

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 150069 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 0130/82

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 417/12

(22) Indleveringsdag: 14 jan 1982

(41) Alm. tilgængelig: 16 jul 1982

(44) Fremlagt: 01 dec 1986

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 15 jan 1981 US 225162

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; New York, US.

(72) Opfinder: Joseph George *Lombardino; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

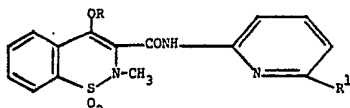
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af
N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider

(57) Sammendrag:

Forbindelserne er nyttige som ikke steroidale antiinflammatoriske midler, især til indgivning ad topisk vej. En særlig fordelagtig forbindelse er den, hvori R er n-butyl, og R¹ er H.

130-82

N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-derivater med formlen



hvor R er (C₂-C₉)alkanoyl, benzoyl, toluoyl, thenoyl, furoyl, alkansulfonyl eller benzensulfonyl, og R¹ er H eller CH₃, fremstilles ved acylering af den tilsvarende forbindelse, hvori R er H, med enten (a) et syrehalogenid med formlen RX, hvori X er chlor eller brom, eller (b) et carboxylsyreanhydrid med formlen (R)₂O, hvor R ikke kan være alkansulfonyl eller benzensulfonyl.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af N-(2-pyridyl-2-methyl-4-acyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider, som er hidtil ukendte og nyttige forbindelser, der er af særlig værdi på grund af deres enestående kemoterapeutiske egenskaber.

Man har tidligere gennemført forskellige forsøg på at opnå nye og bedre antiinflammatoriske midler. Disse anstrengelser har for det meste involveret synteser og afprøvninger af forskellige steroid-forbindelser, såsom corticosteroiderne eller ikke-steroid-forbindelser af syrenatur, såsom phenylbutazon, indomethacin og en forbindelse kendt under navnet piroxicam. Sidstnævnte forbindelse tilhører en gruppe antiinflammatoriske 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider, der er omtalt i US patentskrift nr. 3 591 584. I den fortsatte søgen efter forbedrede antiinflammatoriske midler er der imidlertid behov for midler, som er tilpasset lokal anvendelse.

Fra US patentskrift nr. 3 862 319 er det kendt, at bl.a. N-(2-pyridyl)- og (N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid er nyttige til behandling af thrombosis ved oral eller parenteral indgift til dyr, herunder mennesker.

Man har nu fundet, at visse hidtil ukendte acylderivater af henholdsvis N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid er nyttige som terapeutiske midler af ikke-steroid karakter til afhjælpning af forskellige inflammatoriske tilstande, herunder sådanne tilstande i huden ved topisk indgift. De hidtil ukendte forbindelser har den i krav 1's indledning anførte formel. Disse forbindelser er nyttige til afhjælpning af inflammatoriske tilstande, især når de indgives ad topisk vej.

Typiske og foretrukne forbindelser blandt de omhandlede forbindelser indbefatter N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acetoxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-(n-butyroxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-acetoxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-benzoyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-benzoyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-methansulfonyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-methansulfonyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Disse forbindelser er særligt effektive til behandling af forskellige inflammatoriske tilstande i huden, når de anvendes ad topisk vej.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Ved variant (a) af fremgangsmåden ifølge opfindelsen behandler man N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid eller N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med et acylhalogenid med formlen RX, hvori R har den i krav 1's indledning anførte betydning, og hvori X betegner enten chlor eller brom. Denne omsætning gennemføres normalt i et ved omsætningen inert organisk opløsningsmiddel under stort set vandfrie forhold og i nærvær af en passende mængde af en passende base. Omsætningen gennemføres i almindelighed med mindst én molær ækvivalent mængde af acylhalogenidet ved temperaturer på fra ca. 0 °C op til ca. 50 °C igennem en tidsperiode på ca. 0,5 time til 64 timer, skønt det

sædvanligvis er mest bekvemt at gennemføre omsætningen ved stuetemperatur. Skønt man kan anvende et hvilket som helst inert organisk opløsningsmiddel, er det i almindelighed mest bekvemt at anvende så-

5 danne opløsningsmidler som aromatiske carbonhydrider, halogenerede lavere carbonhydrider, lavere alkylketoner, lavere alkylestere af lavere alkancarbonhydrid-carboxylsyrer, lavere dialkylethere, dioxan og tetrahydrofuran. Foretrukne aromatiske carbonhydrider in-

