



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 260 700 A5

4(51) C 07 D 417/12  
C 07 D 279/02  
C 07 D 413/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 302 783 1	(22)	14.05.87	(44)	05.10.88
(31)	PCTUS86/01048	(32)	16.05.86	(33)	US

(71) siehe (73)  
 (72) Lombardino, Joseph G.; Marfat, Anthony, US  
 (73) Pfizer INC, New York, US  
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

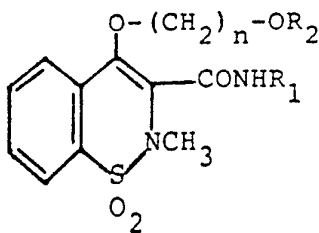
(54) Verfahren zur Herstellung von Benzothiazindioxid-Derivaten

(55) Oxyalkyläther, enolische Oxicamverbindungen, Piroxicam-Derivate, entzündungshemmend, analgetisch, Wirkstoffvorläufer

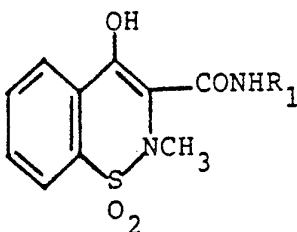
(57) Eine Reihe neuer Oxykylether-Derivate verschiedener enolischer Oxicamverbindungen wurde hergestellt, einschließlich bestimmter neuer Enoloxalkylether von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Piroxicam). Diese speziellen Verbindungen sind therapeutisch als Medikamentvorläufer-Formen der bekannten, entzündungshemmend und analgetisch wirksamen Oxicame von Wert. Typische und bevorzugte Verbindungen dieser Gruppe umfassen 4-[3-(Hydroxy)-n-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[5-(Hydroxy)-n-pentyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[3-(Methoxycarbonyloxy)-n-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[3-(Ethoxycarbonyloxy)-n-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[4-(Ethoxycarbonyloxy)-n-butyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid bzw. 2-Methyl-4-[3-(n-octyloxycarbonyloxy)-n-propyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Verfahren zum Herstellen dieser Verbindungen aus bekannten Ausgangssubstanzen werden bereitgestellt.

**Erfindungsanspruch:**

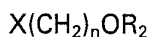
1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der Formel



worin  $R_1$  2-Pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 6-Fluor-2-pyridyl, 6-Chlor-2-pyridyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl, 2-Thiazolyl, 5-Methyl-2-thiazolyl, 1-Oxo-2,4,6-cycloheptatrien-2-yl, Phenyl, Nitrophenyl oder mono- oder disubstituiertes Phenyl ist, wobei jeder Substituent Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Alkyl mit einem bis drei Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit einem bis drei Kohlenstoffatomen ist,  $R_2$  Wasserstoff, Alkanoyl mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen, Benzoyl, p-Chlorbenzoyl, Toluoyl, Thenoyl, Furoyl,  $-COR_3$  oder  $-COOR_3$  ist, wobei  $R_3$  Alkyl mit einem bis acht Kohlenstoffatomen ist, und  $n$  eine ganze Zahl von drei bis fünf ist, **gekennzeichnet durch** Umsetzen einer Oxicam-Verbindung mit der Formel



worin  $R_1$  wie voranstehend definiert ist, mit einer Oxyalkylhalogenid-Verbindung mit der Formel



worin  $R_2$  und  $n$  jeweils wie voranstehend definiert sind und  $X$  entweder Chlor oder Brom ist.

