

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 149752 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 0251/80

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 417/12

(22) Indleveringsdag: 22 jan 1980

(24) Løbedag: 19 maj 1976

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1984

(44) Fremlagt: 22 sep 1986

(86) International ansøgning nr.: –

(62) Stamansøgning nr.: 2198/76

(30) Prioritet: 21 maj 1975 US 577568

(71) Ansøger: *WARNER-LAMBERT COMPANY; Morris Plains, US.

(72) Opfinder: Arthur Charles *Fabian; US, Jerome Daniel *Genzer; US, John *Shavel Jr.; US, Harold *Zinnes;
US, Charles Francis *Kasulanis; US.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcar-
bamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothia-
zin-1,1-dioxid

DK 149/52 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en særegen fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid, der er en kendt forbindelse med antiinflammatorisk, antipyretisk og analgetisk aktivitet.

Fra beskrivelsen til USA patent nr. 3.822.258 er det kendt, at 4-hydroxy-3-(5-methyl-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid og dets analoge, der har anti-inflammatorisk virkning, kan fremstilles ved omsætning af et 2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid med 5-methyl-3-aminoisoxazol. Andre fremgangsmåder til fremstilling af 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid er beskrevet i USA patentskrift nr. 3.853.862, hvor et vigtigt mellemprodukt er N-aryl-N'-alkyl-N'-(2'-alkoxycarbamoyl-benzensulfonyl)-glycinamid.

Ifølge USA patentskrift nr. 3.821.211 omsættes en pyrrolidinenamin af 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid med phosgen og triethylamin, hvorefter den dannede forbindelse omsættes med 3-amino-5-methylisoxazol, hvorpå der hydrolyseres.

Beslægtede forbindelser med antiinflammatorisk virkning og fremgangsmåder til fremstilling deraf er beskrevet i USA patentskrift nr. 3.591.584 og nr. 3.501.466.

Endvidere er det kendt at fremstille 3-methoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid ud fra 3-oxo-1,2-benzisothiazolin-2-eddikesyremethylester, jfr. Lombardino et al., J. Med. Chem. 14, 1171-1175 (1971).

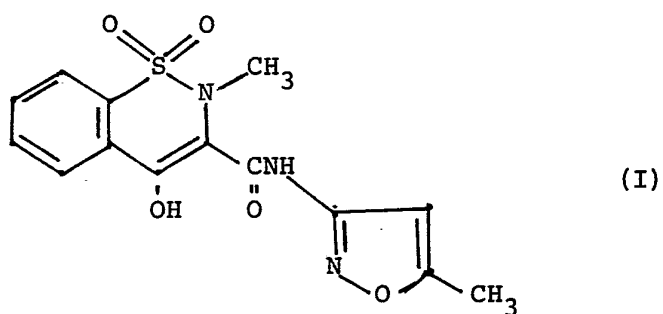
En lignende reaktion, hvor der går ud fra den analoge methylketon, er beskrevet af Zinnes et al., J. Org. Chem. 30, 2241-2246 (1965).

Omløjningsreaktioner med substituerede isoxazoler og oxadiazoler er generelt beskrevet af H.C. Van Der Plas, Ring Transformations of Heterocycles, bind 1, kapitel 3, 1973, Academic Press, London, New York.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse har formelen

0

5

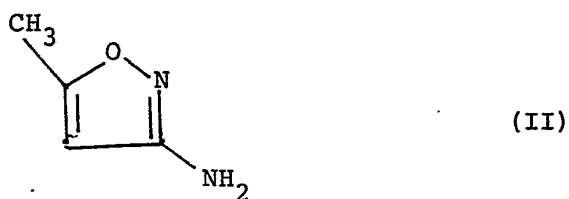


10

Den samme forbindelse fremstilles ved den i stam-
ansøgningen omhandlede fremgangsmåde, der karakteriseres
ved, at

a) 3-amino-5-methylisoxazol med formlen

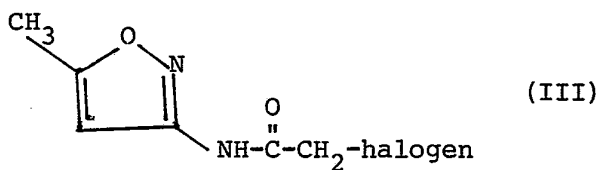
15



20

omsættes med et halogenacetylhalogenid til dannelse af en
forbindelse med formlen