10 kluderer benzen, toluen og xylene; foretrukne halogenerede lavere carbonhydrider inkluderer methylenchlorid, chloroform, ethylendichlorid og s-tetrachlorethan; foretrukne lavere alkylketoner inkluderer acetone, methylethylketon og isobutylketon; foretrukne lavere

15 alkylestere inkluderer methylacetat, ethylacetat, isopropylacetat, methylpropionat og ethylpropionat; medens foretrukne lavere dialkylethere inkluderer diethylether, diisopropylether og di-n-butylether. Passende standardbasemidler til anvendelse ved den foreliggende

20 fremgangsmåde inkluderer alkalimetall- og jordalkalimetall-oxider, -hydrogencarbonater og -carbonater, såsom magnesiumoxid, natriumhydrogencarbonat, natriumcarbonat og magnesiumcarbonat, såvel som tertiære aminer, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin og pyridin. Det skal be-

25 mærkes, at det anvendte standardbasemiddel må være til stede i tilstrækkelig stor mængde til at neutralisere det ved omsætningen frigjorte hydrogenhalogenid. Triethylamin er mest foretrukket, eftersom det let kan fjernes fra reaktionsblandingen i form af et uopløseligt fast

30 hydrogenhalogenid-bundfald.

Ifølge den alternative variant (b) fremstilles de omhandlede forbindelser, hvori R er forskellig fra (C_1-C_6)

alkansulfonyl eller benzensulfonyl, ved at man under stort set vandfrie forhold bringer den passende N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-udgangsforbindelse i kontakt med et acyleringsmiddel valgt blandt de tilsvarende carboxylsyreanhydrider med formlen $(R)_2O$, hvori R har den i krav 1's indledning anførte betydning med undtagelse af det ovenfor fremførte forbehold. Denne omsætning gennemføres normalt i nærvær af en organisk base, såsom tertier amin, som katalysator (skønt dette ikke er absolut nødvendigt), ved en temperatur på fra ca. 20 °C op til ca. 120 °C i en tidsperiode på ca. 0,5 time til ca. 24 timer. Det molære forhold mellem acyleringsmidlet og 4-hydroxy-udgangsmaterialet bør være på fra ca. 1:1 til ca. 5:1, medens den anvendte mængde tertier amin normalt udgør ca. 25-150 vægt pct. af det omtalte acyleringsmiddel (den tertiære amin kan anvendes som opløsningsmiddel for reaktionen ved simpelt hen at anvende et overskud deraf). Skønt det er absolut muligt og endog i visse tilfælde i høj grad ønskeligt, at gennemføre omsætningen uden tilstedeværelse af et opløsningsmiddel, kan der være tilfælde, hvor anvendelsen af et passende ved omsætningen inert organisk opløsningsmiddel klart er indikeret, f.eks. hvis og når det anvendte acyleringsmiddel er en fast forbindelse. Egnede opløsningsmidler inkluderer neutrale, inerte, vandfrie organiske opløsningsmidler, såsom acetone, methylethylketon, benzen, toluen, xylen, dioxan, tetrahydrofuran, methylenchlorid, chloroform, ethylen-dichlorid, tetrachlorethan, methylacetat, ethylacetat, isopropylacetat, methylpropionat, ethylpropionat, diethylether, diisopropylether, di-n-propylether og lignende. Som tidligere anført gennemføres omsæt-

ningen imidlertid sædvanligvis uden tilstedeværelse af et sådant opløsningsmiddel, ved at man simpelt hen anvender et overskud af acyleringsmidlet, der-
som sidstnævnte er en væske. Tilsvarende kan et over-
5 skud af den tertiære amin-reaktionskomponent ligeledes tjene som et opløsningsmiddel. Foretrukne tertiære aminer til anvendelse som opløsningsmidler og/eller som katalytisk virkende reaktionskomponenter ved denne omsætning inkluderer triethylamin, dimethylanilin, pyridin, picolin, lutiden, collidin og quinolin.
10

De udgangsmaterialer, der kræves til fremstilling af de hidtil ukendte omhandlede N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-derivater, er begge velkendte forbindelser.
15 F.eks. er N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (piroxicam) og N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid begge fuldstændigt beskrevet i US patentskrift nr. 3 591 584,
20 udstedt til J. G. Lombardino, såvel som i en artikel af J. G. Lombardino et al. i Journal of Medicinal Chemistry, bind 16, side 493 (1973), hvori også er omtalt deres syntese fra tilgængelige materialer. De til fremstilling af de omhandlede derivater anvendte acyleringsmidler er alle kommercielt
25 tilgængelige materialer.

