



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **170929**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁵ C 07 D 277/82, 277/84**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	882627	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	15.06.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	15.06.88	(30) Prioritet	17.06.87, JP, 150987/87
(41) Alm. tilgj.	19.12.88		
(44) Utlegningsdato	21.09.92		

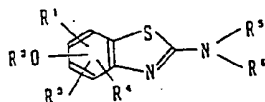
(71) Patentsøker
(72) Oppfinner

Eisai Co Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, JP
Shinya Abe, Ushiku-shi, Ibaraki, JP
Mitsuaki Miyamoto, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Masayuki Tanaka, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Kozo Akasaka, Ushiku-shi, Ibaraki, JP
Kenji Hayashi, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Tetsuya Kawahara, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Satoshi Katayama, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Yoshinori Sakuma, Ushiku-shi, Ibaraki, JP
Takeshi Suzuki, Ushiku-shi, Ibaraki, JP
Isao Yamatsu, Ushiku-shi, Ibaraki, JP
(74) Fullmektig J.K. Thorsens Patentbureau AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzotiazolforbindelser**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Benzotiazol-derivater med den generelle formel:



hvor R^1 , R^3 og R^4 , som er like eller forskjellige, er hver hydrogen, lavere alkyl, halogen, acyl, hydroksyl, lavere alkoksyl, hydroksy-lavere-alkyl, nitro, amino eller lavere dialkylamino, med den betingelse at hvilken som helst av to av R^1 , R^3 og R^4 kan være kombinert sammen til å danne en aromatisk ring som kan bestå av bare karbonatomer eller kan ytterligere inneholde et nitrogenatom, R^2 er hydrogen,

acyl, en gruppe med formelen $\begin{array}{c} R^7 \\ | \\ R^8 - N - C(=O) \end{array}$ (hvor

R^7 og R^8 , som kan være lik eller forskjellig, er hver hydrogen eller lavere alkyl),

og NR^5R^6 kan være et meget stort antall varierte amino-grupper,

og farmasøytisk tålbare salt derav.

Benzotiazol-derivatene kan anvendes mot allergi, astma, hudsykdommer, allergisk rhinitt og forstyrrelser i det kardiovaskulære system.

Deres fremstilling er beskrevet.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzotiazolforbindelser og farmakologisk tålbare salter derav.

Disse og andre trekk ved fremgangsmåten i samsvar med oppfinnelsen fremgår av patentkravene.

Astmaanfall skjer som et resultat av en komplisert kombinasjon av vitale reaksjoner. Man antar generelt at astmaanfallet hovedsakelig skyldes stenose av luftpassasjen forårsaket av forskjellige kjemiske mediatorer som er fremstilt og frigjort ved hjelp av en antigen-antistoffreaksjon som en trigger.

Eksempler på kjente kjemiske mediatorer omfatter histamin, prostaglandin og SRS-A. Blant dem ble SRA-A bevist å være leukotrienene C₄ og D₄ i 1979 av professor Samuelsson i Sverige. Siden da, har man vist SRS-A oppmerksomhet på grunn av dens sammenheng med astmaanfall som går over en lang tidsperiode.

Videre ble det vist at frigjøringen av leukotriener skjedde i hudreaksjonen og likeledes i reaksjonen i neseslimhinnen, og at inhalering av leukotriener frembrakte astmaanfall, og at konsentrasjonen av leukotriener var betydelig økt i blodet eller det bronkoalveolare rensefluid (BACF) hos pasienter som led av astmaanfall. Ut fra disse fakta tror man at det er en stor mulighet for at leukotriener er en nøkkelmediator i astmaanfallet.

Til nå er det utviklet antiastma-midler som er basert på en generell idé at frigjøringen av den kjemiske mediator bør inhiberes. Representative eksempler på et slikt antiastmamiddel omfatter Intal som har vært på markedet siden 1969. I de vanlig anvendte antiastma-midler omfattende Intal, er imidlertid den inhiberende konsentrasjon for mediatorfrigivelsen in vitro forskjellig fra den in vivo. Videre er det mye man ikke vet om virkningsmekanismen, og få leger er

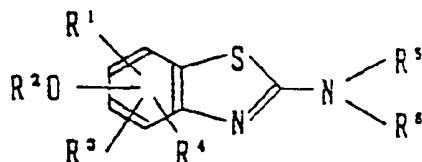
fornøyde med den kliniske effektiv av vanlig anvendte antiastma-midler. Derfor har det vært et sterkt ønske om utvikling av et antiastma-middel med en utmerket klinisk effekt.

Under disse omstendigheter har man nå utført omfattende og intense studier i en lang tidsperiode for å utvikle et nytt terapeutisk middel beregnet for astma som utviser en utmerket effekt i kliniske tester, så vel som med hensyn til den leukotrien-produserende inhiberende virkning som skyldes 5-lipoksygenase-inhibering.

Som et resultat har man funnet at dette kan oppnås ved hjelp av benzotiazolforbindelsene fremstilt i samsvar med oppfinnelsen.

Det er derfor et formål med den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av nye benzotiazolforbindelser og et farmasøytisk tålbart salt derav som kan anvendes som antiastma-middel.

Forbindelsene fremstilt i overensstemmelse med fremgangsmåten for den foreliggende oppfinnelse er benzotiazolderivater og farmasøytisk tålbare salt derav, representert ved følgende generelle formel (I):



hvor R^1 , R^3 og R^4 , som kan være like eller forskjellige, hver er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkanoyl- eller benzoylgruppe som eventuelt er substituert med lavere alkyl, en hydroksylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en hydroksy-lavere-alkylgruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, eller en lavere dialkylamino-gruppe, med den betingelse at hvilken som helst av to av R^1 ,

R^3 og R^4 sammen kan danne en aromatisk ring som kun består av karbonatomer eller som ytterligere kan inneholde et nitrogenatom,

R^2 er et hydrogenatom, en lavere alkanoyl- eller benzoyl-gruppe som eventuelt er substituert med lavere alkyl, en

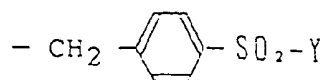
gruppe som er representert ved formelen

$$\begin{array}{c} R^7 \\ \diagdown \\ N-C- \\ \diagup \\ R^8 \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \end{array}$$

(hvor R^7 og R^8 som kan være like eller forskjellige, hver er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe),

R^5 er et hydrogenatom, og

R^6 er en gruppe representert ved formelen:



hvor Y er C_1-C_6 alkyl eller NR^9R^{10} , hvor R^9 og R^{10} er, uavhengig av hverandre, hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroksyalkyl eller C_1-C_6 alkoksy.

Særlig foretrukne forbindelser fremstilt i samsvar med oppfinnelsen omfatter:

6-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-4,5,7-trimetylbenzotiazol,

6-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-5,7-dibrombenzotriazol, og

4-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-5,7-dibrombenzotiazol.

Med hensyn til forbindelsene (I) fremstilt i henhold til oppfinnelsen, skal uttrykket "lavere alkylgruppe" som anvendt i den ovennevnte definisjon av R^1 , R^3 , R^4 , R^7 og R^8 bety en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 10 karbon-

atomer, og eksempler derpå omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, pentyl-(amyl), isopentyl, enopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, heksyl, isoheksyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, og 1-etyl-2-metylpropyl. Blant dem er metyl, etyl, propyl, isopropylgrupper osv. foretrukne.

Uttrykket "lavere alkoksygrupper" som anvendt i den ovennevnte definisjon av R^1 , R^3 og R^4 skal bety en rettkjedet eller forgrenet alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, og eksempler derpå omfatter metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, tert-butoksy, pentyloksy, isopentyloksy, neopentyloksy, tert-pentyloksy, 1-metylbutoksy, 2-metylbutoksy, 1,2-dimetylpropoksy og heksyloksy. Blant disse er metoksy og etoksy osv. særlig foretrukne.