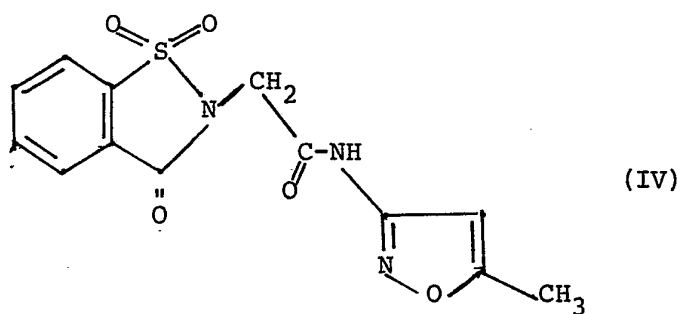
25



30

b) en forbindelse med formlen III omsættes med et
salt af saccharin til dannelse af en forbindelse med formlen

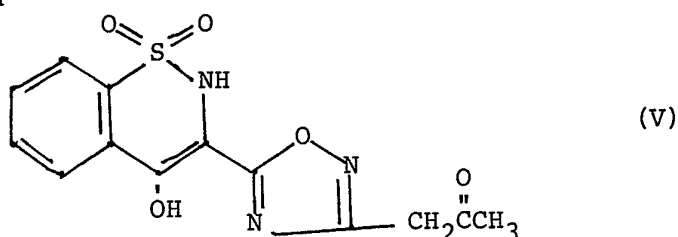
35



0

c) en forbindelse med formlen IV under dobbelt omlejrings omsættes med et alkalimetallalkoxid af en lavere alkohol, fortrinsvis natriummethoxid, i et indifferent opløsningsmiddel, fortrinsvis dimethylformamid, ved en temperatur fra ca. 60
 5 til ca. 70°C efterfulgt af syring til dannelse af forbindelsen med formlen

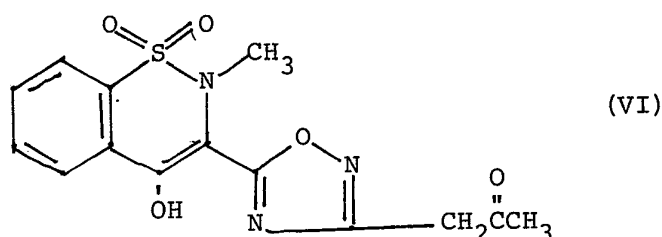
10



15

d) forbindelsen med formlen V methyleres ved omsætning ved en temperatur fra ca. 10 til ca. 25°C med et methyleringsmiddel i et vandigt indifferent opløsningsmiddel indeholdende overskud af base efterfulgt af syring til dannelse af forbindelsen med formlen

20



og

25

e) forbindelsen med formlen VI under ringomlejring til gendannelse af isoxazolylingen opvarmes til ca. 100°C med en fortrinsvis organisk base, navnlig triethylamin, i et indifferent opløsningsmiddel, fortrinsvis xylen, til dannelse af forbindelsen med formlen I.

30

Til forskel fra denne fremgangsmåde gennemføres fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse ved at starte med forbindelsen med formlen (V), som omlejres og methyleres i vilkårlig sekvens ved opvarmning med et methyleringsmiddel i et opløsningsmiddel/base-system.

