористого метилена и гексана, R_f=0,63,

проявление посредством обрызгивания бромкрезоловым зеленым с нагревом), получают хлорметиловый эфир гептановой кислоты в виде масла с желтоватым оттенком (1,20 г; 6,7 ммоль; 12,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0,65-2,00 (м, 1H); 2,40 (т, 2H); 5,78 (с, 2H).

Пример 46. Хлорметиловый эфир бензойной кислоты.

По методике примера 44 бензоат натрия (29,97 г, 208 ммоль) превращают в неочищенный продукт, указанный в заголовке, густое масло, которое затвердевает при выдерживании при комнатной температуре. При тонкослойной хроматографии этого твердого вещества, (элюент-смесь 3:2 гексан:хлористый метилен, проявление путем ультрафиолетового облучения) обнаружены два соприкасающихся пятна ($R_f=0,65$ и $0,75$) и большое пятно на базовой линии. Это твердое вещество обрабатывают большим количеством гексана и фильтруют. В тонкослойной хроматограмме фильтрата обнаружены только малополярные продукты, в ТСХ твердого вещества только соли базовой линии. Фильтрат концентрируют в вакууме до образования желтого масла, которое хроматографируют на силикагеле (смесью 3:2 гексан:хлористый метилен). Фракции, содержащие наиболее полярное пятно ($R_f=0,75$), объединяют и концентрируют, получая 4,29 г (25,2 ммоль; 12,0%) хлорметилового эфира бензойной кислоты в виде светло-желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 5,95 (с, 2H); 7,15-7,61 (м, 3H); 7,85-8,18 (м, 2H).

Пример 47. Хлорметиловый эфир октановой кислоты.

По методике примера 44 натриевую соль октановой кислоты (11,52 г; 69,5 ммоль) превращают в неочищенный продукт, имеющий вид желтого твердого вещества. При хроматографировании на колонке с силикагелем, элюировании смесью 1:1 хлористого метилена и гексана с отбором фракций, содержащих наименее полярное пятно на тонкослойной хроматограмме (тот же элюент, $R_f=0,61$, проявление обрызгиванием бромкрезоловым зеленым с нагреванием), получают хлорметиловый эфир октановой кислоты в

виде светло-желтого масла (2,25 г; 11,7 ммоль; 17,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0,65-1,96 (м, 13H); 2,35 (т, $J=7$ Гц, 2H), 5,76 (с, 2H).

Пример 48. Альфа-хлорэтиловый эфир уксусной кислоты.

В трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 1 г безводного хлористого цинка, добавляют свежеперегнанный хлористый ацетил (21,33 мл; 23,55 г; 300 ммоль). Мутную гетерогенную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 15 мин, затем охлаждают до -15°C . Добавляют ацетальдегид (16,18 мл, 12,73 г; 289 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 0°C . Оранжевому раствору дают нагреться до комнатной температуры, затем его перегоняют при $27-32^\circ\text{C}$, 17 мм рт.ст., чтобы получить указанный продукт в виде бесцветного масла (27,1 г; 221 ммоль; 76,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1,79 (д, $J=7$ Гц, 3H); 2,10 (с, 3H); 6,49 (квартет, $J=7$ Гц, 1H).

Пример 49. Альфа-хлорэтиловый эфир бензойной кислоты.

По методике примера 48 свежеперегнанный хлористый бензоил (58,0 мл; 70,3 г; 500 ммоль) взаимодействует с ацетальдегидом (27,9 мл; 22,0 г; 500 ммоль), добавляемым с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5°C в процессе добавления. Когда добавление завершено, оранжевому раствору дают нагреться до комнатной температуры, затем обрабатывают его 100 мл воды и 100 мл хлористого метилена. Значение pH раствора доводят до 7,0 и выделяют органический слой, промывают его водой (100 мл), соленой водой (100 мл), сушат сульфатом натрия и концентрируют в вакууме до образования темно-коричневого масла (83,0 г). Методом $^1\text{H-NMR}$ -спектроскопии в образовавшейся смеси обнаружено менее чем 0,5% хлористого гексаноила. В тонкослойной хроматограмме (хлористый метилен) обнаружены два активных в ультрафиолете пятна ($R_f=0,60$ и $0,65$). Аликвоту 10,0 г масла хроматографируют на силикагеле (хлористый метилен), получая 7,3 г

продукта в виде менее полярного ($R_f=0,65$) компонента.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1,88 (д, $J=6$ Гц, 3H); 6,78 (квартет, $J=6$ Гц, 1H); 7,15-7,70 (м, 3H); 7,70-8,20 (м, 2H).

Пример 50. Альфа-хлорэтиловый эфир пропионовой кислоты.

По методике примера 48 свежеперегнаный хлористый пропионил (21,72 мл; 23,13 г; 250 ммоль) превращают в указанный продукт. При перегонке при 40-45°C 17 мм рт.ст. получают 9,0 г бесцветного масла (65,9 ммоль; 26,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), хим. сдвиг: 1,15 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,76 (д, $J=6$ Гц, 3H); 2,24 (квартет, $J=7$ Гц, 2H); 6,50 (квартет, $J=6$ Гц, 1H).