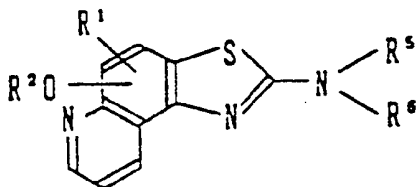
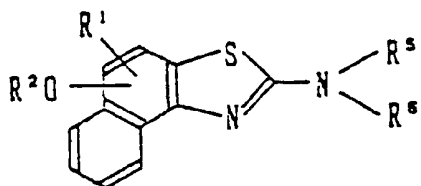
Uttrykket "hydroksy-lavere-alkylgruppe" som anvendes i den ovennevnte definisjon av R^1 , R^3 og R^4 skal bety en gruppe omfattende ovennevnte lavere alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer og en hydroksylgruppe som er bundet til hvilke som helst av karbonatomene i den lavere alkylgruppen, og særlig foretrukne eksempler derpå omfatter hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 1-hydroksyetyl og 3-hydroksypropyl.

Uttrykket "halogenatom" som er anvendt i definisjonen av R^1 , R^3 og R^4 skal bety klor, brom, jod og fluor. Blant disse er klor og brom foretrukne.

Uttrykket "lavere dialkylaminogruppe" som anvendes i definisjonen av R^1 , R^3 og R^4 skal bety en lavere dialkylaminogruppe som er avledet fra ovennevnte lave alkylgruppe. De mest foretrukne eksempler på den lavere dialkylaminogruppe omfatter en dimetylaminogruppe.

I definisjonen av R^1 , R^3 og R^4 skal uttrykket "hvilken som helst av to av R^1 , R^3 og R^4 kan sammen danne en aromatisk ring som kun omfatter karbonatomer eller som ytterligere kan inneholde et nitrogenatom" bety, f.eks., dannelsen av en benzenring, en pyridinring eller en pyrimidinring ved kombinasjon av karbonatomer i nabostilling til hverandre og som er plassert i 4- til 7-stillingen i fenylingen i benzotiazolringen.

Særlig foretrukne eksempler derpå omfatter:

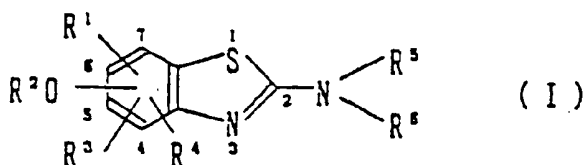


hvor R^1 , R^2 , R^5 og R^6 er som angitt over.

Uttrykket "farmasøytisk tålbare salter" omfatter salter av uorganiske syrer slik som hydroklorid, hydrobromid, sulfat og fosfat; salter av organiske syrer slik som acetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat og toluensulfonat; og salter av aminosyrer slik som arginin, asparginsyre og glutaminsyre. Videre er noen av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen i form av metallsaltene som Na, K, Ca og Mg-salter, og disse metallsaltene er også innenfor rammen for det farmasøytisk tålbare salt. Videre kan noen av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen eventuelt være i form av et hydrat. Forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan ha asymmetriske karbonatomer når de har spesielle substituent, slik

at de kan være tilstede i form av stereoisomerer. Disse er selvfølgelig innenfor rammen for den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene (I) fremstilt i henhold til oppfinnelsen har følgende struktur med et benzotiazolskjelett:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er som angitt over. Spesielt har forbindelsene (I) fremstilt i henhold til oppfinnelsen et benzotiazolskjelett hvori 2-stillingen er substituert med forskjellige aminogrupper omfattende en cyklisk aminogruppe. Videre er det mulig for fenylingen som utgjør benzotiazolskjelettet å ha opp til fire substituenten. I denne sammenheng merker man seg at gruppen representert ved formelen $-OR^2$ mest foretrukket er festet i 6-stillingen og R^2 er mest foretrukket H.

De karakteristiske trekk ved strukturen for forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen vil derfor ligge i at fenylingen i benzotiazolskjelettet har en gruppe representert ved formelen $-OR^2$ som en av substituentene og at 2-stillingen i benzotiazolskjelettet er substituert med forskjellige aminogrupper.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er verdifulle som ulike farmasøytika basert på den inhiberende virkning på leukotrienfrigivelsen, særlig som et anti-allergimiddel og et terapeutisk og preventivt middel for astma, og har et nytt skjelett som ikke er blitt funnet i de vanlige forbindelser som utviser denne type legemiddeleffekt.

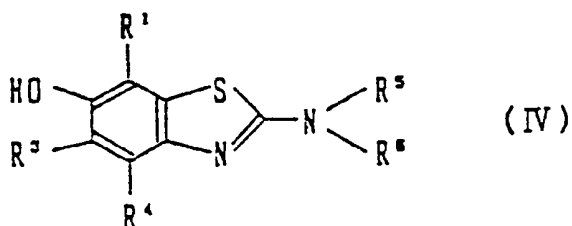
Forbindelsene fremstilles ved fremgangsmåter som vist i det etterfølgende.

I den generelle formel (I), når R^2 er H, dvs. når hvilken som helst av 4-, 5-, 6- og 7-stillingene er en hydroksylgruppe, fremstilles den ønskede forbindelse særlig ved å gjennomføre en reaksjon hvor hydroksylgruppen er beskyttet i form av en metyleter hvorefter en demetylering gjennomføres i et siste trinn for oppnåelse av den ønskede forbindelse.

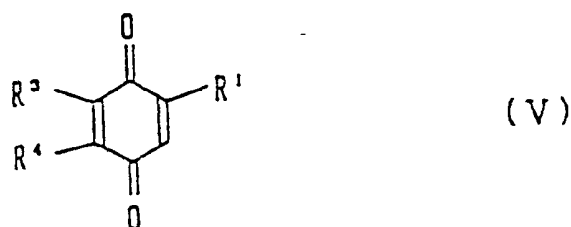
I de etterfølgende fremgangsmåter b, c og d omfatter $R^{2'}$ en metylgruppe i tillegg til gruppene som er definert med hensyn til R^2 . Når $R^{2'}$ er en metylgruppe, er forbindelsen ikke en ønsket forbindelse, men en forbindelse som kan anvendes som et utgangsmaterial i hvilken som helst av fremgangsmåtene.

Fremgangsmåte a

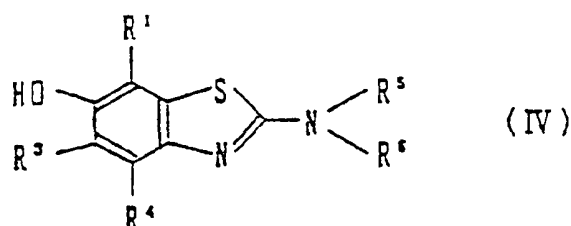
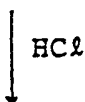
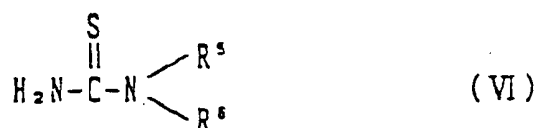
Når den ønskede forbindelse, som er representert ved den generelle formel (I), er en forbindelse som er representert ved følgende formel:



fremstilles forbindelsen ved hjelp av følgende ringslutning:



+



hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er som angitt over.

I denne fremgangsmåten fremstilles forbindelse (IV) ved at 1,4-benzokinon (V) kondenseres med tiourea (VI) i nærvær av konsentrert saltsyre, i overensstemmelse med metoden beskrevet i J.Org. Chem., 35, 4103 (1970).