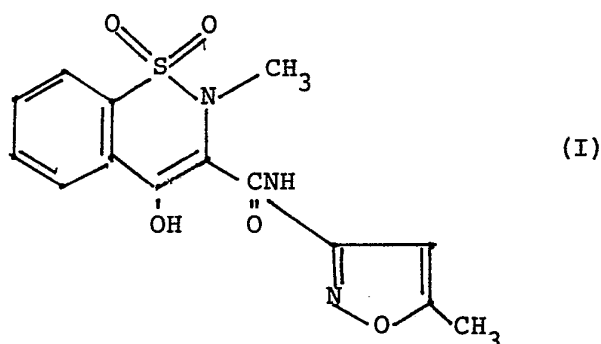
35

I overensstemmelse med den foreliggende opfindelse fremstilles 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid, der har formlen

4

0

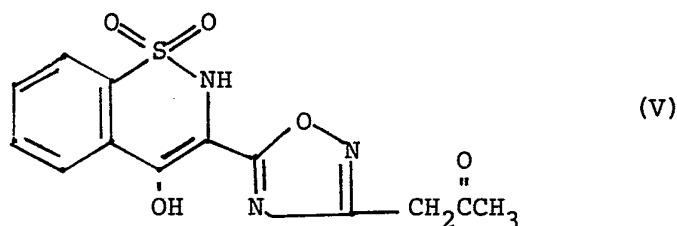
5



10

ved en fremgangsmåde, som er ejendommelig ved, at ved, at en forbindelse med formlen

15



20

methyleres ved forhøjet temperatur under samtidig eller efterfølgende ringomlejring ved omsætning med et methyleringsmiddel i et ikke-vandigt medium i nærværelse af overskud af base, hvorpå der syrnas.

25

Det fremstillede slutprodukt med formlen I, dvs. 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid er et kommercielt vigtigt lægemiddel, der forhandles under betegnelsen "Isoxicam" (NFN navn) og anvendes til behandling af inflammatoriske og pyretiske tilstande og udviser desuden analgetisk aktivitet. Dets syntese og derfor dets pris har hidtil været ret kostbar på grund af udgangsmaterialets og syntesevejens natur.

30

35

Både syntesens effektivitet og udgangsmaterialets pris er væsentlig gunstigere ved den i stamansøgningen omhandlede

0

fremgangsmåde, hvor der gås ud fra det let tilgængelige og billige udgangsmateriale natriumsaccharin (eller et tilsvarende alkalimetalsalt i øvrigt).

5

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig herfra ved, at ovennævnte trin d) og e) gennemføres under ét; idet methylering og ringomlejring i og for sig kan foretages i vilkårlig rækkefølge således at forstå, at ringomlejringen kan udføres samtidig med eller i direkte tilslutning til methyleringen af nitrogenatomet i benzothiazinringens 2-stilling, idet man herved begynder med forbindelsen med formlen V.

10

Nedenstående definitioner gælder for alle de her omhandlede forbindelser og reaktionsprocedurer samt for reagenser og intermediære anvendt til fremstilling deraf.

15

"Halogen" indbefatter chlor, brom og iod, "alkalimetal" indbefatter natrium og kalium. Ved udtrykket "lavere alkohol" forstås ligekædede eller forgrenede alkoholer med 1-5 carbonatomer. Ved "baser" skal forstås sådanne, der sædvanligvis anvendes i vandige reaktionsmedier, såsom natriumhydroxid og kaliumhydroxid. Ved en "organisk base" forstås sådanne baser, der sædvanligvis anvendes i vandfri reaktionsmedier, såsom pyridin, diethylamin og triethylamin. "Metalhydridbaser" indbefatter alkalimetall- og jordalkalimetallhydrider såsom natriumhydrid, kaliumhydrid og calciumhydrid.

