

(19) **KG** (11) **142** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>6</sup> **C07D 513/04**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1591813

(21) 4356752/SU

(22) 28.10.1988

(31) A 2855/87

(32) 29.10.1987

(33) AT

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

(71) Хафслунд Никомед Фарма Акциенгезельшафт, АТ

(72) Дитер Биндер, Франц Ровенски, Хуберт Петер Фербер, АТ

(73) Хемиш Фармацойтише Форшунгсгезельшафт мбХ, АТ

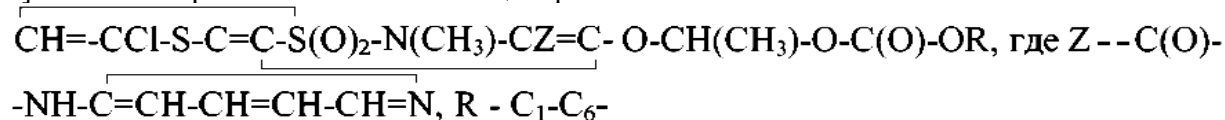
(56) Патент США №4180662, кл. C07D 513/04, опубл. 1985

Европейский патент №144177, кл. C07D 513/04, опубл. 1985

Европейский патент №207622, кл. C07D 513/04, опубл. 1987

(54) Способ получения еноловых эфиров амидов 1,1-диоксо-6-хлор-4-окси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено [2,3-е]-тиазин-3-карбоновой кислоты

(57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности способа получения еноловых эфиров амидов 1,1-диоксо-6-хлор-4-окси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено-[2,3-е]тиазин-3-карбоновой кислоты общей ф-лы



алкил, обладающих противовоспалительным действием, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных соединений указанного класса. Процесс ведут реакцией карбоната щелочного металла сначала с соединением ф-лы II, а затем с соединением ф-лы III: X-OH(II), CH<sub>3</sub>CH(Y)OC(O)OR(III), где Y - галоген; X и R см. выше, при нагревании в среде инертного полярного растворителя. Желательно в качестве растворителя использовать ацетон, процесс вести при кипячении с добавлением 1.5-2.0 моль NaI на 1 моль эфира III. Новые соединения вызывают 50 %-ное торможение воспаления, вызванного карагенином, в дозе 0.29 мг/кг (против 0.46 мг/кг для хлортеносикама) при практически одинаковой с известным токсичности (LD<sub>50</sub> в пределах 24-96 мг/кг). 4 з.п. ф-лы, 2 табл.

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения новых соединений - еноловых эфиров амидов 1,1-диоксо-6-хлор-4-ок-си-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено [2,3-е]тиазин-3-карбоновой кислоты, обладающих противовоспалительной активностью, что предполагает возможность их применения в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных в ряду амидов 1,1-ди-оксо-6-хлор-4-окси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено [2,3-е]тиазин-3-карбоновой кислоты с более сильным противовоспалительным действием в этом ряду соединений.

Пример 1. Получение амида 1,1-диоксо-6-хлор-4-(1-этоксикарбонил-окси)-этокси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено [2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоновой кислоты (соединение 1).

Кипятят 10 г (26.9 ммоль) амида 1,1-диоксо-6-хлор-4-окси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоновой кислоты, 9.29 г (99.5 ммоль) карбоната калия и 15.1 г (99.5 ммоль) 1-хлорэтилкарбоната в 150 мл ацетона 20 ч. Затем добавляют 24.5 г (163.3 ммоль) йодистого натрия и кипятят еще 5 ч. После этого осажденный хлористый натрий отсасывают, фильтрат выпаривают и распределяют между 100 мл хлористого метилена и 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделяют и органическую фазу промывают 100 мл воды и 20 мл 3 %-ного раствора бисульфита натрия. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Полученный маслянистый сырой продукт (17.5 г) фильтруют через силикагель (100 г силикагеля-60, размер зерен 0.04-0.063 мм, растворитель хлористый метилен : этил ацетат 9:1). Получают 10.1 г светло-оранжевых кристаллов. Последние растворяют в 17 мл диоксана при температуре кипения, раствор смешивают с 0.6 г активированного угля и затем фильтруют в горячем состоянии. Охлаждают и смешивают с 40 мл диэтилового эфира. Осажденные бесцветные кристаллы отсасывают, промывают эфиром и сушат при 50°C/1 мбар. Выход 6.3 г бесцветных кристаллов (48 % от теории), т.пл. 148°C (разложение).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 8.9 (с. шир. 1H, -NH-); 8.3 (м. 2H, Py-H); 7.8 (м. 1H, Py-H); 7.2 (с. 1H, Th-H); 7.1 (м. 1H, Py-H); 6.5 (к., 1H, O-CH-O); 4.1 (к., 2H, -CH<sub>2</sub>-); 3.2 (с., 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.7 (д., 3H, -CH-CH<sub>3</sub>); 1.2 (т., 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 157.9, 153.1, 147.9, 142.1, 137.9, 135.9, 135.5, 134.9, 121.1, 120.1, 113.9, 100.1, 64.4, 36.7, 19.0, 13.7.