Metanol, etanol eller lignende anvendes som løsningsmiddel og reaksjonstemperaturen går fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet.

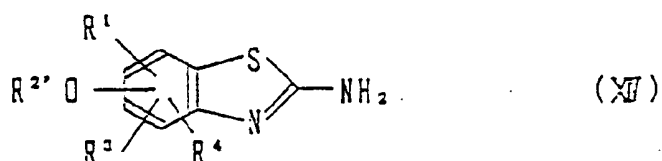
Fremstilling b (fremstilling via Schiff-base)

I den generelle formel (I), når gruppen representert

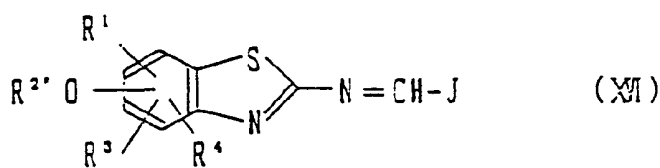
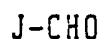
ved formelen $\text{---N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^5 \\ \diagdown \text{R}^6 \end{array}$, er en gruppe representert ved

formelen $\text{-NH-CH}_2\text{-J}$, hvori J er en gruppe $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-Y}$

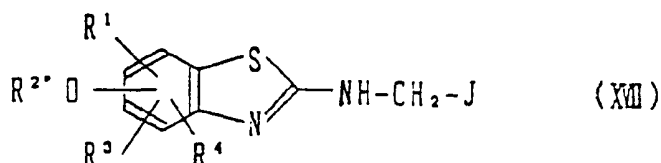
hvori Y er som angitt over, fremstilles forbindelsen ved følgende fremgangsmåte:



+



reduksjon



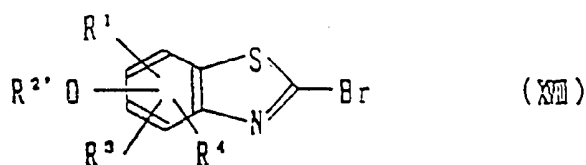
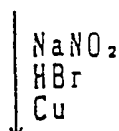
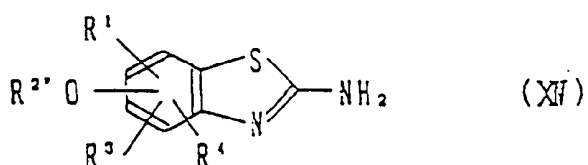
hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og J er som angitt over.

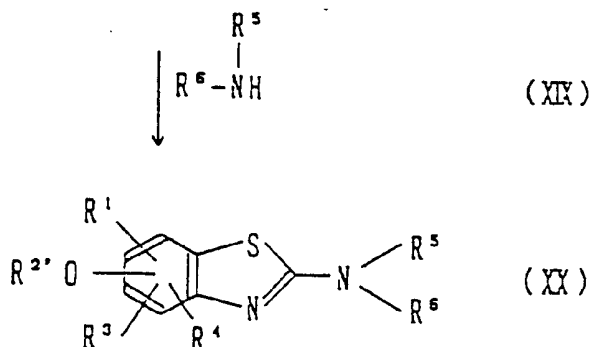
I denne fremgangsmåten omsettes en forbindelse (XIV) som inneholder en aminogruppe med et aldehyd (XV), idet dannet vann fjernes, for derved å fremstille en Schiff-base. I dette tilfellet kan ethvert løsningsmiddel som ikke deltar i reaksjonen anvendes som løsningsmiddel. Foretrukne eksempler på løsningsmiddel omfatter benzen og toluen. Reaksjonstemperaturen strekker seg fra romtemperatur til tilbakeløpstempe-

raturen for løsningsmidlet. Tilsetning av en liten mengde ammoniumacetat fører til en rask utvikling av reaksjonen.

Deretter reduseres den således oppnådde Schiff-base (XVI) til en aminforbindelse (XVII). Eksempler på reduksjonsmiddel som anvendes omfatter litium-aluminiumhydrid, natrium-borhydrid og natrium-cyanoborhydrid. Videre er det mulig å gjennomføre katalytisk reduksjon i nærvær av en katalysator omfattende palladiumkarbon, platinaoksyd, Raney-nikkel eller lignende. Ethvert løsningsmiddel som ikke deltar i reaksjonen kan anvendes som løsningsmiddel for reaksjonen. Reaksjonstemperaturen strekker seg fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Foretrukne eksempler på løsningsmiddel for reaksjonen omfatter tetrahydrofuran og dietyleter når aluminiumhydrid anvendes; metanol, etanol og et blandet løsningsmiddel omfattende vann og alkohol når natriumborhydrid eller cyano-borhydrid anvendes; og etylacetat, metanol og etanol i tilfellet med den katalytiske reduksjon.

Fremgangsmåte c (fremstilling via isobromid)





hvor R^1 , $\text{R}^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er som angitt over.

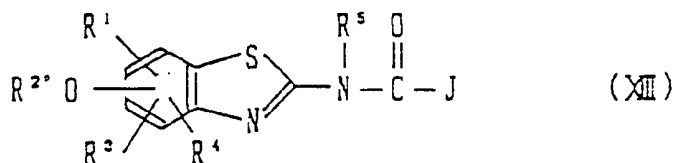
En forbindelse (XIV) med en aminogruppe diazotiseres i henhold til metoden som er beskrevet i Organic Synthesis, Collective Volume I, s. 135 og det dannede diazoniumsalt spaltes for å fremstille en iminobromforbindelse (XVIII). Eksempler på diazotiseringsmidlet omfatter natriumnitritt og hydrobromsyre. Videre er hydrobromsyre og koppar anvendt i spaltningen av diazoniumsaltet. Ethvert løsningsmiddel som ikke deltar i reaksjonen kan anvendes som løsningsmiddel, og hydrobromsyre anvendes også som løsningsmiddel. Reaksjonstemperaturen strekker seg fra 0°C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet.

Iminobromforbindelsen (XVIII) omsettes med et amin i nærvær av en base for å fremstille en forbindelse (XX). Enhver base kan anvendes som basen, og ethvert løsningsmiddel som ikke deltar i reaksjonen kan anvendes som løsningsmiddel. Videre kan reaksjonen gjennomføres i fravær av ethvert løsningsmiddel. Reaksjonstemperaturen strekker seg fra romtemperatur til 180°C .

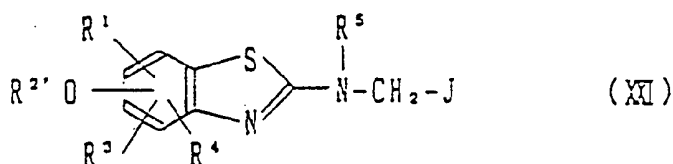
Fremgangsmåte d (reduksjon av amidforbindelse til aminforbindelse)

Når R^6 i den generelle formel (I) er en gruppe som er

representert ved formelen $-\text{CH}_2\text{-J}$, hvori J er som angitt over, fremstilles forbindelsen ved hjelp av følgende fremgangsmåte:



↓
reduksjon



hvori R^1 , $\text{R}^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 og J er som angitt over.

Amidet (XIII) reduseres til en aminforbindelse (XXI). Litium-aluminiumhydrid og diboran anvendes som reduksjonsmiddel. Ethvert løsningsmiddel som ikke deltar i reaksjonen kan anvendes som løsningsmiddel for reaksjonen. Foretrukne eksempler på løsningsmiddel omfatter tetrahydrofuran og dietyleter. Reaksjonstemperaturen strekker seg fra romtemperatur til tilbakelempstemperaturen for løsningsmidlet.