Пример 51. Альфа-хлорэтиловый эфир циклопропанкарбоновой кислоты.

По методике примера 49 свежеперегнаный хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (20,70 г; 198 ммоль) превращают без хроматографической очистки в продукт, имеющий вид светло-зеленого масла (20,38 г; 137 ммоль; 69,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0,64-1,16 (м, 4H); 1,32-1,86 (м, 1H), 1,82 (д, $J=6$ Гц, 3H); 6,55 (квартет, $J=6$ Гц, 1H).

Пример 52. Альфа-хлорэтиловый эфир изомаляной кислоты.

По методике примера 51 свежеперегнаный хлорангидрид изомаляной кислоты (30,08 г; 289 ммоль) превращают в продукт, имеющий вид светло-зеленого масла (33,7 г; 224 ммоль; 77,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1,20 (д, $J=7$ Гц, 6H); 1,80 (д, $J=6$ Гц, 3H); 2,53 (квинтет, $J=7$ Гц, 1H); 6,50 (квартет, $J=6$ Гц, 1H).

Пример 53. Альфа-хлорэтиловый эфир гексановой кислоты.

По методике примера 51 перегнаный хлорангидрид гексановой кислоты (35,1 мл; 24,9 г; 185 ммоль) превращают в продукт, имеющий вид светло-зеленого масла (19,3 г; 126 ммоль; 68,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0,80-2,20 (м, 11H); 1,76 (д, $J=6$ Гц, 3H); 2,36 (т, $J=7$ Гц, 2H); 6,58 (квартет, $J=6$ Гц, 1H),

Пример 54. Альфа-хлорэтиловый эфир масляной кислоты.

По методике примера 48 свежеперегнаный хлорангидрид масляной кислоты (25,96 мл; 26,64 г; 250 ммоль) превращают в указанный продукт. Перегонкой при 35-45°C и давлении 13 мм рт.ст. получают 15,0 г бесцветного масла (99,6 ммоль; 39,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0,93 (т, $J=7$ Гц, 3H); 1,16-2,00 (м, 2H); 1,75 (д, $J=6$ Гц, 3H); 2,30 (т, $J=7$ Гц, 3H); 6,50 (квартет, $J=6$ Гц, 1H).

Пример 55. Альфа-хлорэтиловый эфир октановой кислоты.

По методике примера 51 свежеперегнаный хлорангидрид октановой кислоты (43,6 мл; 41,48 г; 255 ммоль) превращают в продукт, имеющий вид светло-зеленого масла (44,2 г, 212 ммоль; 83,94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0,50-1,99 (м, 13H); 1,76 (д, $J=6$ Гц, 3H); 2,30 (т, $J=7$ Гц, 2H); 6,49 (квартет, $J=6$ Гц, 1H).

Пример 56. Испытания полученных соединений на противовоспалительную активность.

Эта активность определяется согласно стандартному тесту на наведенный карагенином эдем на лапке крысы. В этом испытании точное локальное воспаление наводится на лапку крысы путем инъекции карагенина, которую проводят перед введением испытуемого лекарства при определенном маршруте введения и уровне дозы. В качестве определения тяжести воспаления (эдемы) измеряют диаметр лапки крысы. Эффект ингибирования эдемы (противовоспалительное действие) представляется как процент в расчете на различие интенсивности эдемы между необработанными животными и животными, обработанными испытуемым лекарственным препаратом. Полученные соединения в испытанных дозах не оказывают токсического воздействия.

Противовоспалительная активность полученных соединений представлена в табл. 1.

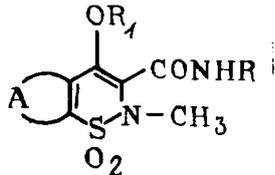
В табл. 2 представлены данные по стабильности в твердом состоянии некоторых пироксикамовых производных.

Как видно из табл. 2, только простой эфир 1, полученный предлагаемым

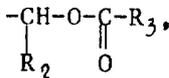
способом, имеет стабильность в твердой форме при выдерживании при 50°C в течение 12 недель. Подобная стабильность является необходимой при получении требуемого медикаментозного агента, а увеличение стабильности полученных простых эфиров является преимуществом по сравнению с известными сложными эфирами.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

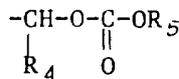
Способ получения енольных производных оксикамов общей формулы (I)



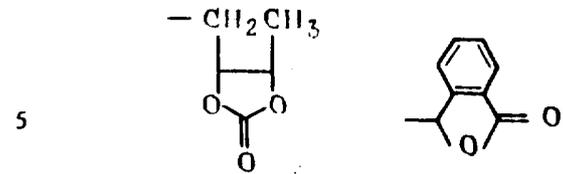
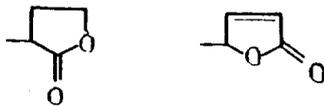
в которой, когда А вместе с двумя атомами углерода образует бензольное кольцо, то при R равном 2-пиридил, R₁ - группа