De omhandlede N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-forbindelser lader sig let tilpasse til terapeutisk anvendelse som antiinflammatoriske midler. F.eks. udviser N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-(n-butyryloxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, der er et
30

typisk og foretrukket middel blandt de omhandlede forbindelser, bemærkelsesværdig aktivitet ved standardafprøvningen på carrageenin-fremkaldt rottefodsødem [beskrevet af C. A. Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. bind 111, side 544 (1962)],
5 hvor man fandt, at det forårsagede en 53% inhibering i opsvulmningen ved et dosisniveau på 33 mg/kg, når det blev indgivet peroralt. Man har fundet, at N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-(n-butyryloxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid udviste sin terapeutiske virkning på rotter, når det blev afprøvet peroralt i dosisniveauer på 0,33 - 33 mg/kg, idet det endog bibeholdt anti-inflammatorisk aktivitet i signifikant høj udstrækning på dyr, der havde udergået
10 adrenalectomi.
15

De blodniveauer, som opnås efter topisk påføring af de heri beskrevne benzothiazin-dioxid-acylderivater, er særdeles bemærkelsesværdige. Man har f.eks. fundet, at N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-(n-butyryloxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid frembragte blodniveauer af piroxicam hos hunde så høje som 0,11 g/ml efter 48 timers forløb, når de blev påført i form af en salvebase ved koncentrationsniveauet 1 %, medens selve piroxicam, når det blev indgivet under
20 de samme betingelser og i højere koncentrationer på 5%, fremkaldte blodniveauer, der ikke var højere end 0,05 g/ml igennem en 72 timers periode.
25

De her beskrevne antiinflammatoriske N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider kan indgives ad peroral, parenteral eller
30 topisk vej. Forbindelserne indgives mest ønskværdigt i doseringer på fra ca. 10 mg op til ca. 1000 mg. pr.

dag, skønt variationer nødvendigvis vil forekomme
afhængigt af vægt og tilstand af det individ, der
behandles, og af den specielt valgte indgivningsvej.
Imidlertid anvendes mest ønskeligt et doseringsniveau
5 i området fra ca. 0,16 mg til ca. 16 mg pr. kg legems-
vægt pr. dag. Variationer kan ikke desto mindre fore-
komme afhængigt af den dyreart, der behandles, og dens
individuelle reaktion på det omtalte lægemiddel, så-
vel som af typen af farmaceutisk formulering og den
10 tidsperiode og de tidsintervaller, hvor en sådan ind-
gift gennemføres. I visse tilfælde kan doserings-
niveauer under den nedre grænse af ovenfor omtalte
område være mere end tilstrækkelig, medens der i
andre tilfælde kan anvendes endnu større doser uden
15 skadelige bivirkninger, forudsat at sådanne højere
doseringsniveauer først opdeles i flere mindre doser
til indgift døgnet igennem.

De omhandlede N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acyloxy-2H-
1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-forbindelser
20 kan indgives alene, eller i kombination med farma-
ceutisk acceptable bærestoffer ad enhver af de tre
tidligere anførte indgivningsveje.

Aktiviteten af de omhandlede forbindelser som anti-
inflammatoriske midler fastlægges bedst ved anvendelse
25 af den tidligere omtalte standard-afprøvningsmetode
for carragenin-fremkaldt rottefodsødem i overensstem-
melse med den almene fremgangsmåde, der er beskrevet
af C. A. Winter et al., og som tidligere er omtalt i
30 Proceedings of the Society of Experimental Biology and
Medicine, bind 111, side 544 (1962). Ved denne afprøv-
ning bestemmes antiinflammatorisk aktivitet som den
procentvise inhibering af ødem-dannelsen i bagpoten på

han-albino rotter (vægt 150-190 g) som reaktion på en
indsprøjtning af carrageenin sub-plantart. Carrageeninet
indsprøjtes som en 1%ig vandig suspension (0,05 ml)
1 time efter peroral indgift af lægemidlet, som nor-
5 malt indgives i form af en vandig opløsning. Ødem-
dannelsen bedømmes derpå 3 timer efter indsprøjtningen
af carrageenin ved måling af den indsprøjtede potes
volumen oprindeligt såvel som på 3 timers tidspunktet.
Volumenforøgelsen 3 timer efter indsprøjtningen af
10 carrageenin er udtryk for den individuelle reaktion.
En forbindelse betragtes som værende aktiv, dersom for-
skellen i reaktion mellem de med midlet behandlede dyr
(6 rotter pr. gruppe) og kontrolgruppen (dvs. dyr, som
kun modtog bærestoffet) er signifikant i sammenlig-
15 ning med de resultater, som opnås ved hjælp af stan-
dardforbindelser, såsom acetylsalicylsyre i mængden
100 mg/kg eller phenylbutazon i mængden 33 mg/kg,
begge ved peroral indgift.

De følgende eksempler belyser fremgangsmåden ifølge
20 opfindelsen nærmere.

EKSEMPEL 1

En blanding bestående af 1,66 g (0,005 mol) N-(2-
pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-
carboxamid-1,1-dioxid (piroxicam) i suspension i
25 5 ml pyridin og 3 ml eddikesyreanhydrid blev opvarmet
på dampbad, indtil man opnåede en opløsning. Den så-
ledes dannede gule opløsning blev derpå yderligere
opvarmet på denne måde igennem 0,5 time, hvorpå den
fik lov at køle til stuetemperatur (25 °C). Efter
30 koncentration af den således dannede reaktionsblan-
ding til et lille rumfang under reduceret tryk, op-
nåede man til sidst (efter lang henstand) et gult
bundfald som det ønskede reaktionsprodukt. Dette
materiale blev derpå indvundet ved hjælp af et suge-
35 filter, vasket grundigt med diethylether og vacuum-

tørret til dannelse af 220 mg (12%) rent N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acetoxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp.: 280-282 °C. Det rene produkt blev yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi og infrarødt absorptionsspektrum. En negativ reaktion med ferrichloridreagens indikerede fraværet af hydroxylgruppen i 4-stillingen.

EKSEMPEL 2

I en tør trehalset rundbundet kolbe indeholdende 25 ml methylenchlorid under en tør nitrogenatmosfære ved 0 °C anbragtes 4,0 g (0,01208 mol) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og 1,22 g (0,01208 mol) triethylamin (1,7 ml), efterfulgt af langsom og omhyggelig tilsætning af 1,54 g (0,0145 mol) n-butyrylchlorid (1,5 ml). Den således opnåede opslæmning blev omrørt i kulden (0 °C) i ca. 5 minutter og fik derpå lov at opvarmes til stuetemperatur (25 °C) og holdt under omrøring ved denne temperatur i ca. 16 timer (dvs. natten over). Den færdige reagerede reaktionsblanding blev derpå afkølet i isbad og filtreret i kold tilstand til fjernelse fra blandingen af så meget triethylaminhydrochlorid som muligt. Den således opnåede blanding (i form af filtratet) blev derpå koncentreret under vacuum til en skummende olie, som derpå blev genopløst i frisk methylenchlorid og behandlet i form af en vask med to friske 25 ml portioner vand. Den organiske fase, som separerede ud, blev derpå tørret over vandfrit magnesiumsulfat og filtreret efterfulgt af koncentration under vacuum endnu en gang til dannelse af en tyk, klar, gul olie.

Den ovennævnte olie blev opløst i 100 ml ethylacetat og vasket to gange med forskellige 50 ml portioner af mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Den fra-

separerede organiske fase blev derpå vasket tilbage med 50 ml vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, efterfulgt af filtrering og koncentration til en tyk olie. Denne olie blev derpå anbragt under højt vacuum til dannelse af et skum, som derpå blev opløst i den mindst mulige mængde ethylacetat (15 ml) til dannelse af en opløsning. Afkøling og skrabning af sidstnævnte opløsning gav til sidst et hvidt krystallinsk fast stof, som derpå blev opsamlet ved filtrering under sugning, vasket med en lille mængde diethylether og tørret i en desikator. På denne måde opnåede man til slut 1,1 g (23%) rent N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-(n-butyryloxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp.: 111-113 °C. Det rene produkt blev yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi og elementæranalyse.

Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{19}H_{19}N_3O_5S$: C: 56,85, H 4,77, N 10,47

Fundet: C: 56,27, H 4,82, N 10,47.

EKSEMPEL 3

I en 75 ml trehalset rundbundet kolbe udrustet med magnetomrører, tilsætningstragt og tilførselsrør for nitrogen anbragtes 2,0 g (0,0060 mol) N-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og 25 ml methylenchlorid, alt sammen under en nitrogenatmosfære. Man påbegyndte omrøringen, og der dannedes snart en gul opløsning, til hvilken man hurtigt tilsatte 0,842 ml (0,0060 mol) triethylamin. Denne opløsning blev derpå afkølet i et isbad samtidig med, at man langsomt tilsatte dråbevis i løbet af 5 minutter fra en tilsætnings-tragt en opløsning bestående af 0,848 ml (0,00724 mol) benzoylchlorid opløst i 10 ml methylenchlorid. Den således dannede reaktionsblanding fik lov til at stå under omrøring ved stuetemperatur igennem ca 4

timer. Efter afslutningen af dette tidsforløb blev den færdigreagerede reaktionsblanding behandlet med 20 ml vand, og pH i det vandig lag blev justeret til pH 8 ved hjælp af natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag, som udseparerede på dette punkt, blev fjernet og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Inddampning af det således dannede filtrat førte til et hvidt skum, som derpå blev behandlet med 10 ml ethylacetat og bragt i opslæmning i 5 minutter. Der udkrystalliseredes snart et hvidt, fast bundfald. Dette materiale blev indvundet ved hjælp af sugefiltrering og vasket grundigt med ethylacetat for til sidst at danne rent N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-benzoyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (smp. 145-148 °C) i et udbytte på 508 mg (19,5%). Det rene produkt blev yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi og infrarøde absorptionsdata foruden elementæranalyse.

Elementæranalyse

Beregnet for $C_{22}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$: C 58,27, H 4,19, N 9,26
Fundet: C 58,02, H 4,18, N 9,01.

Derpå indvandt man endnu en krystallinsk portion (477 mg) fra moderluden. Denne smeltede ved 153-154 °C og viste sig at være i enhver henseende identisk med det oprindelige reaktionsprodukt.

EKSEMPEL 4

I en 75 ml trehalset rundbundet kolbe udrustet med magnetomrører, tilsætningstragt og tilførselsrør for nitrogen anbragtes 2,0 g (0,0060 mol) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 30 ml methylenchlorid og 0,842 ml (0,0060 mol) triethylamin (alt dette under en nitrogenatmosfære). Man påbegyndte omrøring, og der dannedes snart en gul opløsning. Opløsningen blev derpå afkølet i isbad, samtidig med at man

fra tilsætningstragten langsomt tilsatte en opløsning bestående af 0,564 ml (0,0072 mol) methansulfonylchlorid (mesylchlorid) opløst i 10 ml methylenchlorid dråbevis i løbet af 5 minutter. Efter afslutningen af dette tidsforløb dannedes et

5 tungt hvidt bundfald, og den derved fremkomne suspension blev omrørt ved stuetemperatur (25 °C) natten over i løbet af ca. 16 timer. Den færdige reaktionsblanding blev derpå behandlet med 50 ml methylenchlorid under omrøring til dannelse af en gul opløsning,

10 efterfulgt af tilsætning af 50 ml vand og yderligere omrøring igennem 5 minutter. pH af den vandige fase, der nu var på pH=2, blev derpå justeret til en pH-værdi på 12 ved tilsætning af natriumhydrogencarbonatopløsning. Det fraseparerede organiske

15 lag blev derpå tørret over vandfrit magnesiumsulfat og filtreret, og det klare filtrat blev derpå koncentreret under vacuum til dannelse af et gult fast stof, der derpå blev bragt i opslæmning med 50 ml ethylacetat. Dette sidstnævnte produkt blev derpå indvundet ved hjælp af et sugefilter og lufttørret til

20 endelig dannelse af 2,02 g (81%) rent N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-methansulfonyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp. 175-178 °C. Det rene produkt blev yderligere karakteriseret ved hjælp af

25 massespektroskopi og infrarødt absorptionsspektrum foruden elementæranalyse.

Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{16}H_{15}N_3O_6S_2$: C 46,93, H 3,69, N 10,26

Fundet: C 47,07, H 3,93, N 10,17.

30 EKSEMPEL 5

I en 250 ml trehalset rundbundet kolbe udrustet med magnetomrører, tilsætningstragt og tilførsels-

rør for nitrogen anbragtes 3,0 g (0,0086 mol) N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 125 ml methylenchlorid og 1,2 ml (0,0086 mol) triethylamin, mens
5 det hele befandt sig under en tør nitrogenatmosfære. Man påbegyndte derpå omrøring, og opløsningen blev afkølet i et isbad, medens man langsomt tilsatte dråbevis fra tilsætningstragten i løbet af en periode på 5 minutter en opløsning bestående af 0,743 ml
10 (0,010 mol) acetylchlorid opløst i 30 ml methylenchlorid. Den således dannede reaktionsblanding fik derpå lov at henstå under omrøring ved stuetemperatur igennem ca. 16 timer (dvs. natten over). Efter afslutningen af dette tidsrum blev den færdigreagerede reaktionsblanding behandlet med 30 ml vand, og
15 pH i det vandige lag blev justeret til en værdi på pH=10 ved hjælp af natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag, der på dette punkt udseparerede, blev fjernet og derpå tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Inddampning af det således opnåede filtrat til omtrent tørhed under reduceret tryk førte til en gul gummi, som derpå blev opløst i 10 ml ethylacetat og omrørt i 10 minutter. Et fast gult bundfald udkrystalliseredes snart. Dettemateriale blev
20 derpå indvundet ved hjælp af et sugefilter og vasket grundigt med ethylacetat for til sidst at danne 1,12 g (34%) rent N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-acetoxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp. 159-162 °C. Det rene produkt blev yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi, tyndtlagschromatografi og infrarødt absorptionsspektrum foruden
30 elementæranalyse.

Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{18}H_{17}N_3O_5S$: C 55,80, H 4,42, N 10,84

Fundet: C 55,50, H 4,49, N 10,95.

EKSEMPEL 6

- 5 Man anbragte i en 250 ml trehalset rundbundet kolbe
udrustet med magnetomrører, tilsætningstragt og til-
førselsrør for nitrogen 3,5 g (0,01013 mol) N-(6-
methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzo-
thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og 50 ml methylen-
10 chlorid, mens det hele befandt sig under en nitrogen-
atmosfære. Man påbegyndte omrøring, og til den
således dannede organiske suspension sættes
1,4 ml (0,0101 mol) triethylamin. Den således opnåede
gule opløsning blev derpå afkølet i et isbad, medens
15 man tilsatte langsomt dråbevis i løbet af en periode
på 10 minutter fra tilsætningstragten en opløsning
bestående af 1,4 ml (0,0121 mol) benzoylchlorid op-
løst i 10 ml methylenchlorid. den således opnåede
reaktionsblanding fik derpå lov at stå under om-
20 røring ved stuetemperatur (25 °C) i ca. 64 timer
(dvs. over en week-end). Efter afslutningen af
dette tidsforløb blev den færdig reagerede reak-
tionsblanding behandlet med 50 ml vand, og pH af
det vandige, sure lag blev justeret til pH=12 ved
25 hjælp af natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag,
der på dette punkt udskiltes, blev fjernet og derpå
tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Inddampning af
det således dannede filtrat til omtrent tørhed under
reduceret tryk førte til et gult gummiagtigt stof,
30 som derpå blev bragt i opslæmning med 30 ml ethyl-
acetat. Et fast gult materiale udkrystalliseredes
snart fra den organiske opløsning og blev indvundet

ved hjælp af et sugefilter. Efter vask af dette materiale med en lille mængde ethylacetat blev det således dannede hvide, faste reaktionsprodukt lufttørret, hvilket til sidst gav 2,09 g (46%) rent N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-benzoyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp. 162-164 °C. Det rene produkt blev yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi, tyndtlagschromatografi og infrarødt absorptionsspektrum foruden elementæranalyse.

10 Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{23}H_{19}N_3O_5S$: C 61,45, H 4,26, N 9,34

Fundet: C 61,10, H 4,62, N 9,30.