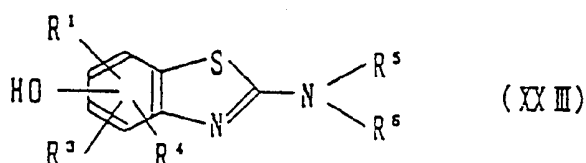
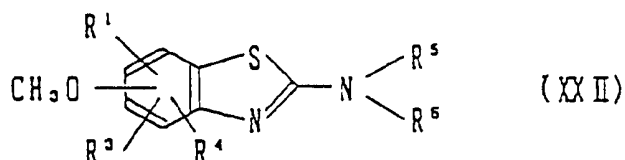
Når $\text{R}^{2'}$ er en lavere alkanoyl- eller benzoylgruppe som eventuelt er substituert med lavere alkyl eller en gruppe

representert ved formel $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}(=\text{O}) \\ \diagup \\ \text{R}^6 \end{array}$, hvori R^7 og R^8 er som

angitt over, anvendes diboran, mens når $\text{R}^{2'}$ er en av de andre grupper som angitt over, anvendes litium-aluminiumhydrid.

Demetylering

Når R^2 i den generelle formel (I) er H, fremstilles forbindelsene ved følgende fremgangsmåte:



hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er som angitt over.

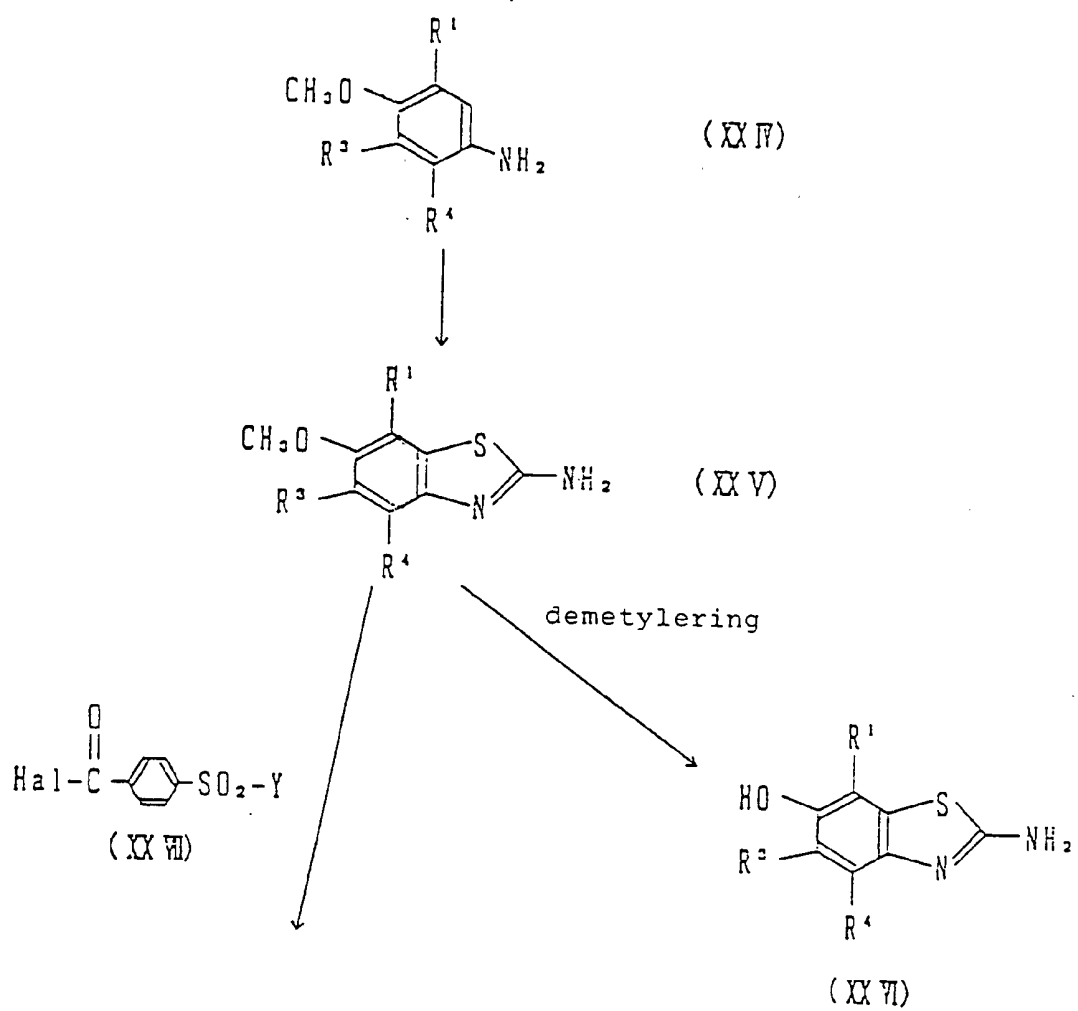
En metylforbindelse (XXII) demetyleres til en demetylert forbindelse (XXIII). Eksempler på det anvendte demetyleringsmiddel omfatter bor-tribromid, trimetylsilyl-jodid og hydrogen-bromid/eddisyre. Ethvert løsningsmiddel som ikke deltar i reaksjonen kan anvendes som løsningsmiddel.

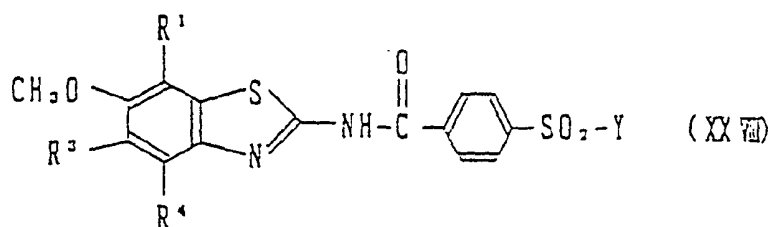
Metylenklorid, kloroform osv. er særlig foretrukket.

Reaksjonstemperaturen strekker seg fra 0°C til tilbakeførs-temperaturen for løsningsmidlet.

Når R^2 er H gjennomføres reaksjonen vanligvis ved anvendelse av et utgangsmaterial omfattende forbindelser hvori hydroksylgruppen er beskyttet i form av en metyleter, og demetyleringen gjennomføres i slutt-trinnet for fremstilling av hver ønsket forbindelse, for dermed å oppnå hver ønsket forbindelse.

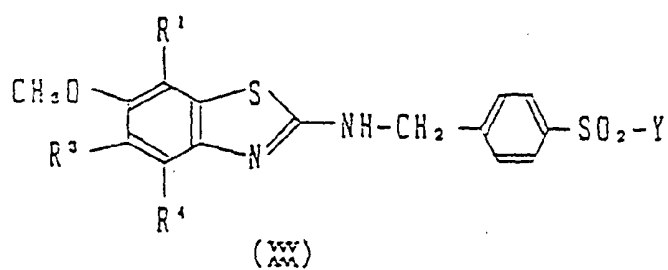
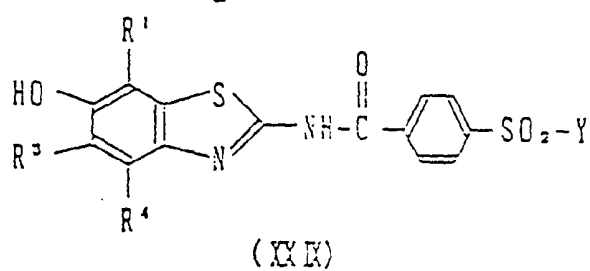
Et spesifikt eksempel er angitt i det etterfølgende for å lette forståelsen.