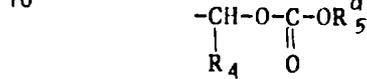
где R₂ - водород или метил;
R₃ - C₁-C₁₀-алкил, циклопропил, фенил, или низший алкил, замещенный на метоксикарбонильную группу, или группа



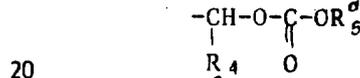
где R₄ - метил;
R₅ - C₁-C₁₀-алкил, бензил, циклогексил или группа формул



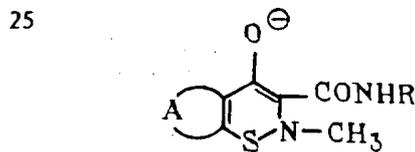
или при R, равном 6-хлор-2-пиридил, 6-метил-2-пиридил, 5-метил-3-изооксазолил, R₁ - группа



где R₄ - метил;
R₅^a - низший алкил, или когда А вместе с двумя атомами углерода образует тиофеновое кольцо, то R - 2-пиридил, R₁ - группа



где R₄ и R₅^a имеют указанные значения, отличающийся тем, что анионную соль соответствующего соединения общей формулы (II)

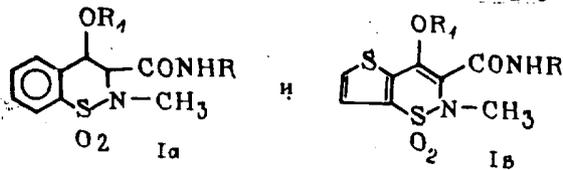


30 в которой, когда А вместе с двумя атомами углерода образует бензольное кольцо, то R - 2-пиридил, 6-хлор-2-пиридил, 6-метил-2-пиридил, 5-метил-3-изооксазолил, или когда А вместе с двумя атомами углерода образует тиофеновое кольцо, то R - 2-пиридил, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (III)



40 где R₁ имеет указанные значения;
X - галоген,
при нагревании в среде инертного органического растворителя.

Т а б л и ц а 1



Формула	R	R ₁		Доза, мг/кг	Ингибирование, %
		R ₂	R ₃		
Ia	2-Пиридил	H	C(CH ₃) ₂ CO ₂ CH ₃	32	37,44
	"	H	C(CH ₃) ₃	32	37,48
	"	H	n-C ₇ H ₁₅	32	42,46
	"	H	n-C ₃ H ₇	32	43,54
	"	H	n-C ₆ H ₁₃	32	32
	"	CH ₃	CH ₃	32	34
	"	CH ₃	C ₂ H ₅	32	35
	"	CH ₃	n-C ₃ H ₇	32	23
	"			100	46
	"	CH ₃	n-C ₇ H ₁₅	32	50
	"	CH ₃	i-C ₇ H ₁₅	32	43
	"	CH ₃		10	21
	"	H	C ₆ H ₅	32	40
	"			3,2	25
	"			10	39
	"			32	46
Ia	2-Пиридил	CH ₃	C ₆ H ₅	32	15
	"			100	36
	"	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	32	21
	"			100	45

Формула	R	R ₁		Доза, мг/кг	Ингибирование, %
		R ₄	R ₅		
Ia	2-Пиридил	CH ₃	C ₂ H ₅	32	41,51
	"	CH ₃	CH ₃	32	13
	"			100	27
	"	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	32	17
	"			100	40
	"	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	32	30
	"	CH ₃	n-C ₄ H ₉	32	43
	"	CH ₃		32	27
	"	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	10	34
	"			32	41
	"	CH ₃	i-C ₃ H ₇	32	31
	"	CH ₃	n-C ₃ H ₇	32	47
	"	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	32	49,52

Продолжение табл. 1

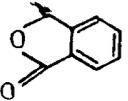
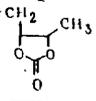
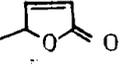
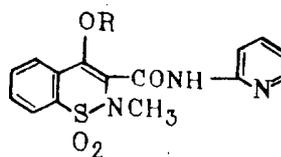
Формула	R	R ₁		Доза, мг/кг	Ингибирование, %
		$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{OR}_5 \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \text{R}_4 \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$			
		R ₄	R ₅ ^a		
Ia	6-Хлор-2-пиридил	CH ₃	C ₂ H ₅	32, 100	17, 29
Ia	6-Метил-2-пиридил	CH ₃	C ₂ H ₅	32	36
Ia	5-Метил-3-изоксазолил	CH ₃	C ₂ H ₅	100	24
Ib	2-Пиридил	CH ₃	C ₂ H ₅	3, 10	22, 39
Ia	2-Пиридил			32	52
				18	39
"	"	-CH ₂	CH ₃	32	34
"	"			32, 100	18, 25
"	"			32	51
"	"	CH ₃		Неактивно	

Таблица 2



Эфир	R	Продолжительность испытания, неделя	Температура, °C	Заключение
1	CH ₃			Стабильно
2	-COCH ₃	12	50	Неустойчиво
3	-COCH ₂ CH ₂ CH ₃	2	50	"

Редактор А. Козориз

Техред М. Дидык

Корректор В. Гирняк

Заказ 5087/59

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101