20

25

Hensigtsmæssigt omdannes forbindelser med formlen (V) til forbindelsen med formlen (I) i et vandfrit medium såsom dimethylformamid ved forhøjet temperatur fra (ca. 50 til ca. 80°C, fortrinsvis 60°C) under anvendelse af overskud, fortrinsvis to ækvivalenter af en metalhydridbase, fortrinsvis natriumhydrid, efterfulgt af tilsætning af et konventionelt methyleringsmiddel, såsom methyliodid. Ved syrning fås forbindelsen med formlen (I).

30

35

Det ved fremgangsmåden ifølge stamansøgningen anvendte udgangsmateriale, 2-amino-5-methylisoxazol med formlen (II) er kendt og kan fremstilles som beskrevet i beskrivelsen

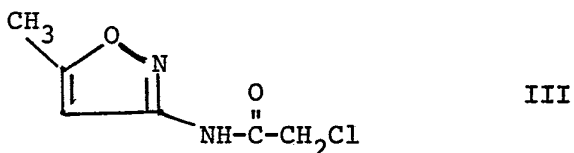
til hollandsk patent nr. 6.511.924, men er også kommercielt tilgængelig fra firmaet Hoffmann La Roche, Nutley, New Jersey.

Forbindelsen med formlen (I), som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er kendt fra beskrivelsen til USA patent nr. 3.816.628 som antiinflammatorisk, anti-pyretisk og analgetisk aktiv. Ved oral indgift til rotter i en dosis på 10-200 mg/kg kan den bevirke formindskelse af potehævning fremkaldt ved injektion i trædepuderne med et irriterende stof såsom carrageenin. Ved oral, terapeutisk eller profylaktisk indgift i en mængde på 15-200 mg/kg inhiberer forbindelsen polyarthrit hos rotter induceret med et hjælpestof. Orale doser på 25-100 mg/kg er tilstrækkelig til at inhibere gærinduceret hypertermi hos rotter. Ved orale doser på 25-200 mg/kg udviser stoffet en signifikant analgetisk virkning bestemt ved phenylquinonvridningstesten på mus.

Generelt vil forbindelsen med formlen I indiceres ved tilstande såsom smerter fremkaldt af arthritis, bursitis og lignende. En daglig dosis på ca. 0,5 g til ca. 2 g opdelt i flere doser anbefales til pattedyr med en legemsvægt på ca. 70 kg til at lindre smerten og hævnningen forbundet med disse tilstande og kan indgives enten oralt eller ved injektion.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere i de følgende eksempler, hvor eksempel 1-3 illustrerer fremstillingen af udgangsmaterialet med formlen V, og eks. 4 og 5 repræsenterer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1



3-(Chloroacetamido)-5-methylisoxazol

Til 800 ml chloroform sættes 118 g (1,12 mol) 3-amino-5-methylisoxazol efterfulgt af 118 g (1,5 mol) pyridin.

0

Til denne opløsning sættes 147 g (1,3 mol) chloracetylchlorid, idet temperaturen holdes på 0-10°C. Reaktionsblandingen omrøres derefter ved stuetemperatur i 1 time, filtreres og tørres i en vakuumeekssikkator, hvorved fås 116 g (56%) 3-(chloracetamido)-

5

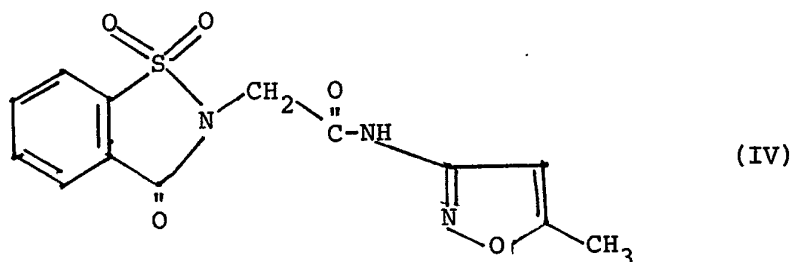
-5-methylisoxazol med smp. 192-195°C. Dette materiale har en let irriterende virkning på huden og skal derfor omgås med behørig forsigtighed.