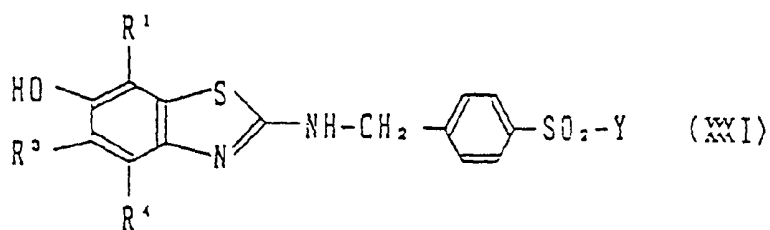


reduksjon

demetylering



demetylering



hvor R^1 , R^3 , R^4 og Y er som angitt over og Hal er et halogenatom.

Effekten av forbindelsene fremstilt i henhold til fremgangsmåten for oppfinnelsen vil nå beskrives mer detaljert under henvisning til de etterfølgende farmakologiske forsøk.

Effekt på utvikling av leukotrien C_4 (LT) fra oppskåret lung fra marsvin

Forsøksmetode

Et antiovalbumin marsvinserum (1/10 fortynning; 0,5 ml/100 g) ble injisert intravenøst i et hanmarsvin av typen Hartley (300-350 g) for passiv sensibilisering. 16 til 18 timer etter den passive sensibilisering ble blodet fjernet ved sirkulasjon av Tyrode-løsningen og lungen ble fjernet. Den fjernede lunge ble kuttet i små biter med en størrelse på 1 mm x 1 mm x 1 mm mens lungen ble avkjølt med is. Stykkene ble vasket, og 150 mg av stykkene ble oppløst i 1,8 ml av Tyrode-løsningen etterfulgt av inkubasjon ved 37°C i 5 min. En 3 μ m løsning av testforbindelsene (forbindelsene fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse) ble tilsatt dertil, etterfulgt av inkubasjon i 10 min. En antigenløsning (ovalbumin; en sluttkonsentrasjon på 10 μ g/ml) ble tilsatt dertil, etterfulgt av inkubasjon i ytterligere 15 min. Blandingen ble filtrert gjennom et nylonfilter. 100 μ l av filtratet ble underkastet bestemmelse av mengden leukotrien C_4 (LTC_4) med et RZA-kit.

Forsøksresultater

Prosentandel inhibering av frigivelse av leukotrien C_4 (LTC_4) for hver forbindelse (indikert ved forbindelsesnr. som anvendt i de etterfølgende eksempler er vist i tabell 1.

Forbindelsesnr. i tabell 1 tilsvarer forbindelsesnr. i eksemplene.

Fra de ovennevnte resultater for det farmakologiske forsøk ser man tydelig at forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen inhiberer produksjonen av leukotrien. Derfor er forbindelsene nyttige som farmasøytika på grunn av deres inhiberende virkning på leukotrien-produksjonen. Forbindelsene er effektive mot allergi, særlig astma, og andre sykdommer som man mener er forårsaket av leukotriener, f.eks. hudsykdommer slik som psoriasis og eksem, allergisk rhinitis og lidelser i det kardiovaskulære system.

Videre har forskjellige gjennomførte forsøk vist at forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan stanse dannelsen av leukotriener som skyldes 5-lipoksygenase-inhibering og videre utvise sin effekt ved oral tilførsel i tilfellet med astma. Derfor er forbindelsene særlig anvendbare som terapeutisk og forebyggende middel.

Forbindelsene har videre lav toksisitet og er meget sikre. De utviser ingen alvorlig toksisitet ved enkel oral tilførsel (300 mg/kg) til marsvin (Hartley; en vekt på 300-350 g).

Derfor er forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen nyttige som terapeutisk preparat for inhibering av leukotriendannelse som skyldes 5-lipoksygenase-inhibering.

Tabell 1

Forb. nr.	% inhibering 3 μ m (%)	Forb. nr.	% inhibering 3 μ m (%)
1	79	64	32
2	62	68	70
3	44	69	42
23	31	113	49
25	32	115	39

Spesielt er forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen nyttige som terapeutiske og forebyggende midler for sykdommer som man mener skyldes leukotriener, f.eks. hudsykdommer slik som psoriasis og eksem, allergiske sykdommer slik som allergisk rhinitis og astma. Forbindelsene er særlig anvendbare som et anti-astmamiddel.

Forbindelsene tilføres som et terapeutisk eller forebyggende middel for disse sykdommer i form av tabletter, pulvere, granuler, kapsler, siruper til medisinsk bruk eller preparater beregnet for inhalering. Dosene av forbindelsene vil variere betydelig avhengig av symptom, alder, type sykdommer osv. Generelt vil forbindelsene tilføres i en dose på omtrent 0,1 til 1000 mg, foretrukket 1 til 500 mg pr. voksen individ pr. døgn i en eller flere porsjoner.

Farmasøytiske preparater fremstilles fra forbindelsene ved anvendelse av en vanlig anvendt bærer for farmasøytiske preparater i henhold til en vanlig anvendt metode.

Spesielt når et preparat i fast form for oral tilførsel fremstilles, blandes den effektive bestanddel med et bærerstoff og om nødvendig et bindemiddel, et oppløsningsmiddel, et smøremiddel, et fargemiddel, et smaksmiddel osv., etterfulgt av fremstilling av tabletter, belagte tabletter, granuler, pulvere og kapsler.

Eksempler på bærerstoffet omfatter laktose, maisstivelse, sukrose, glukose, sorbitol, krystallinsk cellulose og silisiumdioksyd. Eksempler på bindemidlet omfatter polyvinylalkohol, polyvinyleter, etylcellulose, metylcellulose, akasi, tragant, gelatin, shellakk, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, kalsiumcitrat, dekstrin og pektin. Eksempler på smøremidlet omfatter magnesiumstearat, talkum, polyetylglykol, silisium og hydrogenert vegetabilsk olje. Ethvert fargemiddel hvis tilsetning til farmasøytika er offentlig tillatt, kan anvendes. Eksempler på smaksmidler omfatter kakaopulver, mentol, aromatisk pulver, mentapulver,

borneol og kaneltrebark i pulverform. Det er selvfølgelig at et sukkerbelegg, et gelatinbelegg og om nødvendig passende andre belegg kan påføres disse tabletter og granuler.

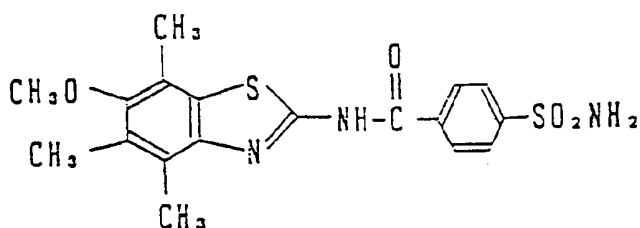
Når man fremstiller parenterale preparater, tilsettes et pH modifiseringsmiddel, et buffermiddel, en stabilisator, et oppløsende middel osv. til den effektive bestanddel, etterfulgt av fremstilling av parenterale preparater for subkutan injeksjon, intramuskulær injeksjon og intravenøs injeksjon i henhold til en vanlig anvendt metode.

I de etterfølgende undereksempler og eksempler er det beskrevet fremstilling av utgangsmaterialer og de ønskede forbindelser.

Videre, i spalten for $^1\text{H-NMR}$ i tabell 2 til 4, ble signalene av aktivt hydrogen som kan byttes med D_2O , utelatt.