2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß mindestens eine äquivalente Molmenge des Oxyalkylhalogenid-Reaktionspartners, bezogen auf das als Ausgangsverbindung eingesetzte Stammoxicam, verwendet wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion in einem reaktionsinerten, organischen Solvens unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen in Gegenwart von mindestens einer äquivalenten Menge einer geeigneten Standardbase durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion bei einer Temperatur von etwa 50°C bis hin zu etwa 100°C für einen Zeitraum von mindestens etwa 24 Stunden ausgeführt wird.
5. Verfahren nach Punkt 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Solvens Aceton ist und die Standardbase Kaliumcarbonat ist.
6. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 4-/3-(Hydroxy)-n-propyloxy/-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.
7. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 4-/5-(Hydroxy)-n-pentyloxy/-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.
8. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 4-/3-(Methoxycarbonyloxy)-n-propyloxy/-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.
9. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 4-/3-(Ethoxycarbonyloxy)-n-propyloxy/-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.
10. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 2-Methyl-4-/3-(n-octyloxy-carbonyloxy)-n-propyloxy/-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung bezieht sich auf neue und wertvolle Benzothiazindioxidderivate. Insbesondere befaßt sie sich mit bestimmten, neuen Enoloxyalkylether-Derivaten von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und mehreren anderen, eng verwandten Oxicamen, die in Hinblick auf ihre chemotherapeutischen Eigenschaften von besonderem Wert als Medikamentenvorläufer sind.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der Vergangenheit sind verschiedene Versuche unternommen worden, um neue und bessere entzündungshemmend wirkende Mittel zu gewinnen. Zum größten Teil umfaßten diese Bemühungen die Synthese und Untersuchung verschiedener Steroid-Verbindungen wie der Corticosteroide oder nicht steroidaler Verbindungen saurer Natur wie Phenylbutazon, Indomethacin u. ä. einschließlich eines neuen, als Piroxicam bekannten Mittels. Die letztgenannte Substanz ist ein Mitglied einer Klasse entzündungshemmend/analgetisch wirkender N-Heteroaryl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide (bekannt als Oxicame), beschrieben und beansprucht im US Patent Nr. 3.591.584, und ist präzise 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Andere Mittel dieses Typs sind in den US Patenten Nr. 3.787.324, 3.822.258, 4.180.662 und 4.376.768 wie auch in der DE-Offenlegungsschrift Nr. 2.756.113 und der veröffentlichten europäischen Patentanmeldung Nr. 138.223 offenbart. Im US Patent Nr. 4.434.164 sind die Ethylendiamin-, Monoethanolamin- und Diethanolaminsalze von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ausdrücklich beschrieben und beansprucht, die insbesondere in pharmazeutischen Dosierungsformen als nicht-steroidale Therapeutika für die Behandlung von schmerzhaften Entzündungszuständen wertvoll sind, z. B. solchen, die durch rheumatoide Arthritis verursacht werden, da sie alle kristalline, nicht hygroskopische, leicht lösliche Feststoffe mit hoher Wasserlöslichkeit sind. Im US Patent Nr. 4.309.427 sind bestimmte neue Acylderivate (d. h. Enolester) von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid offenbart, die als nichtsteroidale Therapeutika zur Linderung verschiedener Entzündungszustände einschließlich solcher der Haut von Wert sind, insbesondere, wenn sie über den topischen Verabreichungsweg gegeben werden. Da man jedoch nach wie vor nach noch weiter verbesserten entzündungshemmend/analgetisch wirkenden Mitteln forscht, besteht ein Bedürfnis nach gegen Arthritis wirkenden Mitteln, die oral verabreicht werden können und dennoch gleichzeitig weniger ulcerogen sind als die Oxicam-Stammverbindungen der bekannten Technik.

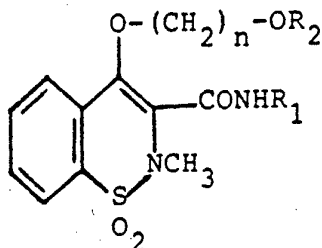
In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß, während die früher beschriebenen enolischen Niederalkylether-Oxicame des US-Patents Nr. 3.892.740 keinerlei entzündungshemmende Aktivität in bemerkenswerter Höhe besitzen, in allen neuerdings beschriebenen entzündungshemmend wirkenden Oxyalkylethern der enolischen Oxicame des US Patents Nr. 4.551.452 notwendigerweise die Oxyalkyl-Einheit auf  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$  oder  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{O}-$  beschränkt ist. Als Folge daraus ist wenig oder keine Information über den Effekt anderer Oxyalkylether in diesem Bereich und insbesondere über Verbindungen wie die entsprechenden enolischen Niederalkylether-Oxicame, in denen die Alkyleinheit ausschließlich in gerader Kette angeordnet ist, verfügbar.

## Ziel der Erfindung

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung hat man nun gefunden, daß bestimmte neue geradkettige Enoloxyalkylether-Derivate von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und einige andere eng verwandte, bekannte Oxicame therapeutisch als Medikamentenvorläufer-Formen der bekannten entzündungshemmend und analgetisch wirkenden Oxicame von Wert sind. Demzufolge sind die erfindungsgemäßen Verbindungen als nicht steroidale Therapeutika zur Linderung schmerzhafter Entzündungszustände wie solcher, die beispielsweise durch rheumatoide Arthritis verursacht werden, therapeutisch wertvoll.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen haben die Formel:

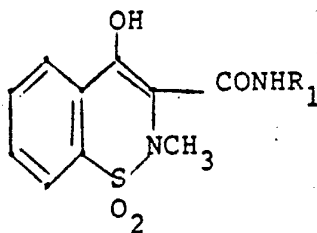


worin  $R_1$  2-Pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 6-Fluor-2-pyridyl, 6-Chlor-2-pyridyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl, 2-Thiazolyl, 5-Methyl-2-thiazolyl, 1-Oxo-2,4,6-cycloheptatrien-2-yl, Phenyl, Nitrophenyl oder mono- oder disubstituiertes Phenyl ist, wobei jeder Substituent Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Alkyl mit einem bis drei Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit einem bis drei Kohlenstoffatomen ist,  $R_2$  Wasserstoff, Alkanoyl mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen, Benzoyl, p-Chlorbenzoyl, Toluoyl, Thenoyl, Furoyl,  $-\text{COR}_3$  oder  $-\text{COOR}_3$  ist, wobei  $R_3$  Alkyl mit einem bis acht Kohlenstoffatomen ist, und n eine ganze Zahl von drei bis fünf ist.