EKSEMPEL 7

Man anbragte i en 250 ml trehalset rundbundet kolbe udrustet med magnetisk omrører, tilsætningstragt og tilførselsrør for nitrogen 3,0 g (0,00868 mol) N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 100 ml methylenchlorid og 1,2 ml (0,00868 mol) triethylamin mens det hele befandt sig under en nitrogen atmosfære. Man påbegyndte omrøringen, og der dannedes snart en gul opløsning. Opløsningen blev derpå afkølet i et isbad, medens man tilsatte dråbevis i løbet af en periode på 5 minutter fra tilsætningstragten en opløsning bestående af 0,812 ml (0,0104 mol) methansulfonylchlorid (mesylchlorid). Den derved opnåede reaktionsblanding (en gul opløsning) fik derpå lov at stå under omrøring ved stuetemperatur i ca. 16 timer (dvs. natten over). Efter afslutningen af dette tidsforløb blev den udreagerede reaktionsblanding behandlet med 30 ml vand, og pH af det vandige sure lag blev juste-

ret til pH=10 ved hjælp af natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag, der udskiltes på dette punkt, blev fjernet og derpå tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Inddampning af det således dannede filtrat til omtrent 5 tørhed under reduceret tryk førte til en gul gummiagtig substans, som derpå blev bragt i opslæmning i 30 ml ethylacetat igennem 20 minutter. Fra den organiske blanding blev derpå fjernet et fast materiale ved hjælp af et sugefilter, og det blev lufttørret for 10 til sidst at give 1,57 g (44%) rent N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-methansulfonyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp. 189-191 °C. Det rene produkt blev yderligere karakteriseret ved hjælp af massespektroskopi og infrarødt absorptionsspektrum 15 foruden elementæranalyse.

Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{17}H_{17}N_3O_6S_2$: C 48,22, H 4,04, N 9,92

Fundet: C 48,73, H 4,11 N 10,09.

EKSEMPEL 8

20 De følgende acylderivater af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og N-(6-methyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid blev fremstillet under anvendelse af procedurerne beskrevet i de 25 forudgående eksempler ud fra den passende 4-hydroxyforbindelse i hvert tilfælde:

(1) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-(p-toluoyloxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp. 174-175 °C;

30 (2) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-benzensulfonyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp. 180-182 °C;

(3) N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-(p-toluoyloxy)-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp.
156-158 °C;

5 (4) N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-benzensulfonyl-
oxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp.
168-170 °C.

BIOLOGISK PRØVNING

10 Man fremstillede et farmaceutisk præparat på salve-
form ved sammenblanding af følgende ingredienser i
de nedenfor anførte indbyrdes vægtforhold og på den
senere beskrevne måde:

	N-(2-Pyridyl)-2-methyl-4-(n-butyryloxy)-2H- 1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid	1,0
	Lecithin	0,8
15	Sorbitantrioleat.....	0,1
	"Amerlate P" *	53,0
	"Amerchol L500" **	35,0
	Bivoks	10,0

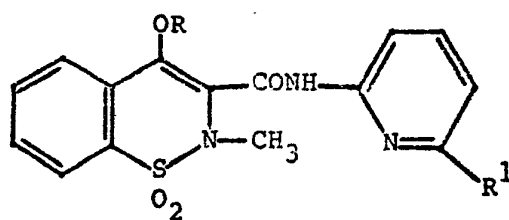
20 * "Amerlate P" er et handelsnavn tilhørende American
Cholesterol Products, Inc., Edison, New Jersey, U.S.A.
for et sterol-emulgerings-blødgørings-penetrations-
produkt, der i hovedsagen består af isopropylesteren
af normale, forgrenede og hydroxysyrer af lanolin.

25 ** "Amerchol L500" er et handelsnavn tilhørende American
Cholesterol Products, Inc., Edison, New Jersey, U.S.A.,
for et sterol-emulgerings-blødgørings-penetrations-
produkt, som hovedsagelig består af en blanding af kon-
centreret multisterolekstrakt indeholdende en udvalgt
fraktion af lanolinsteroler og højere alkoholer.

30 Alle ingredienserne i ovennævnte salvebase (dvs.
den ovenstående kombination af farmaceutiske bære-
stoffer minus den nødvendige aktive bestanddel)

blev først smeltet sammen ved en temperatur under 90 °C, og derpå langsomt kølet til stuetemperatur (25 °C), før den blev forenet med N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-(n-butyryloxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carbox-
5 amid-1,1-dioxid (den nødvendige aktive bestanddel), efterfulgt af yderligere opvarmning og omrøring af den samlede blanding ved ca. 50-60 °C, mens det hele befandt sig under en tør nitrogenatmosfære. Efter afkøling til stuetemperatur blev den således opnåede
10 størknede salve fundet egnet til topisk påføring på dyr. Når man påførte denne salve (som indeholdt den væsentlige aktive bestanddel i et konncentrations-niveau på 1,0%) direkte til huden på hunde, fandt man, at den fremkaldte blodniveauer af N-(2-pyridyl)-2-
15 methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (dvs. piroxicam) så høje som 0,11 g/ml ved 48 timers forløbet efter doseringen, medens selve piroxicamet i den samme salvebase og i en koncentration på 5% ikke fremkaldte niveauer i blodet større end 0,05
20 g/ml igennem en periode på 72 timer.