Undereksempel 1

6-metoksy-2-(4-sulfamoylbenzamido)-4,5,7-trimetylbenzotiazol



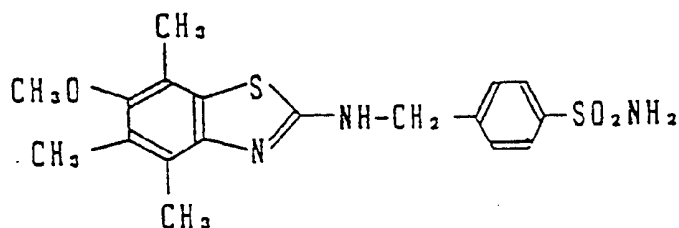
68 g 4-sulfamoylbenzo-syre ble oppløst i 500 ml dimetoksy-etan. 50 ml tionylklorid ble tilsatt til suspensjonen, etterfulgt av oppvarming under tilbakeløp i 5 timer. Dimetoksyetan, tionylklorid og hydrogenklorid ble avdestillert i vakuum. Resten ble oppløst i 500 ml tetrahydrofuran. 50 g 2-amino-6-metoksy-4,5,7-trimetylbenzotiazol (syntetisert fra 1-amino-4-metoksy-2,3,5-trimetylbenzen på samme måte som beskrevet i eksempel 1) og 100 ml pyridin ble tilsatt til den oppnådde løsning under avkjøling av løsningen med is,

etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt over is/vann og deretter ekstrahert med etylacetat under sure betingelser i nærvær av saltsyre. Den organiske fase ble vasket med vann og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert, resten ble deretter rekrystallisert fra metanol, for derved å fremstille 41,4 g av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24 (3H, s) 、 2.38 (3H, s) 、 2.52 (3H, s) 、 3.63 (3H, s) 、 7.49 (2H, br, s) 、 7.89 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) 、 8.20 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) 、 12.83 (1H, br, s)

Undereksempel 2

6-metoksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-4,5,7-trimetylbenzotiazol



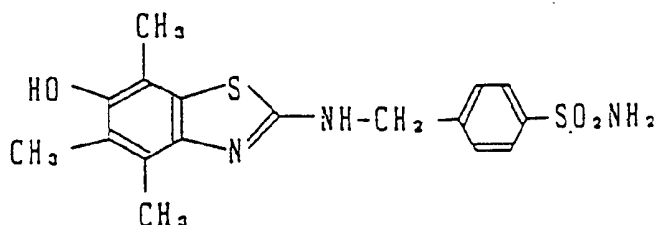
38,7 g litium-aluminiumhydrid ble oppløst i 1,2 l tetrahydrofuran. 41,4 g 6-metoksy-2-(4-sulfamoylbenzamido)-4,5,7-trimetylbenzotiazol ble tilsatt ved romtemperatur til suspensjonen under omrøring. Blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 40 min., og reaksjonsblandingen ble avkjølt med is, etterfulgt av tilsetning av vann. Det dannede hvite presipitat ble oppløst ved tilsetning av konsentrert saltsyre. En vandig mettet natriumbikarbonat-løsning ble tilsatt for å justere pH til 4 - 5, etterfulgt av ekstra-

hering med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert. Resten ble rekrystallisert fra acetone/metanol, for derved å fremstille 20,7 g av tittel-forbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (3H, s) , 2.22 (3H, s) , 2.34 (3H, s) , 3.56 (3H, s) , 4.58 (2H, d, $J=7$) , 7.23 (2H, br, s) , 7.47 (2H, d, $J=10$) , 7.72 (2H, d, $J=10$) , 8.32 (1H, br, t, $J=7$)

Eksempel 1

6-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-4,5,7-trimetylbenzotiazol



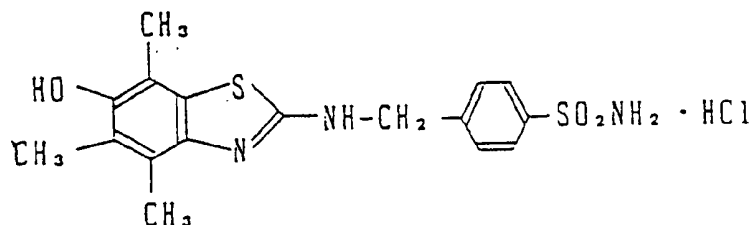
20,7 g 6-metoksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-4,5,7-trimetylbenzotiazol ble oppløst i 500 ml metylenklorid. 200 ml av en metylenklorid-løsning av bor-tribromid (1M) ble tilsatt til suspensjonen under omrøring ved romtemperatur, etterfulgt av oppvarming med tilbakeblanding i 30 min. Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling og ble deretter helt over i en vandig mettet natriumbikarbonat-løsning for nøytralisering og deretter ekstrahert med metylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert, og den oppnådde krystall ble

separert ved hjelp av filtrering, for derved å fremstille 19,5 g av tittelforbindelsen.

• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.13 (3H, s) , 2.20 (3H, s) , 2.35 (3H, s) , 4.57 (2H, d, $J=7\text{Hz}$) , 7.24 (2H, br, s) , 7.50 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) , 7.74 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) , 8.84 (1H, br, s) , 8.14 (1H, br, t, $J=7\text{Hz}$)

Eksempel 2

6-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-4,5,7-trimetylbenzotiazolhydroklorid



19,5 g 6-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-4,5,7-trimetylbenzotiazol ble oppløst i 2 l etanol ved oppvarming. Etanol inneholdende hydrogenklorid oppløst deri ble tilsatt dertil, etterfulgt av avkjøling. Den dannede krystall ble separert ved filtrering, for derved å fremstille 19,5 g av tittelforbindelsen i form av hvit krystall.

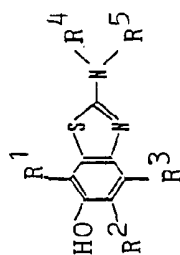
• smp. ($^{\circ}\text{C}$): 210 (sp.)

• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.15 (3H, s) , 2.20 (3H, s) , 2.38 (3H, s) , 4.84 (2H, br, s) , 7.56 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) , 7.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

Eksempel 3

Prosedylene beskrevet i undereksemlene 1 og 2 og eksempel 1 ble deretter gjennomført for å fremstille forbindelsene som er vist i tabell 2.

Tabell 2

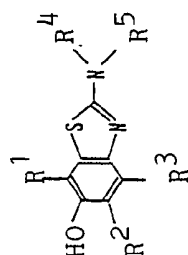


Forb. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Salt	SmD. (°C)	¹ H-NMR
1	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		fritt	204 ~ 205	(DMSO-d ₆) δ : 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,16 (3H, s), 4,59 (2H, d, J=8Hz), 7,60 (2H, d, J=9Hz), 7,86 (2H, d, J=9Hz)
2	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		hydroklorid	222 ~ 225	(DMSO-d ₆) δ : 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,13 (4H, t, J=6Hz), 3,48 (4H, t, J=6Hz), 4,80 (2H, s), 7,56 (2H, d, J=9Hz), 7,71 (2H, d, J=9Hz)
3	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		fritt	203 ~ 206	(DMSO-d ₆) δ : 1,09 (3H, s), 1,17 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,17 (4H, t, J=6Hz), 4,56 (2H, s), 7,36 (2H, d, J=9Hz), 7,64 (2H, d, J=9Hz)
4	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		fritt	105 ~ 107	(DMSO-d ₆) δ : 2,14 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,78 (2H, t, J=7Hz), 3,33 (2H, t, J=7Hz), 4,56 (2H, d, J=9Hz), 7,50 (2H, d, J=9Hz), 7,68 (2H, d, J=9Hz)
5	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H		hydroklorid	210 (sp.)	(DMSO-d ₆) δ : 2,15 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,38 (3H, s), 4,84 (2H, s), 7,56 (2H, d, J=9Hz), 7,78 (2H, d, J=9Hz)

R1C1=C(R2)C(=C(R3)C=C1S2)N(R4)R5

Forb. nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Salt	Smp. (°C)	1H -NMR
6			H	H		hydroklorid	170 ~ 172	(DMSO- d_6) δ : 1. 16 (6H, d, J=8Hz), 1. 28 (6H, d, J=8Hz), 3. 20 ~ 3. 70 (2H, m), 4. 90 (2H, s), 7. 28 (1H, s), 7. 61 (2H, d, J=10Hz), 7. 84 (2H, d, J=10Hz)
7			H	H		fritt	101 ~ 102	(DMSO- d_6) δ : 1. 12 (6H, d, J=8Hz), 1. 26 (6H, d, J=8Hz), 3. 10 (4H, t, J=6Hz), 3. 30 ~ 3. 60 (6H, m), 4. 58 (2H, d, J=6Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 48 (2H, d, J=10Hz), 7. 70 (2H, d, J=10Hz)
8			H	H		fritt	110 ~ 112	(DMSO- d_6) δ : 1. 14 (6H, d, J=7Hz), 1. 26 (6H, d, J=7Hz), 2. 96 ~ 3. 64 (2H, m), 3. 18 (1H, s), 4. 64 (2H, d, J=8Hz), 7. 00 (1H, s), 7. 58 (2H, d, J=10Hz), 7. 88 (2H, d, J=10Hz)
9	H	H	H	H		fritt	272 ~ 275	(DMSO- d_6) δ : 4. 76 (2H, s), 6. 70 (1H, dd, J=10Hz, 3Hz), 7. 06 (1H, d, J=3Hz), 7. 20 (1H, d, J=10Hz), 7. 54 (2H, d, J=10Hz), 7. 81 (2H, d, J=10Hz)
10			CH3-	H		hydroklorid	168 ~ 170	(DMSO- d_6) δ : 1. 24 (6H, d, J=7Hz), 2. 13 (3H, s), 2. 36 (3H, s), 3. 30 (1H, m), 4. 76 (2H, d, J=10Hz), 7. 74 (2H, d, J=10Hz)
11	CH3-	CH3-	H	H		hydroklorid	195 ~ 198	(DMSO- d_6) δ : 2. 24 (6H, s), 4. 90 (2H, s), 7. 19 (1H, s), 7. 60 (2H, d, J=10Hz), 7. 80 (2H, d, J=10Hz)

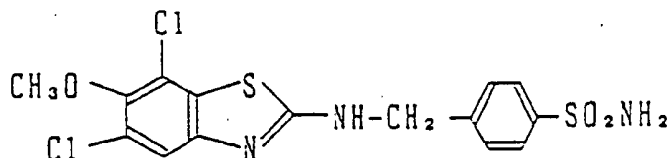
Tabell 2 (forts.)



Forb nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Salt	Smp. (°C)	1H -NMR
12							232 ~ 234 (sp.)	(DMSO- d_6) δ : 1.14 (6H, d, J=8Hz), 3.5 ~ 3.7 (1H, m), 4.65 (2H, d, J=10Hz), 7.2 ~ 7.4 (2H, m), 7.54 (2H, d, J=10Hz), 7.75 (2H, d, J=10Hz), 8.0 ~ 8.3 (2H, m)
13	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ C=O \\ \diagdown \\ HO \end{array}$	CH_3 -	CH_3 -	H	$\begin{array}{c} O \\ \\ -CH_2-C_6H_4-S-NH_2 \\ \\ O \end{array}$	fritt	156 ~ 157	(DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, d, J=8Hz), 2.14 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=8Hz), 5.08 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=10Hz), 7.76 (2H, d, J=10Hz)
14	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ C=O \\ \diagdown \\ O \end{array}$	CH_3 -	CH_3 -	H	$\begin{array}{c} O \\ \\ -CH_2-C_6H_4-S-NH_2 \\ \\ O \end{array}$	fritt	228 ~ 230	(DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 2.50 (1H, s), 2.72 (3H, s), 4.68 (2H, d, J=8Hz), 7.63 (2H, d, J=10Hz), 7.86 (2H, d, J=10Hz)
15							229 ~ 230	(DMSO- d_6) δ : 1.94 (6H, s), 2.02 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=7Hz), 7.32 (2H, d, J=10Hz), 7.56 (2H, d, J=10Hz)
16	CH_3 -	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	H	H	$-CH_2-C_6H_4-SO_2NH_2$	hydroklorid	218 ~ 220	(DMSO- d_6) δ : 1.22 (3H, s), 1.32 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.6 ~ 7.9 (4H, m)

Undereksempel 3

5,7-diklor-6-metoksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)benzotiazol



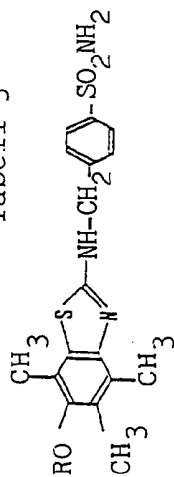
2,0 g 5,7-diklor-6-metoksy-2-(4-sulfamoylbenzamido)-benzotiazol fremstilt på samme måte som i undereksempel 1, ble oppløst i 50 ml tetrahydrofuran. 15 ml av en tetrahydrofuran-løsning av diboran (1M) ble tilsatt ved romtemperatur til den oppnådde løsning, etterfulgt av oppvarming ved tilbaketilbake i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt. En vandig ammonium-kloridløsning ble tilsatt dertil, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert i vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av silikagel-kolonnekromatografering, for derved å fremstille 0,7 g av tittelforbindelsen.

• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82 (3H, s) , 4.67 (2H, d, $J=6\text{Hz}$) , 7.48 (1H, s) , 7.52 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.82 (2H, d, $J=10\text{Hz}$)

Eksempel 4

Forbindelser vist i tabell 3 ble fremstilt på samme måte som vist i undereksempel 3.

Tabell 3

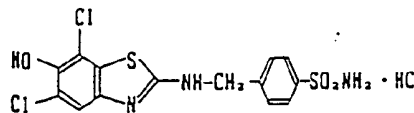
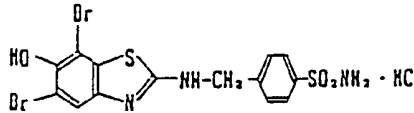
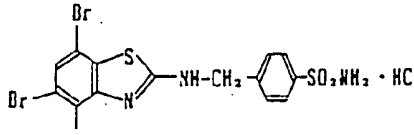


Forb. nr.	R	Salt	(°C)	¹ H-NMR
17		fritt	237 ~ 238	(DMSO-d ₆) δ ; 1.52 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=6Hz), 7.46 (2H, d, J=10Hz), 7.72 (2H, d, J=10Hz)
18		fritt	189 ~ 190	(DMSO-d ₆) δ ; 1.30 (6H, d, J=7Hz), 2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.52 (2H, d, J=6Hz), 7.50 (2H, d, J=10Hz), 7.74 (2H, d, J=10Hz)
19		fritt	280 ~ 285	(DMSO-d ₆) δ ; 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.44 (6H, s), 4.62 (2H, s), 7.27 (2H, d, J=10Hz), 7.98 (2H, d, J=8Hz), 7.42 (2H, d, J=10Hz), 7.74 (2H, d, J=10Hz)
20		hydroklorid	223 ~ 226	(DMSO-d ₆) δ ; 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=10Hz), 7.80 (2H, d, J=10Hz)
21		fritt	245 ~ 248	(DMSO-d ₆) δ ; 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.63 (3H, d, J=4.5Hz), 4.60 (2H, d, J=6Hz), 7.46 (2H, d, J=10Hz), 7.70 (2H, d, J=10Hz)
22		fritt	236 ~ 237	(DMSO-d ₆) δ ; 1.00 (3H, t, J=7Hz), 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=6Hz), 7.44 (2H, d, J=10Hz), 7.70 (2H, d, J=10Hz)

Eksempel 5

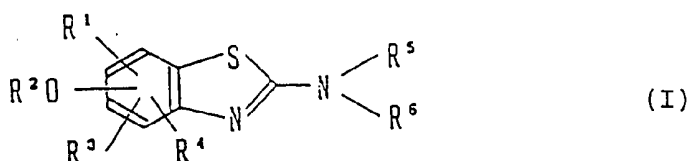
Forbindelser vist i tabell 4 ble fremstilt ved å gjennomføre prosedyrene som er beskrevet i eksempel 1 etter utførelse av prosedyrene beskrevet i undereksempel 3.

Tabell 4

Forb. nr.		Smp. (°C)	¹ H-NMR
23		199 ~ 203	(DMSO-d ₆) δ ; 4.68 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=10Hz), 7.80 (2H, d, J=10Hz)
24		188 ~ 190	(DMSO-d ₆) δ ; 4.64 (2H, s), 7.44 (2H, d, J=10Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=10Hz)
25		142 ~ 145 (sp.)	(DMSO-d ₆) δ ; 4.44 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=10Hz), 7.73 (2H, d, J=10Hz)

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzotiazolforbindelser og farmasøytisk tålbare salter derav med generell formel (I):



hvor R^1 , R^3 og R^4 , som kan være like eller forskjellige, hver er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, et halogenatom, en lavere alkanoyl- eller benzoylgruppe som eventuelt er substituert med lavere alkyl, en hydroksylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en hydroksy-lavere-alkylgruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe eller en lavere dialkylamino-gruppe, med den betingelse at hvilket som helst av to av R^1 , R^3 og R^4 sammen kan danne en aromatisk ring som kun omfatter karbonatomer eller som ytterligere kan inneholde et nitrogenatom,

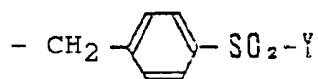
R^2 er et hydrogenatom, en lavere alkanoyl- eller benzoylgruppe som eventuelt er substituert med lavere alkyl, en gruppe representert ved

formelen $\begin{array}{c} R^7 \\ \diagdown \\ N-C- \\ \diagup \\ R^8 \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \end{array}$ hvor R^7 og R^8 , som kan være like

eller forskjellige, hver er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe,

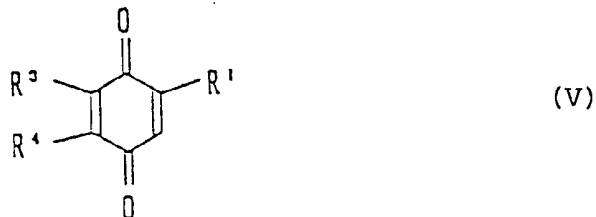
R^5 er et hydrogenatom, og

R^6 er en gruppe representert ved formelen:

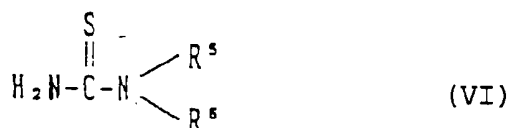


hvor Y er C_1-C_6 alkyl eller $-NR^9R^{10}$ hvor R^9 og R^{10} er, uavhengig av hverandre, hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroksyalkyl eller C_1-C_6 alkoksy, karakterisert ved at

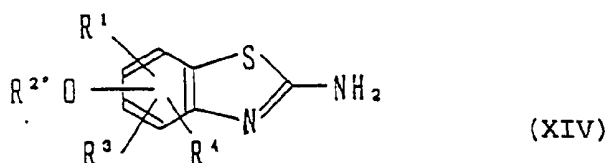
a) en forbindelse med formel (V):



hvor R^1 , R^3 og R^4 er som angitt over, ringsluttet med en forbindelse med formel (VI):



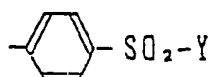
hvor R^5 og R^6 er som angitt over,
for fremstilling av den ønskede forbindelse hvor $\text{R}^2 = \text{H}$ og
de øvrige substituenten er som angitt over, eller
b) en forbindelse med formel (XIV):



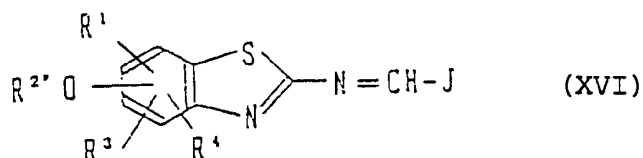
hvor R^1 , R^3 og R^4 er som angitt over og $\text{R}^{2'}$ inkluderer en
metylgruppe i tillegg til det som er angitt over for R^2 ,
omsettes med et aldehyd (XV):



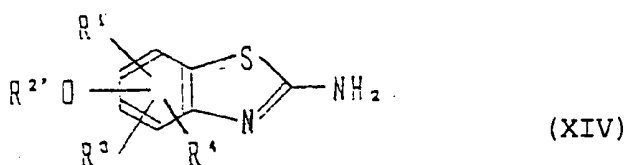
hvor J er en gruppe



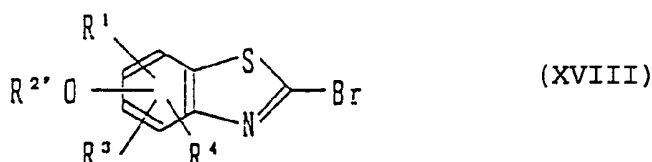
hvor Y er som angitt over,
for fremstilling av en forbindelse med formel (XVI):



hvor R^1 , $\text{R}^{2'}$, R^3 , R^4 og J er som angitt over,
som deretter reduseres til å gi den ønskede forbindelse som
om ønsket demetyleres for oppnåelse av en forbindelse hvor
 $\text{R}^2 = \text{H}$ og de øvrige substituenten er som angitt over, eller
c) en forbindelse med formel (XIV):



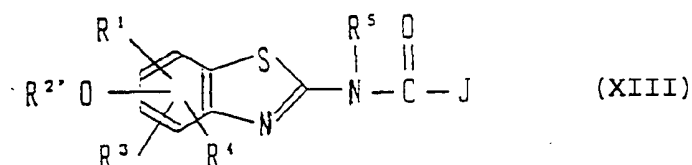
hvor R^1 , $R^{2'}$, R^3 og R^4 er som angitt over,
diazoteres til å gi et diazoniumsalt som spaltes for
oppnåelse av en forbindelse med formel (XVIII):



hvor R^1 , $R^{2'}$, R^3 og R^4 er som angitt over,
som deretter omsettes med et amin (XIX):



hvor R^5 og R^6 er som angitt over,
til å gi den ønskede forbindelse som om ønsket demetyleres
for oppnåelse av en forbindelse hvor $R^2 = H$ og de øvrige
substituenten er som angitt over, eller
d) en forbindelse med formel (XIII):



hvor R^1 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 og J er som angitt over,
reduseres til å gi den ønskede forbindelse som om ønsket
demetyleres for oppnåelse av en forbindelse hvor $R^2 = H$ og
de øvrige substituenten er som angitt over, og

om ønsket omdannes de fremstilte forbindelser til de tilsvarende farmasøytisk tålbare salter derav.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 6-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-4,5,7-trimetylbenzotiazol,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t de tilsvarende utgangsførbindelser anvendes.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av en forbindelse valgt blant:

6-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-5,7-dibrombenzotiazol og 4-hydroksy-2-(4-sulfamoylbenzylamino)-5,7-dibrombenzotiazol,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t de tilsvarende utgangsførbindelser anvendes.