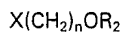
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind, wie voranstehend schon erwähnt, therapeutisch als Medikamentvorläufer-Formen der bekannten entzündungshemmend und analgetisch wirksamen Oxicame wertvoll, deren Derivate sie sind. Der Ausdruck „Medikamentvorläufer“ bezieht sich, wenn er in diesem Zusammenhang gebraucht wird, auf Verbindungen, die Vorstufen von Medikamenten sind, welche nach Verabreichung und Absorption im Körper das Medikament durch einen metabolischen Pathway oder einen Prozeß wie Hydrolyse freisetzen. Dementsprechend sind diese neuen Verbindungen besonders als nicht steroidale Therapeutika für die Behandlung von schmerzhaften Entzündungszuständen von Wert, speziell von solchen, die durch rheumatoide Arthritis verursacht werden, und sie sind insbesondere an die Anwendung in verschiedenen pharmazeutischen Dosierungsformen angepaßt, einschließlich solchen, die auf orale, topische oder parenterale Verabreichung zugeschnitten sind. Darüber hinaus sind die Medikamentvorläufer dieser Erfindung insofern ungewöhnlich, als sie entzündungshemmende Wirkung in einem ziemlich hohen Ausmaß zeigen, im Gegensatz zu den enolischen Niederalkylether-Oxicamen der voranstehend zitierten, bekannten Technik (US Patent 3.892.740). Sie sind außerdem weniger ulcerögen als die sauren Stammoxicame, deren Derivate sie sind. Dementsprechend ist das bevorzugte Verabreichungsverfahren für die hier beanspruchten Verbindungen oral, obwohl parenterale und topische Formulierungen mit diesen Verbindungen ebenfalls leicht verfügbar gemacht werden können und solche Formulierungen als nützlich erkannt worden sind.

In diesem Zusammenhang von besonderem Interesse sind die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen, worin  $R_1$  in der Strukturformel 2-Pyridyl ist (d. h. Derivate von Piroxicam),  $R_2$  Wasserstoff oder  $-COOR_3$  ist, wobei  $R_3$  Alkyl mit einem bis acht Kohlenstoffatomen ist, und  $n$  eine ganze Zahl von drei bis fünf ist. Typische und bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen dieser Gruppe umfassen 4-[3-(Hydroxy)-*n*-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[5-(Hydroxy)-*n*-pentyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[3-(Methoxycarbonyloxy)-*n*-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[3-(Ethoxycarbonyloxy)-*n*-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-[4-(Ethoxycarbonyloxy)-*n*-butyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid bzw. 2-Methyl-4-[3-(*n*-octyloxy-carbonyloxy)-*n*-propyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Diese speziellen Verbindungen sind besonders wirksam bei der Behandlung vieler schmerzhafter Entzündungszustände auf dem oralen Verabreichungsweg.

Im Verfahren zum Herstellen der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen wird die Oxicam-Stammverbindung mit der Formel



worin  $R_1$  wie voranstehend definiert ist, mit mindestens einer äquivalenten Molmenge eines Oxyalkylhalogenids mit der Formel



worin  $R_2$  und  $n$  jeweils wie voranstehend definiert sind und  $X$  entweder Chlor oder Brom ist, versetzt. Diese Reaktion wird normalerweise in einem reaktionsinerten Solvens, vorzugsweise unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen in Gegenwart von mindestens einer äquivalenten Menge einer geeigneten Standardbase durchgeführt. In einem besonders geeigneten Reaktionssystem wird Aceton als das Solvens und Kaliumcarbonat als die Base verwendet, wobei auf Wunsch bis zu drei oder mehr Äquivalente Natriumiodid zugesetzt werden, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu beschleunigen. Es sollte festgehalten werden, daß die eingesetzte Menge an Standardbase so sein muß, daß sie in ausreichender Menge vorliegt, um das bei der Reaktion gebildete, freigesetzte Wasserstoffhalogenid zu neutralisieren. Ein Überschuß des Reagens  $R_2O(CH_2)_nX$  ist für die Umsetzung nicht kritisch; ein solcher Überschuß wird im allgemeinen jedoch verwendet, um die Reaktion in kürzerer Zeit vollständig zu machen. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird auch in großem Maße von der Natur von  $X$  (z. B.  $Cl > Br$ ) und bis zu einem gewissen Grade von der Natur der  $R_2O(CH_2)_n$ -Gruppe (worin  $R_2$  Wasserstoff oder eine organische Gruppe, wie vorstehend definiert, ist) abhängen. Im allgemeinen wird die Reaktion bei einer Temperatur von etwa  $50^\circ C$  bis zu etwa  $100^\circ C$  über einen Zeitraum von etwa 24 bis etwa 125 Stunden hinweg durchgeführt. Wenn Aceton als das Solvens und Kaliumcarbonat als die Base verwendet werden, ist die Siedetemperatur von Aceton eine besonders bequeme Reaktionstemperatur für diesen Zweck. Die Reaktion läßt sich außerdem bequem durch Dünnschichtchromatographie verfolgen, wobei man die Reaktionszeiten bestimmt, die für die vollständige Umsetzung ausreichen, und gleichzeitig, um jedes unnötige Erhitzen und übermäßige Reaktionszeiten zu vermeiden, die die Höhe an Nebenproduktbildung ansteigen und die Ausbeuten sinken lassen können. Alle Ausgangsverbindungen, die für die Herstellung der neuen, erfindungsgemäßen Enolxyalkylether-Derivate benötigt werden, sind bekannte Verbindungen. Beispielsweise sind 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid alle vollständig im US Patent Nr. 3.591.584 von J. G. Lombardino wie auch in der Veröffentlichung von J. G. Lombardino et al., erschienen im **Journal of Medicinal Chemistry**, Band 16, S. 493 (1973) beschrieben, einschließlich ihrer Synthese aus leicht verfügbaren, organischen Substanzen. Die anderen eng verwandten Oxicame, die man als Ausgangssubstanzen im erfindungsgemäßen Verfahren benötigt, sind leicht nach den Fachleuten bekannten Methoden zugänglich, siehe z. B. die Patenzitate über die anderen Oxicame, die in der Charakteristik der bekannten technischen Lösungen der vorliegenden Schrift genannt sind.