Пример 2. Изучение противовоспалительных свойств. Опыт с опуханием лапы у крысы, вызванным каррагенином.

Уменьшающее интенсивность воспаления действие тест-веществ проверяли их тормозящим действием на опухание лапы у крысы, вызванное каррагенином.

В качестве тест-вещества использовали:

хлортеноксиам: амид 1,1-диоксо-6-хлор-4-окси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоновой кислоты;

еноловый эфир хлортеноксиама: амид 1,1-диоксо-6-хлор-4-[1-(этоксикарбонил-окси) этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоновой кислоты (соединение 1);

пироксиам: амид 1,1-диоксо-2-метил-N-(2-пиридил)-4-окси-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоновой кислоты;

еноловый эфир пироксиама: амид 1,1 -диоксо-4-[1-(этоксикарбонил-окси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-1,2-бензотиазин-3 -карбоновой кислоты.

Перед началом опыта определяли объем правой задней лапы крысы при помощи плетизмометра и поддерживали вытеснение воды в миллилитрах. Тест-вещества вводили как суспензию в 0.5 %-ной карбоксиметил-целлюлозе оральным путем при помощи желудочного зонда. Дозировка составляла 0.3; 1.0; 3.0 и 10 мг/кг массы тела. На одно вещество и на одну дозу или на контроль испытывали 8 животных. Через 1 ч провоцировали воспаление инъекций 0.05 мл 2 %-ного раствора лямбда-каррагенина в изотоническом растворе в правые задние лапы подопытных животных. Через 3 и 4 ч после проявления воспаления проводили второе определение объема правых задних лап крыс

при помощи плетизмометра.

Величины доз торможения воспаления (в процентах) приведены в табл. 1. Из этих величин вычисляли 80 и 50 % 1HD (дозу торможения); 80 % 1HD указывает ту дозу массы тела, которая может тормозить воспаление на 80 %.

Пример 3. Определение острой токсичности.

Для определения острой токсичности крысам вводят орально испытуемые вещества. На дозу и пол крыс испытывают 5 животных и регистрируют возможные наступающие случаи смерти вплоть до 2 недель после обработки испытуемыми веществами.

В качестве испытуемых веществ служат:

хлортеноксиам: амид 1,1-диоксо-6-хлор-4-окси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоновой кислоты;

еноловый эфир хлортеноксиама: амид 1,1-диоксо-6-хлор-4-(1-(этоксикарбонилокси)этокси)-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоновой кислоты.

Результаты острой токсичности соединения 1 и хлортеноксиама представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что смертельная доза изученных веществ составляет более 24 мг/кг массы тела и менее 96 мг/кг массы тела.

При дозе 96 мг/кг массы тела при введении хлортеноксиама погибают 6-10 животных, при введении енолового эфира хлортеноксиама погибают 4-10 животных.

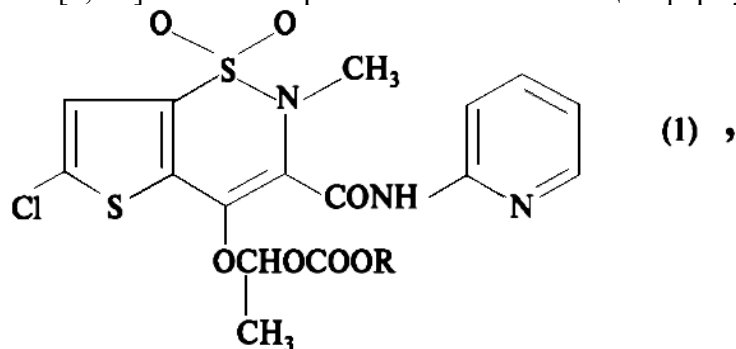
Пример 4. Получение геля соединения 1.

В технологической установке растворяют 8 г амида 1,1-диоксо-6-хлор-4-[1-(этоксикарбонилокси)этокси]-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоновой кислоты в 4717 г этанола и 2082 г воды. В этот раствор вводят частями при перемешивании 167 г карбонола. После добавки 139 г лувитола ЕНО исходную смесь нейтрализуют раствором, приготовленным из 83 г диизопропиламина, 833 г этанола и 833 г воды, и затем при помощи раствора, состоящего из 28 г диизопропиламина, 555 г этанола и 555 г воды, устанавливают величину рН 7.5. Гель помещают в тубики.

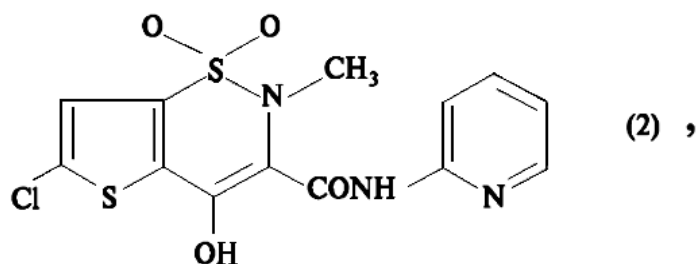
Таким образом, новые соединения по противовоспалительной активности превосходят хлортеноксиам при практически одинаковой токсичности.

### Формула изобретения

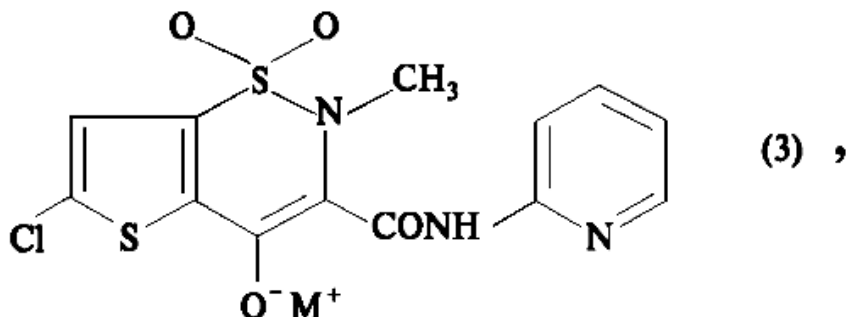
Способ получения еноловых эфиров амидов 1,1-диоксо-6-хлор 4-окси-2-метил-N-(2-пиридил)-2Н-тиено[2,3-е]тиазин-3-карбоновой кислоты общей формулы



где R-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> - алкил, отличающийся тем, что хлортеноксиам формулы



обрабатывают карбонатом щелочного металла и образующуюся соль хлортеноксикама формулы



где  $M^+$  - катион щелочного металла, непосредственно в реакционной смеси подвергают взаимодействию с эфиром общей формулы



где R имеет указанное значение; X - галоген при нагревании в инертном в условиях реакции полярном растворителе.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве карбоната щелочного металла берут карбонат калия предпочтительно в 3 - 4-кратном избытке.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве инертного в условиях реакции полярного растворителя берут ацетон.

4. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что взаимодействие соли хлортеноксикама общей формулы 3 с эфиром общей формулы 4 ведут при кипячении с обратным холодильником.

5. Способ по пп. 1-4, отличающийся тем, что, с целью ускорения взаимодействия соли хлортеноксикама формулы 3 с эфиром общей формулы 4, вводят йодистый натрий в количестве 1.5 - 2.0 моль на 1 моль эфира общей формулы 4.

Таблица 1

Вещество	Доза торможения воспаления, %		
	Через 3 ч после каррагенина, мг/кг	Через 4 ч после каррагенина, мг/кг	Геометрическая средняя величина, мг/кг
80%-ное торможение воспаления			
Еноловый эфир хлортеноксикама (соединение 1)	3.01	3.03	3.02
Хлортеноксикам	Не достигается	Не достигается	Не достигается
Пироксикам	“-	“-	“-
Еноловый эфир пироксикама	“-	“-	“-
50%-ное торможение воспаления			

Еноловый эфир хлор- теноксиама (соединение 1)	0.23	0.36	0.29
Хлортеноксиам	0.35	0.60	0.46
Пироксиам	3.88	5.06	4.43
Еноловый эфир пироксиама	10	10	10

Таблица 2

Группа	Доза, мг/кг	Число смертельных случаев/число животных			
		Хлортеноксиам		Еноловый эфир хлортенок- сикама (соединение 1)	
		Самец	Самка	Самец	Самка
1	0	0/5	0/5	0/5	0/5
2	1.5	0/5	0/5	0/5	0/5
3	6.0	0/5	0/5	0/5	0/5
4	24.0	0/5	0/5	0/5	0/5
5	96.0	2/5	4/5	3/5	1/5

Ответственный за выпуск      Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03