Analyse for $C_6H_7ClN_2O_2$ (174,58):

		C%	H%	N%	Cl%
10	Beregnet	41,28	4,04	16,05	20,31
	Fundet	41,55	4,10	15,79	20,50

Eksempel 2

15



20

2,3-Dihydro-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2-acetamid-1,1-dioxid (IV)

25

Til 2,31 liter DMF sættes 479 g (2,75 mol) 3-(chloracetamido)-5-methylisoxazol og derpå 699 g (2,9 mol) natrium-saccharin-dihydrat. Blandingen opvarmes til 100°C, og denne temperatur holdes i 2 timer. Den afkølede reaktionsblanding hældes i 8 liter vand, filtreres, og den våde filterkage omkrystalliseres af 15 liter ethanol, hvorved fås 658 g

30

(74,8%) 2,3-dihydro-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2-acetamid-1,1-dioxid med smp. 218-220°C. IR- og NMR-spektrene stemmer overens med strukturen.

Analyse for $C_{13}H_{11}N_3O_5S$ (321,30):

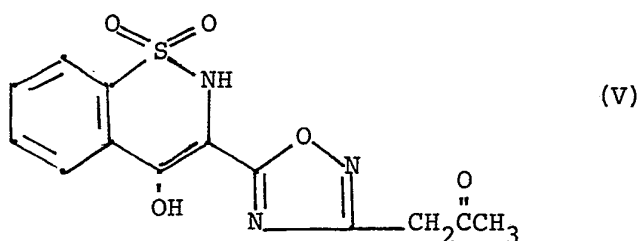
35

		C%	H%	N%	S%
	Beregnet	48,60	3,45	13,08	9,98
	Fundet	48,62	3,61	13,28	10,19

0

Eksempel 3

5



10

1- $\{[5-(4\text{-Hydroxy-}2\text{H-}1,2\text{-benzothiazin-}3\text{-yl})\text{-}1,2,4\text{-oxadiazol-}3\text{-yl]methyl}\}$ ethanon-1,1-dioxid (V)

15

Til 300 ml DMF sættes 67,5 g (1,25 mol) natrium-methoxid. Blandingen opvarmes til 55°C, hvorefter der til-sættes en opløsning af 100 g (0,31 mol) 2,3-dihydro-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2-acetamid-1,1-dioxid i 350 ml DMF. Temperaturen holdes på 60-70°C i 1/2 time, hvorefter blandingen hældes i vandig syre. Der fås 71 g (71%) råprodukt med formlen (V).

20

Stoffet renses ved behandling med varm vandig methanol, hvorved fås 1- $\{[5-(4\text{-hydroxy-}2\text{H-}1,2\text{-benzothiazin-}3\text{-yl})\text{-}1,2,4\text{-oxadiazol-}3\text{-yl]methyl}\}$ ethanon-1,1-dioxid med smp. 187-189°C. IR- og NMR-spektrene stemmer overens med strukturen.

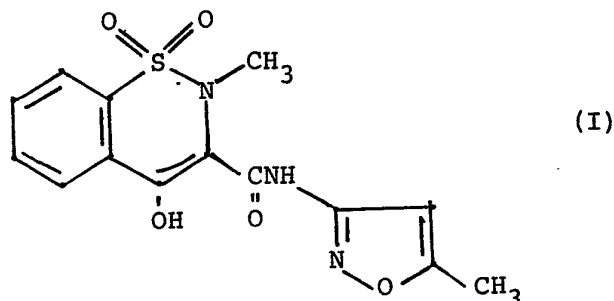
25

Analyse for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (321,30):

	C%	H%	N%	S%
Beregnet	48,60	3,45	13,08	9,98
Fundet	48,55	3,49	12,93	10,16.