Alle Oxicam-Medikamentvorläufer der vorliegenden Erfindung lassen sich leicht für den therapeutischen Gebrauch als entzündungshemmende Mittel anpassen. Beispielsweise entwickelt 4-[3-(Hydroxy)-n-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, ein typisches und bevorzugtes erfindungsgemäßes Mittel, im Standard-Test mit durch Carageenin induziertem Rattenpfortenödem /beschrieben von C.A. Winter et al., **Proc., Soc. Exp. Biol. Med.**, Bd. 111, S. 544 [1962]) entzündungshemmende Aktivität, wobei man fand, daß es eine 47%ige Schwellungsinhibition in der Dosierungshöhe von 32 mg/kg verursacht, wenn es oral gegeben wird. Die hier beschriebenen Derivate zeigen zusätzliche Vorteile. Beispielsweise sind sie alle deutlich weniger ulcerogen als die Stamm-Oxicame, deren Derivate sie sind. Der Grund hierfür kann am besten durch die Tatsache erklärt werden, daß die vorliegenden Verbindungen nach der gastrointestinalen Absorption in vivo zu den entsprechenden, entzündungshemmend wirksamen Oxicam-Stammverbindungen hydrolysiert werden. Insofern als die vorliegenden Verbindungen deutlich nicht saurer Natur sind, wird bei Gastrointestinaltrakt deswegen den sauren Oxicam-Stammverbindungen nur noch minimal ausgesetzt.

Die hier beschriebenen erfindungsgemäßen Oxicam-Medikamentvorläufer können entweder auf oralem, parenteralem oder topischem Wege verabreicht werden. Im allgemeinen ist es höchst wünschenswert, daß diese Verbindungen in Dosen im Bereich von etwa 5,0 mg bis hin zu etwa 1000 mg pro Tag verabreicht werden, obwohl notwendigerweise Abweichungen in Abhängigkeit vom Alter und dem Zustand des zu behandelnden Patienten und dem jeweils gewählten Weg der Verabreichung auftreten werden. Es ist jedoch besonders wünschenswert, eine Dosierungshöhe im Bereich von etwa 0,08 mg bis etwa 16 mg pro kg Körpergewicht pro Tag zu verwenden. Trotzdem können noch Abweichungen in Abhängigkeit von der individuellen Reaktion auf dieses Medikament wie auch vom Typ der gewählten pharmazeutischen Formulierung und dem Zeitraum und -abstand, in dem eine solche Verabreichung durchgeführt wird, auftreten. In einigen Fällen können Dosierungshöhen unter der unteren Grenze des vorgenannten Bereiches mehr als angemessen sein, während in anderen Fällen noch größere Dosen eingesetzt werden können, ohne nachteilige Nebeneffekte zu verursachen, unter der Voraussetzung, daß solche höhere Dosismengen zuerst in mehrere kleine Dosen zur Verabreichung über den Tag hinweg geteilt werden.

Die erfindungsgemäßen Oxicam-Medikamentvorläufer können allein oder in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern auf einem der drei voranstehend erwähnten Wege verabreicht werden. Insbesondere können die neuen, erfindungsgemäßen Therapeutika in einer großen Vielzahl verschiedener Dosierungsformen verabreicht werden, d. h. sie können mit verschiedenen, pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Rautenpastillen, Rundpastillen, harten Bonbons, Pulvern, Sprays, Cremes, Salben, Suppositorien, Gelees, Pasten, Lotionen, Unguenta, wäßrigen Suspensionen, injizierbaren Lösungen, Elixieren, Sirups und ähnlichem vereinigt werden. Solche Träger umfassen feste Verdünnungs- oder Füllmittel, sterile wäßrige Medien und verschiedene, nichttoxische organische Solventien etc. Darüber hinaus können orale pharmazeutische Zusammensetzungen in geeigneter Weise gesüßt und/oder aromatisiert werden. Im allgemeinen liegen die erfindungsgemäßen therapeutisch wirksamen Verbindungen in solchen Dosierungsformen in Konzentrationshöhen im Bereich von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 90 Gew.-% vor.

Für die orale Verabreichung können Tabletten mit verschiedenen Trägern wie mikrokristalliner Cellulose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat und Glycin zusammen mit verschiedenen, den Zerfall fördernden Mitteln wie Stärke und vorzugsweise Mais-, Kartoffel- oder Tapiocastärke, Alginsäure und bestimmten komplexen Silicaten zusammen mit Granulierungsbindemitteln wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Gummi arabicum verwendet werden. Zusätzlich sind Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talcum häufig für die Tablettierung sehr nützlich. Feste Zusammensetzungen ähnlichen Typs können auch als Füllmittel in Gelatinekapseln eingesetzt werden; bevorzugte Materialien umfassen außerdem Lactose oder Milchzucker wie auch Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht. Wünscht man wäßrige Suspensionen und/oder Elixiere für die orale Verabreichung, kann der aktive Bestandteil mit verschiedenen Süß- und Aromastoffen, färbenden Substanzen oder Farbstoffen und auf Wunsch mit Emulgatoren und/oder Suspensionsmitteln und auch zusammen mit solchen Verdünnungsmitteln wie Wasser, Ethanol, Propylenglycol, Glycerin und verschiedenem, wie Kombinationen hiervon, vereinigt werden.

Für die parenterale Verabreichung können Lösungen dieser Oxicam-Medikamentvorläufer entweder in Sesam- oder Erdnußöl oder in wäßrigem Propylenglycol verwendet werden. Die wäßrigen Lösungen sollten, falls nötig, in geeigneter Weise gepuffert sein ( $pH > 8$ ), und das flüssige Verdünnungsmittel sollte erst isotonisch gemacht werden. Diese wäßrigen Lösungen sind für den Zweck der intravenösen Injektion geeignet. Die öligen Lösungen eignen sich für intra-artikuläre, intramuskuläre und subcutane Injektionen. Zusätzlich ist es auch möglich, die vorgenannten Oxicam-Ether topisch zu verabreichen, wenn

Entzündungszustände der Haut oder des Auges zu behandeln sind, und dies geschieht vorzugsweise mit Hilfe von Cremes, Gelees, Pasten, Unguenta, Lösungen und ähnlichem, in Übereinstimmung mit pharmazeutischer Standardpraxis.

Die entzündungshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird in den vorher erwähnten Standard-Tests mit durch Carageenin induziertem Rattenpfortenödem gezeigt. In diesem Test wird die entzündungshemmende Wirkung als der Prozentsatz an Inhibition der Ödembildung in der Hinterpfote von männlichen Albinoratten (mit einem Gewicht von 150–190 g) als Reaktion auf eine subplantare Injektion von Carageenin bestimmt. Das Carageenin wird eine Stunde nach der oralen Verabreichung des Medikamentes, das normalerweise in Form einer wäßrigen Lösung gegeben wird, als eine 1%ige wäßrige Suspension (0,05 ml) injiziert. Die Ödembildung wird dann bestimmt, indem das Volumen der mit der Injektion versehenen Pfote anfänglich wie auch drei Stunden nach der Carageenin-Injektion gemessen wird. Der Volumenanstieg drei Stunden nach der Carageenininjektion stellt die individuelle Reaktion dar. Verbindungen gelten als aktiv, wenn der Unterschied der Reaktion zwischen den mit dem Medikament behandelten Tieren (sechs Ratten pro Gruppe) und einer Kontrollgruppe, die das Vehikel allein erhält, im Vergleich mit den Ergebnissen, die eine Standard-Verbindung wie Phenylbutazon bei 33 mg/kg auf oralem Verabreichungsweg liefert, signifikant ist.

## Ausführungsbeispiel

### Herstellungsverfahren A

Unter kräftigem Rühren gab man zu einer Lösung aus 9,38 ml (0,104 Mol) 3-Brom-n-Propanol, gelöst in 25 ml Benzol, tropfenweise eine Lösung aus 8 ml (0,104 Mol) Chlorameisensäuremethylester in 25 ml Benzol. Die Reaktionsmischung wurde dann mit Hilfe eines Eis/Wasser-Bades auf 0°C gekühlt, und an diesem Punkt wurde eine Lösung aus 8,3 ml (0,104 Mol) Pyridin, gelöst in 25 ml Benzol, langsam hinzugefügt. Die entstandene Reaktionsmischung wurde dann unter einer Stickstoffatmosphäre eine Stunde lang bei 0°C und vier Stunden lang bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Nach Ende dieses Zeitraums wurden 100 ml Diethylether zu der Mischung zugesetzt und das ausgefallene Pyridin-Hydrochlorid, das sich bildete, wurde dann mit Hilfe von Filtration aus der Mischung entfernt. Darauf wurde das Filtrat zweimal mit 3N Salzsäure und einmal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man 15,0 g (73%) (3-Brom-n-propyl)-methylcarbonat in Form einer farblosen Flüssigkeit. Das flüssige Produkt wurde mit Hilfe von Daten der magnetischen Kernresonanz charakterisiert.

### Herstellungsverfahren B

Unter kräftigem Rühren gab man zu einer Lösung aus 18 ml (0,20 Mol) 3-Brom-n-Propanol, gelöst in 25 ml Benzol, das mit Hilfe eines Eis/Wasser-Bades auf 0°C gekühlt worden war, tropfenweise eine Lösung aus 19,1 ml (0,20 Mol) Chlorameisensäureethylester, gelöst in 25 ml Benzol. Als dieser Schritt abgeschlossen war, wurde die Reaktionsmischung mit 19,1 ml (0,20 Mol) Pyridin versetzt, das ebenfalls tropfenweise zugesetzt wurde. Die entstandene, weiße Suspension wurde dann eine Stunde lang bei 0°C (unter einer Stickstoffatmosphäre) und sechs Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende dieses Zeitraums wurde das Pyridin-Hydrochlorid mittels Filtration entfernt, und das organische Filtrat wurde zweimal mit 50 ml 3N Salzsäure und einmal mit 50 ml Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man eine farblose Flüssigkeit als Rückstand. Diese Substanz wurde daraufhin über Nacht für einen Zeitraum von etwa 16 Stunden unter Hochvakuum gerührt, was schließlich 33,8 g (80%) (3-Brom-n-propyl)-ethyl-carbonat (in Form einer farblosen Flüssigkeit) ergab. Das flüssige Produkt wurde mit Hilfe von Massenspektrometrie, Daten der magnetischen Kernresonanz und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

### Herstellungsverfahren C

Unter kräftigem Rühren wurde zu einer Lösung aus 3,0 g (0,019 Mol) 4-Brom-n-Butanol, gelöst in 25 ml Benzol, tropfenweise eine Lösung aus 1,82 ml (0,019 Mol) Chlorameisensäureethylester in 25 ml Benzol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit Hilfe eines Eis/Wasser-Bades auf 0°C gekühlt und dann wurden hierzu 1,56 ml (0,019 Mol) Pyridin, gelöst in 25 ml Benzol, tropfenweise zugesetzt. Die entstandene, gelbe Suspension wurde dann bei 0°C eine Stunde lang und danach bei Raumtemperatur vier Stunden lang unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Ende dieses Zeitraumes wurden der Mischung 100 ml Diethylether zugesetzt und das ausgefallene Pyridinhydrochlorid, das sich bildete, wurde dann mittels Filtration aus der Mischung entfernt. Das organische Filtrat wurde dann zweimal mit 3N Salzsäure und einmal mit Salzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels mit Hilfe von Filtration und des Solvens mit Hilfe von Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man 3,38 g (79%) (4-Brom-n-butyl)-ethyl-carbonat in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit. Das flüssige Produkt wurde mittels Daten der magnetischen Kernresonanz und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

### Herstellungsverfahren D

Unter kräftigem Rühren wurde zu einer Lösung aus 9,38 ml (0,104 Mol) 3-Brom-n-propanol, gelöst in 25 ml Benzol, das mit Hilfe eines Eis/Wasser-Bades auf 0°C gekühlt worden war, tropfenweise eine Lösung aus 20 g (0,104 Mol) Chlorameisensäure-n-octylester, gelöst in 25 ml Benzol, zugesetzt. Nachdem dieser Schritt abgeschlossen war, wurde die Reaktionsmischung mit 8,3 ml (0,104 Mol) Pyridin, das ebenfalls zugetropft wurde, versetzt. Die entstandene, weiße Suspension wurde dann 30 min lang bei 0°C und daraufhin für einen Zeitraum von fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sie sich unter einer Stickstoffatmosphäre befand. Nach Beendigung dieses Zeitraums wurden der Mischung 100 ml Diethylether zugesetzt, und das ausgefallene Pyridin-Hydrochlorid wurde dann durch Filtration entfernt. Das organische Filtrat wurde danach zweimal mit 3N Salzsäure und einmal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man 26,31 g (3-Brom-n-propyl)-n-octyl-carbonat in Form einer farblosen Flüssigkeit. Das flüssige Produkt wurde mit Hilfe von Daten der magnetischen Kernresonanz und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

### Beispiel 1

Eine Mischung aus 3,0 g (0,0096 Mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (hergestellt wie im US-Patent Nr. 3.591.584 beschrieben), 2,60 g (0,0272 Mol) 3-Brom-1-propanol und 2,50 g (0,018 Mol) Kaliumcarbonat in 40 ml Aceton wurde für einen Zeitraum von drei Tagen unter einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluß erhitzt. Nach Ende dieses Zeitraums wurde das Solvens im Vakuum entfernt, wobei man ein(en) gelbes(n) Öl/Feststoff als Rückstand erhielt, das/der nachfolgend in Methylenchlorid/Wasser gelöst wurde. Die abgetrennte organische Phase wurde dann einmal mit Wasser und einmal mit Salzlösung gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man ein gelbes Öl als Rückstand (Ausbeute ca. 5,7 g). Diese Substanz wurde nachfolgend über eine Siliciumdioxid-Säule chromatographiert, wobei Ethylacetat/Methylenchlorid (Volumenverhältnis 1:1) als Elutionsmittel verwendet wurde, was 670 mg (18%) 4-[3-(Hydroxy)-n-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form eines schaumigen, weißen Feststoffs ergab. Umkristallisieren des festen Produktes aus Isopropanol führte dann zu 480 mg schwach gelblichweißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 136–137°C. Das reine Produkt wurde zusätzlich zur Elementaranalyse weiterhin durch Massenspektrometrie, Daten der magnetischen Kernresonanz und Dünnschichtchromatographie charakterisiert.

Analyse für  $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ :

Ber.: C 55,52 H 4,72 N 10,79 %

Gef.: C 55,20 H 4,94 N 11,06 %

**Beispiel 2**

Eine Mischung aus 3,0 g (0,00906 Mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 3,33 g (0,0272 Mol) 5-Chlor-1-pentanol und 2,5 g (0,0182 Mol) Kaliumcarbonat in 40 ml Aceton wurde eine Stunde lang unter einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluß erhitzt. Fünf Äquivalente Natriumiodid (2,27 g) wurden dann der Mischung zugesetzt und man erhitzte weiterhin für einen Zeitraum von 48 Stunden zum Rückfluß. Am Ende dieses Zeitraumes wurde das Solvens im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid (150 ml)/Wasser (150 ml) aufgenommen, was zu einem zweiseitigen Lösungssystem führte. Die abgetrennte organische Schicht wurde dann einmal mit Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man ein gelbes Öl als Rückstand. Diese Substanz wurde anschließend über eine Säule aus Siliciumdioxid chromatographiert, wobei Ethylacetat/Methylenchlorid (Volumenverhältnis 1:1) als Elutionsmittel verwendet wurde, was letztendlich ein reines Öl als Produkt ergab. Versetzen des öligen Produktes mit Toluol/Hexan führte wieder zu einem Öl, aber schließlich erhielt man Kristalle, nachdem dieses Öl zwei Tage lang im Kühlschrank gelagert hatte und dann mit Hexan ausgerührt worden war. Auf diese Weise erhielt man letztendlich 1,41 g (37 %) reines 4-[5-(Hydroxy)-n-pentyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. 111–112°C. Das reine Produkt wurde zusätzlich zur Elementaranalyse weiterhin mit Hilfe von Massenspektrometrie, Daten der magnetischen Kernresonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse für  $C_{20}H_{23}N_3O_5S$ :

Ber.: C 57,54 H 5,55 N 10,06 %

Gef.: C 57,10 H 5,50 N 9,94 %

**Beispiel 3**

Eine Mischung aus 1,02 g (0,00302 Mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 1,8 g (0,00906 Mol) (3-Brom-n-propyl)-methyl-carbonat (dem Produkt des Herstellungsverfahrens A) und 834 mg (0,00604 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für einen Zeitraum von 24 Stunden rückflußgekocht. Drei Äquivalente Natriumiodid (1,36 g) und 1,8 g (3-Brom-n-propyl)-methyl-carbonat wurden dann der Mischung zugesetzt und man erhitzte weiterhin für einen Zeitraum von 32 Stunden zum Rückfluß. Zu diesem Zeitpunkt wurden weitere 1,36 g Natriumiodid und 1,8 g (3-Brom-n-propyl)-methyl-carbonat zu der Mischung zugegeben, worauf weiterhin für einen Zeitraum von drei Tagen rückflußerhitzt wurde. Als diese Zeit um war, wurde die entstandene Reaktionsmischung auf Raumtemperatur (ca. 20°C) gekühlt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Methylenchlorid aufgetrennt, und die abgetrennte organische Schicht wurde danach zweimal mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man eine gelbe Flüssigkeit als Rückstand. Diese Substanz wurde anschließend über 100 g Silicagel (0,20–0,063 mm) chromatographiert und mit Hexan/Ethylacetat eluiert, wobei man 500 mg (37 %) 4-[3-(Methoxycarbonyloxy)-n-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form eines farblosen, viskosen Öls erhielt. Wenn man das ölige Produkt bei Raumtemperatur für einen Zeitraum von 18 Stunden einem Hochvakuum (1,0 mm Hg) aussetzte, trat Kristallisation ein und man erhielt schließlich 300 mg (22 %) eines schwach gelben Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 106–108°C. Das reine Produkt wurde zusätzlich zur Elementaranalyse weiterhin durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse für  $C_{20}H_{21}N_3O_7S$ :

Ber.: C 53,68 H 4,73 N 9,39 %

Gef.: C 53,04 H 4,76 N 9,00 %

**Beispiel 4**

Eine Mischung aus 1,0 g (0,00302 Mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 1,9 g (0,00906 Mol) (3-Brom-n-propyl)-ethyl-carbonat (dem Produkt des Herstellungsverfahrens B) und 834 mg (0,00604 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton wurde unter einer Stickstoffatmosphäre zum Siedepunkt erhitzt. Drei Äquivalente Natriumiodid (1,36 g) und 1,9 g (3-Brom-n-propyl)-ethyl-carbonat wurden anschließend der Mischung zugesetzt und man erhitzte weiterhin für einen Zeitraum von sieben Stunden zum Rückfluß. Zu diesem Zeitpunkt gab man eine zusätzliche Menge von 1,3 g Natriumiodid zu der Mischung und erhitzte darauf nochmals 48 Stunden lang zum Rückfluß. Die entstandene Mischung wurde dann mit einer weiteren Menge von 1,9 g (3-Brom-n-propyl)-ethyl-carbonat versetzt, und das Rückflußkochen wurde nochmals 24 Stunden lang fortgesetzt. Am Ende dieser Zeit wurde die entstandene Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und dann zur Entfernung des Solvens im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser aufgetrennt, und die abgetrennte, organische Schicht wurde danach zweimal mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Salzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man ein rohes Material als Rückstand. Diese Substanz wurde im Anschluß über 100 g Silicagel (0,038–0,063 mm) chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethylacetat (Volumenverhältnis 4:1) eluiert, wobei man 300 mg (22 %) reines 4-[3-(Ethoxycarbonyloxy)-n-propyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Smp. 137–139°C) erhielt, nachdem zuerst mit Isopropylether ausgerührt und auf konstantes Gewicht getrocknet worden war. Das reine, weiße, feste Produkt wurde zusätzlich zur Elementaranalyse weiterhin durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse für  $C_{21}H_{23}N_3O_7S$ :

Ber.: C 54,65 H 5,02 N 9,11 %

Gef.: C 54,25 H 4,89 N 8,95 %

**Beispiel 5**

Eine Mischung aus 1,08 g (0,0033 Mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 2,2 g (0,0098 Mol) (4-Brom-n-butyl)-ethyl-carbonat (dem Produkt des Herstellungsverfahrens C) und 8,34 mg (0,0064 Mol) Kaliumcarbonat in 150 ml Aceton wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für einen Zeitraum von 18 Stunden rückflußgekocht. Zu diesem Zeitpunkt gab man weitere 1,1 g (0,0049 Mol) (4-Brom-n-butyl)-ethyl-carbonat und 960 mg (0,0064 Mol) Natriumiodid zu der Mischung und erhitzte weiter für einen Zeitraum von drei Tagen zum Rückfluß. Nach Ende dieser Zeit wurde die entstandene Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und dann zur Entfernung des Solvens im Vakuum eingeengt. Der

Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid/Wasser aufgetrennt, und die abgetrennte, organische Schicht wurde danach zweimal mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man eine gelb-orangefarbene Flüssigkeit als Rückstand. Diese Substanz wurde nachfolgend über 60 g Silicagel (0,038–0,063 mm) chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethylacetat (Volumenverhältnis 9:1) eluiert, wobei man 167 mg (10%) reines 4-[4-(Ethoxycarbonyloxy)-n-butyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Smp. 111–112°C) in Form eines weißen, festen Produktes erhielt. Das reine Produkt wurde zusätzlich zur Elementaranalyse mittels Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse für  $C_{22}H_{25}N_3O_7S$ :

Ber.: C 55,57 H 5,30 N 8,85%

Gef.: C 55,02 H 5,35 N 8,62%

#### Beispiel 6

Eine Mischung aus 1,0 g (0,00302 Mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 2,67 g (0,00906 Mol) (3-Brom-n-propyl)-n-octyl-carbonat (dem Produkt des Herstellungsverfahrens D) und 834 mg (0,00604 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für einen Zeitraum von 18 Stunden rückflußgekocht. Drei Äquivalente Natriumiodid (1,36 g) und 2,67 g (3-Brom-n-propyl)-n-octyl-carbonat wurden dann der Mischung zugesetzt und es wurde weiterhin für einen Zeitraum von 24 Stunden rückflußerhitzt. Zu diesem Zeitpunkt gab man zusätzlich 1,36 g Natriumiodid und 2,67 g (3-Brom-n-propyl)-n-octyl-carbonat zu der Mischung zu und erhitze weiterhin für einen Zeitraum von dreieinhalb Tagen zum Rückfluß. Am Ende dieses Zeitintervalls wurde die entstandene Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid wieder aufgelöst, und die entstandene organische Lösung wurde danach zweimal mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Abdampfen unter vermindertem Druck erhielt man eine orangefarbene Flüssigkeit als Rückstand. Dieses Material wurde nachfolgend über 100 g Silicagel (0,0063–0,200 mm) chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethylacetat (Volumenverhältnis 4:1) eluiert, woran sich eine weitere Chromatographie über Silicagel unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (Volumenverhältnis 1:1) als Elutionsmittel anschloß. Auf diese Weise erhielt man letztendlich 400 mg (24%) reines 2-Methyl-4-[3-(n-octyloxy-carbonyloxy)-n-propyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form eines viskosen, gelben Öls, das sich nach kurzer Zeit zu einem festen, gelben Produkt mit einem Schmelzpunkt von 55–57°C verfestigte. Das reine Produkt wurde zusätzlich zur Elementaranalyse mittels Massenspektrometrie, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse für  $C_{27}H_{35}N_3O_7S$ :

Ber.: C 59,43 H 6,47 N 7,70%

Gef.: C 58,78 H 6,26 N 7,44%