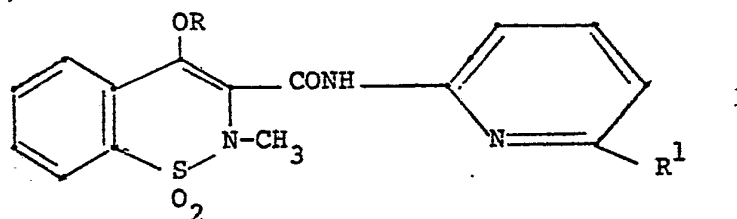
De følgende acyllderivater af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid blev
25 prøvet for antiinflammatorisk aktivitet hos rotter ved anvendelse af standardprøvninger for carrageenin-induceret rottepoteødem ifølge den procedure, der er beskrevet af C.A. Winter et al., som først rapporteret i the Proceedings of the Society for
30 Experimental Society and Medicine, Vol. 111, side 544 (1962). Forbindelserne blev indgivet oralt i de nedenfor angivne dosisniveauer, og de opnåede resultater er rapporteret som % inhibering af ødemdannelse ydet af hver prøveforbindelse sammenlignet med
35 kontrollen (dvs. medium alene uden nogen forbindelse).



	<u>Eks.</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>Dosering</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% inhibering</u>
	1	CH ₃ CO	H	33	50
	3	CH ₆ H ₅ CO	H	33	42
	8 (1)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CO	H	33	28
5	4	CH ₃ SO ₂	H	33	49
	8 (2)	C ₆ H ₅ SO ₂	H	3,0	31
	5	CH ₃ CO	CH ₃	33	52
	6	C ₆ H ₅ CO	CH ₃	3 x 10	51
	8 (3)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CO	CH ₃	33	27
10	7	CH ₃ SO ₂	CH ₃	3 x 10	58
	8 (4)	C ₆ H ₅ SO ₂	CH ₃	33	47

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-acyloxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel:



hvor R betyder (C₁-C₉)alkanoyl, benzoyl, toluoyl, thenoyl, furoyl, (C₁-C₆)alkansulfonyl eller benzen-sulfonyl, og R¹ betyder hydrogen eller methyl, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid eller N-(6-methyl-2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med et acyleringsmiddel valgt blandt (a) et acylhalogenid med formlen RX, hvor R har den ovenstående betydning, og X betyder enten chlor eller brom, og (b) et carboxylsyreanhydrid med formlen (R)₂O, hvor R har den ovenstående betydning, undtagen at den ikke kan være (C₁-C₆)alkansulfonyl eller benzen-sulfonyl.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 alternativ (a), k e n d e t e g n e t ved, at man anvender mindst én molær ækvivalent mængde acylhalogenid i forhold til det respektive N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-udgangsmateriale.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 alternativ (a), k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres under stort set vandfrie forhold i et ved omsætningen

inert opløsningsmiddel i nærvær af en passende mængde af en base.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e -
t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres ved 0 -
5 50 °C igennem 0,5 - 64 timer.
5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e -
t e g n e t ved, at det anvendte opløsningsmiddel er
et halogeneret, lavere carbonhydrid, og standard-
basemidlet er en tertiær amin.
- 10 6. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 alternativ (a),
k e n d e t e g n e t ved, at det fremstillede N-(2-
pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-
carboxamid-1,1-dioxid-derivat er N-(2-pyridyl)-2-
methyl-4-(n-butyryloxy)-2H-1,2-benzothiazin-3-carbox-
15 amid-1,1-dioxid.
7. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 alternativ (b),
k e n d e t e g n e t ved, at molforholdet mellem
syreanhydridet og N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-udgangsmaterialet
20 er på fra 1:1 til 5:1.
8. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 alternativ (b),
k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennem-
føres ved 20 - 120 °C igennem 0,5 - 24 timer.
9. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 alternativ (b),
25 k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennem-
føres under stort set vandfrie forhold i nærvær af
en organisk base.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3862319.