30

35

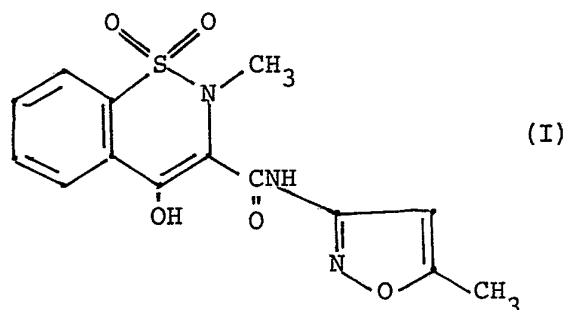
Eksempel 4

4-Hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (I)

Til 20 ml dimethylformamid sættes 3,2 g (10 millimol) af den ikke-alkylerede oxadiazol, 1-{[5-(4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methyl}-ethanon-1,1-dioxid. Til denne blanding sættes 0,9 g 57%^s NaH (21,4 millimol) i xylen, og temperaturen stiger til 60°C. Temperaturen får lov til at aftage af sig selv til 25°C, hvorefter der tilsættes 1,4 g (10 millimol) methyljodid opløst i 1 ml dimethylformamid. Reaktionsblandingen opvarmes til 60°C i 2 timer, afkøles og syrnes, hvorved fås 2,3 g (70%) af et materiale, hvis tyndtlagschromatogram svarer til tyndtlagschromatogrammet for 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid fremstillet ifølge eksempel 5 i stamansøgningen.

Analyse for $C_{14}H_{13}N_3O_5S$ (335,32):

	C%	H%	N%	S%
Beregnet	50,15	3,91	12,53	9,56
Fundet	49,96	3,95	12,47	9,58.

Eksempel 5

4-Hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-
-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (I)

Til 80 ml xylene sættes 4,0 g (0,012 mol) 1- $\{[5-(4\text{-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-yl})-1,2,4\text{-oxadiazol-3-yl}]methyl\}$ ethanon-1,1-dioxid efterfulgt af 0,4 g (0,0046 mol) triethylamin. Temperaturen indstilles på 115-120°C i 1/2 time. Ved afkøling og filtrering fås 3,6 g (90%) 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid med smp. 247-250°C (sønderdeling).

Analyse for $C_{14}H_{13}N_3O_5S$ (335,3):

	C%	H%	N%	S%
Beregnet:	50,15%	3,91%	12,53	9,56
Fundet:	49,96%	3,95	12,47	9,58

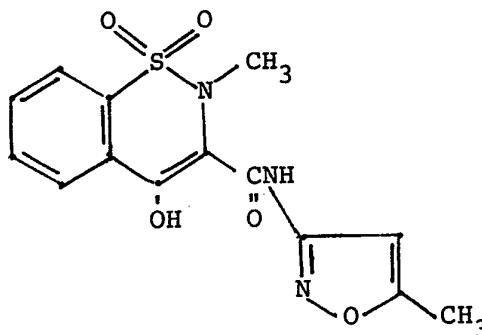
0

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid med formlen

5

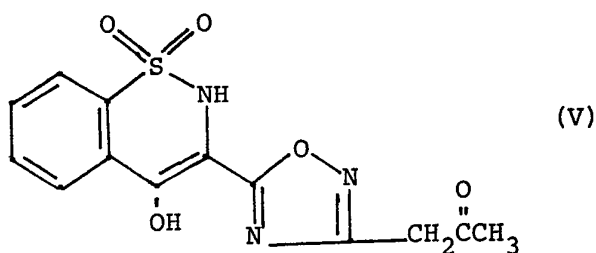
10



k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen

15

20



25

methyleres ved forhøjet temperatur under samtidig eller efterfølgende ringomlejring ved omsætning med et methyleringsmiddel i et ikke-vandigt medium i nærværelse af overskud af base, hvorpå der syrnes.

30

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at methyleringen gennemføres ved en temperatur på fra ca. 50°C til ca. 80°C under anvendelse af methyliodid i dimethylformamid indeholdende overskud af natriumhydrid.

35

Fremdragne publikationer: