



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 24 863 T2** 2005.06.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 009 743 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 24 863.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/16856**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 942 061.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/012916**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.08.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **18.03.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.06.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 279/02**

C07D 417/04, A61K 31/54, C07C 303/40

(30) Unionspriorität:

58111 P **05.09.1997** **US**

92326 P **09.07.1998** **US**

(73) Patentinhaber:

Warner-Lambert Co. LLC, Morris Plains, N.J., US

(74) Vertreter:

**Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108
Freiburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BUNKER, Mae, Amy, Stratford, US; CHENG,
Xue-Min, Ann Arbor, US; DOHERTY, Marian,
Annette, F-75016 Paris, FR; LEE, Chitase, Ann
Arbor, US; REPINE, Thomas, Joseph, Ann Arbor,
US; SKEEAN, Richard, Ann Arbor, US; EDMUNDS,
John, Jeremy, Ypsilanti, US; KANTER, David,
Gerald, West Bloomfield, US**

(54) Bezeichnung: **BENZOTHIAZINDIOXID-ENDOTHELIN ANTAGONISTEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTEL-
LUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte Synthesen von bekannten und neuen Benzothiazindio- xiden, die wirksame und selektive Endothelinantagonisten sind. Die Verfahren der vorliegenden Erfindung sind gegenüber den in US-Patent 5 599 811, das hierdurch als Bezug aufgenommen ist, angegebenen verbessert.

[0002] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen sehr signifikante Verbesserungen gegenüber den in US-Patent 5 99 811 beschriebenen. Diese Verbesserungen umfassen: die Bindungsaffinität gegenüber dem ET_A-Rezeptor, die ET_A-Selektivität, die funktionelle Aktivität, eine lange pharmakokinetische Halbwertszeit, eine hohe biologische Verfügbarkeit, die In-vivo-Aktivität der Hemmung der durch bET-1 verursachten Pressorwirkung, die orale Aktivität mit relativ langer Wirkungsdauer und die Wirksamkeit bei akuter hypoxischer Lungenhypertonie bei Ratten.

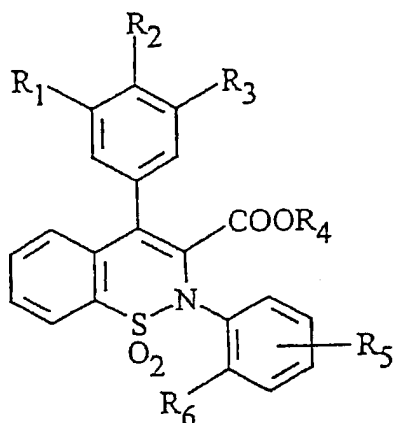
[0003] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung stellen einfachere Synthesen mit höheren Ausbeuten bereit. Sie sind kurz, rein, reproduzierbar und es wird keine aufwändige Chromatographie benötigt. Ferner sind die Verfahren skalierbar und daher zur Entwicklung im großen Maßstab verwendbar.

[0004] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Endothelinantagonisten, die als pharmazeutische Mittel verwendbar sind, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen, und pharmazeutische Behandlungsverfahren. Insbesondere sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Endothelinantagonisten, die bei der Behandlung von erhöhten Endothelinspiegeln, akutem und chronischem Nierenversagen, essentieller renovaskulärer, maligner und pulmonaler Hypertonie, Hirninfarkt und Hirnischämie, Hirngefäßspasmen, Zirrhose, septischem Schock, kongestiver Herzinsuffizienz, endotoxischem Schock, subarachnoidaler Blutung, Arrhythmien, Asthma, Präeklampsie, atherosklerotischen Erkrankungen einschließlich von Raynaud-Syndrom und Restenose, Angina, Krebs, gutartiger Prostat hyperplasie, einer ischämischen Erkrankung, Magenschleimhautschädigung, hämorrhagischem Schock, ischämischer Darmerkrankung und Diabetes verwendbar sind.

[0005] Ferner sind die Verbindungen bei Hirnischämie oder Hirninfarkt, die von einem Bereich von Zuständen wie thromboembolischem oder hämorrhagischem Schlag, Hirngefäßspasmen, einer Kopfverletzung, Hypoglykämie, Herzstillstand, epileptischen Zuständen, perinataler Asphyxie, Anoxie, beispielsweise aufgrund von Ertrinken, einer Lungenoperation und einem Hirntrauma herrühren, verwendbar.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Gegenstand der Erfindung sind verbesserte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1



1

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben, worin

R₁ Wasserstoff, Alkyl oder Alkoxy bedeutet;

R₂ Wasserstoff oder Alkoxy bedeutet;

R₃ Alkyl oder Alkoxy bedeutet;

R₂ und R₃ unter Bildung eines Rings



verbunden sein können;

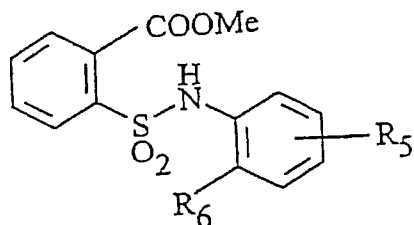
R_4 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;

R_5 Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen an Position 2 oder 3 oder 4 oder 5 bedeutet oder R_5 3,4-Methylenedioxy bedeutet; und

R_6 CF_3 , Halogen, Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder Pyrrol bedeutet,

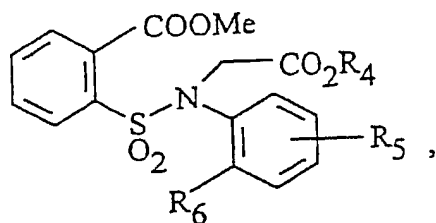
wobei das Verfahren umfasst:

a) Alkylieren einer Verbindung der Formel A



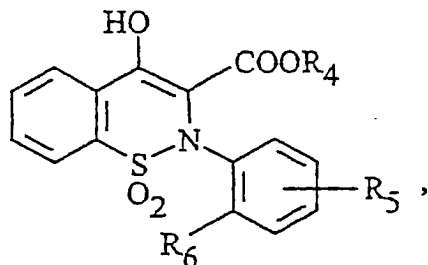
A

unter Verwendung von Natriumhydrid in DMF und anschließende Umsetzung mit Methylbromacetat unter Bildung einer Verbindung der Formel B



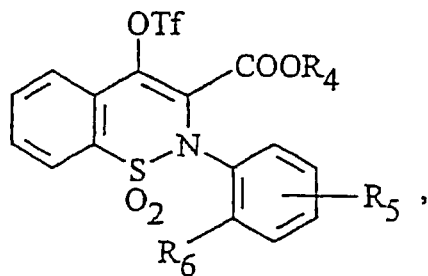
B

b) Vereinigen der Verbindung B in THF mit einer Lösung von $TiCl_4$ in einem Lösemittel bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und Behandeln mit Triethylamin und Quenchen mit einer Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel C



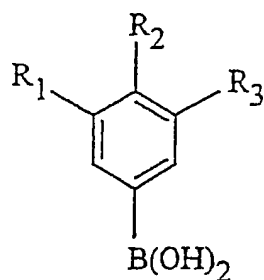
C

c) Behandeln der Verbindung C mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in einem Lösemittel in Gegenwart von Pyridin während 1 bis 5 h unter Bildung einer Verbindung der Formel D



D

d) Koppeln der Verbindung D mit einer Boronsäure der Formel X



X

in DMF und Toluol in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und von Kaliumcarbonat unter Erhitzen unter Rückflusskühlung, wobei eine Verbindung der Formel 1 gebildet wird.

[0007] Die freie Säure der Formel 1 wird durch Verseifen des Esters mit beispielsweise LiOH in THF/MeOH oder in Dioxan erhalten. Jede stark alkalische Lösung in Methanol kann verwendet werden.

[0008] Verbindungen der Erfindung sind die durch das obige Verfahren hergestellten, insbesondere diejenigen, die ausgewählt sind aus:

4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2-Brom-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2-Benzyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremononatriumsalz;

4-(7-Methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-ethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-propyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-isopropyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-butyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-fluor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,3-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,4-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-chlor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

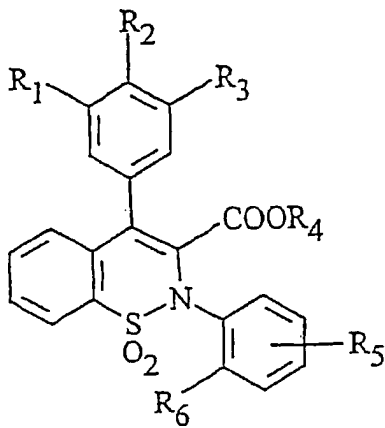
4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-pyrrol-1-yl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3,4-dimethyl-isoxazol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-(6-Methoxy-benzo[1,3-dioxol-5-yl]-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethylphenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure; und

4-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure.

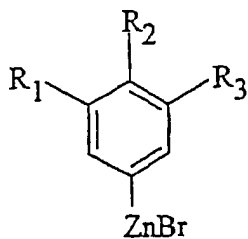
[0009] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1



1

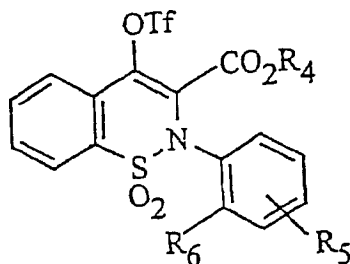
das umfasst:

a) Behandeln eines Arylbromids mit n-Butyllithium und anschließend Zinkbromid unter Bildung eines Aryl-zinkbromids der Formel Y



Y

b) Umsetzen des Produkts der obigen Stufe a) mit



P

in THF in Gegenwart eines Palladiumkatalysators unter Bildung einer Verbindung der Formel 1

[0010] Die freie Säure der Formel 1 wird durch Verseifen des Esters erhalten.

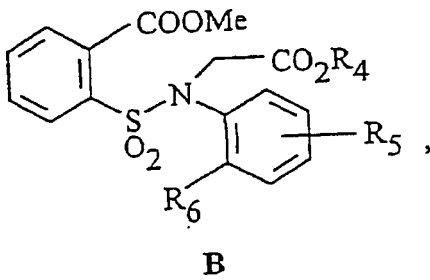
[0011] Die folgenden drei Verbindungen werden durch das obige Verfahren erhalten:

2-(2-Brom-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremonatriumsalz;

4-(7-Ethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäurekaliumsalz; und

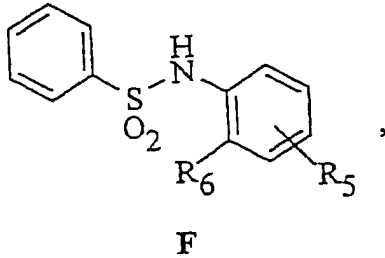
4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-benzyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure.

[0012] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel B

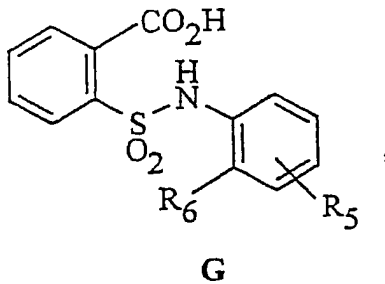


wobei das Verfahren umfasst:

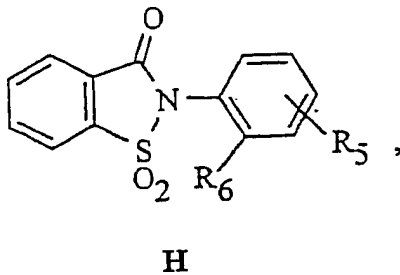
- a) Umsetzen eines Phenylsulfonylchlorids mit 1 Äquivalent Anilin unter Bildung eines Sulfonamids der Formel F



- b) Lithieren des Produkts der obigen Stufe a) bei niedrigen Temperaturen und Quenchen mit CO₂ unter Bildung einer Verbindung der Formel G



- c) Behandeln des Produkts der obigen Stufe b) mit Essigsäureanhydrid und einer katalytischen Menge Methansulfonsäure unter Bildung einer Verbindung der Formel H



- d) Behandeln des Produkts der obigen Stufe c) mit NaOMe und anschließend Methylbromacetat.

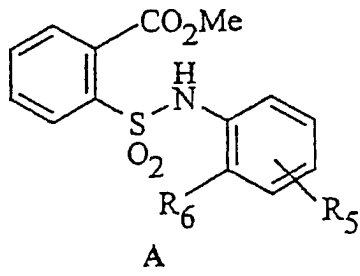
[0013] Die Verbindung B wird wie zuvor beschrieben in die Formel 1 überführt.

[0014] Die Verbindungen der Erfindung sind die nach dem obigen Verfahren hergestellten, insbesondere 4-(7-Ethylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethylphenyl)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester.

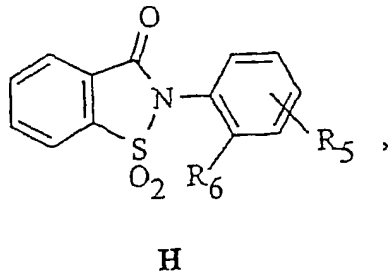
[0015] Die Natrium- und Kaliumsalze der obigen Verbindung sind bevorzugt.

[0016] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1, das umfasst:

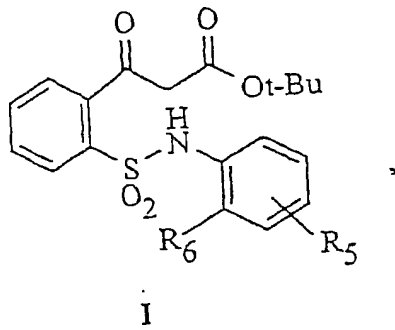
- a) Erhitzen unter Rückflusskühlung von einer Verbindung der Formel A



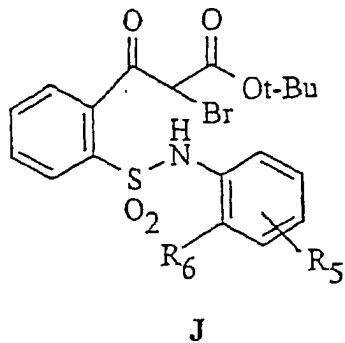
mit einem Äquivalent von Pyridin und DMAP unter Bildung eines cyclischen Zwischenprodukts der Formel H



b) Behandeln des Produkts der obigen Stufe a) mit Kaliumhexamethyldisilylazid und anschließend tert-Butylacetat in THF unter Bildung des Ketoesters der Formel I

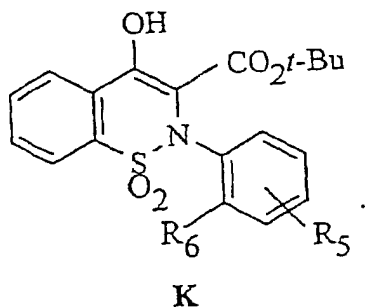


c) Bromieren des Produkts der obigen Stufe b) unter Bildung eines Zwischenprodukts der Formel J



und

d) Cyclisieren des Produkts der obigen Stufe c) unter Verwendung von Kaliumcarbonat in DMF unter Bildung des Enols der Formel K



[0017] Das Enol wird dann zur Herstellung einer Verbindung der obigen Formel 1 verwendet.

[0018] Verbindungen der Erfindung sind die durch das obige Verfahren hergestellten und insbesondere diejenigen, die ausgewählt sind aus:

2-(6-Methyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester;

2-(2-Brom-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester;

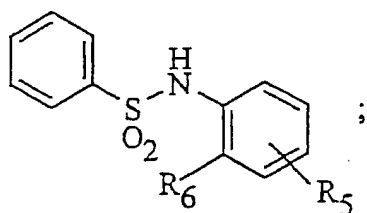
2-(2-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester;

und

2-(6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester.

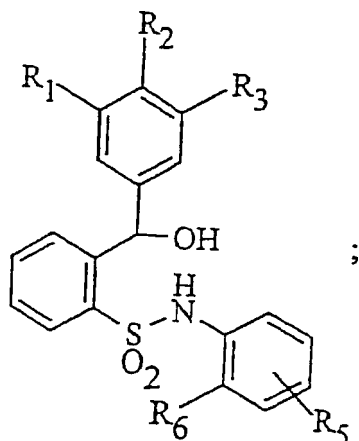
[0019] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1, das umfasst:

a) Umsetzen von 2-Methylanilin mit Benzolsulfonylchlorid unter Bildung einer Verbindung der Formel F



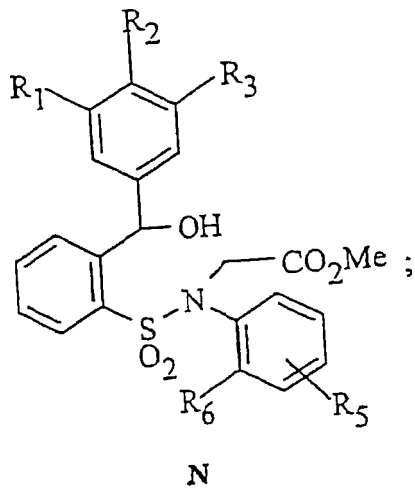
F

b) Behandeln des Produkts der obigen Stufe a) mit n-Butyllithium und anschließend einer Lösung von 3-Methoxy-4,5-methylendioxybenzaldehyd unter Bildung einer Verbindung der Formel M

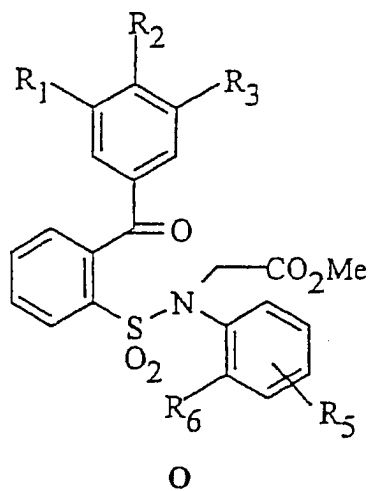


M

c) Behandeln des Produkts der obigen Stufe b) mit Natriumhydrid und anschließend Methylbromacetat unter Bildung einer Verbindung der Formel N

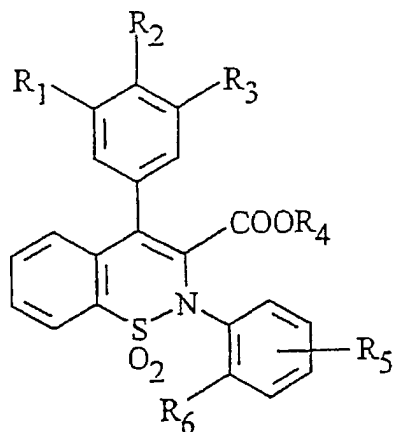


d) Oxidieren des Produkts der obigen Stufe c) unter Bildung des entsprechenden Ketoesters der Formel O



und

e) Cyclisieren des Produkts der obigen Stufe d) durch Behandeln mit einer Base oder einer Lewis-Säure in einem geeigneten Lösemittel unter Bildung des entsprechenden Esters der Formel 1.



[0020] Verbindungen der Erfindung sind die durch das obige Verfahren hergestellten, insbesondere 4-(7-Methoxybenzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-o-tolyl-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester.

[0021] Gegenstand der Erfindung ist ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung der Verbindungen der obigen Formel 1, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel 1 im Gemisch mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

[0022] Die Verbindungen der Erfindung sind zur Hemmung erhöhter Endothelinspiegel verwendbar, wobei

dies das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I in Einheitsdosisform an einen dieselbe benötigenden Wirt umfasst. Sie sind auch zur Behandlung von subarachnoidalen Blutungen, essentieller, renovaskulärer, maligner und pulmonaler Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, Hirnischämie oder Hirninfarkt verwendbar.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0023] In den Verbindungen der Formel I bedeutet der Ausdruck "Alkyl" einen geraden oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, falls nicht anders angegeben, und er umfasst beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Allyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, Undecyl und Dodecyl.

[0024] "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0025] Der Ausdruck "Alkoxy" bedeutet eine Alkylgruppe gemäß der obigen Beschreibung, die durch einen Sauerstoff an den Rest des Moleküls gebunden ist. Eine bevorzugte Alkoxygruppe sind 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

[0026] Der Wirt, der eine Verbindung der Erfindung erhält, ist ein Säuger, insbesondere ein Mensch.

[0027] Die Verbindungen der obigen Formel 1 können nach mehreren Verfahren hergestellt werden. Diese Verfahren sind in den Reaktionsschemata 1 bis 3 und in detaillierter Weise durch Erläuterung im Beispielabschnitt der Beschreibung erläutert.

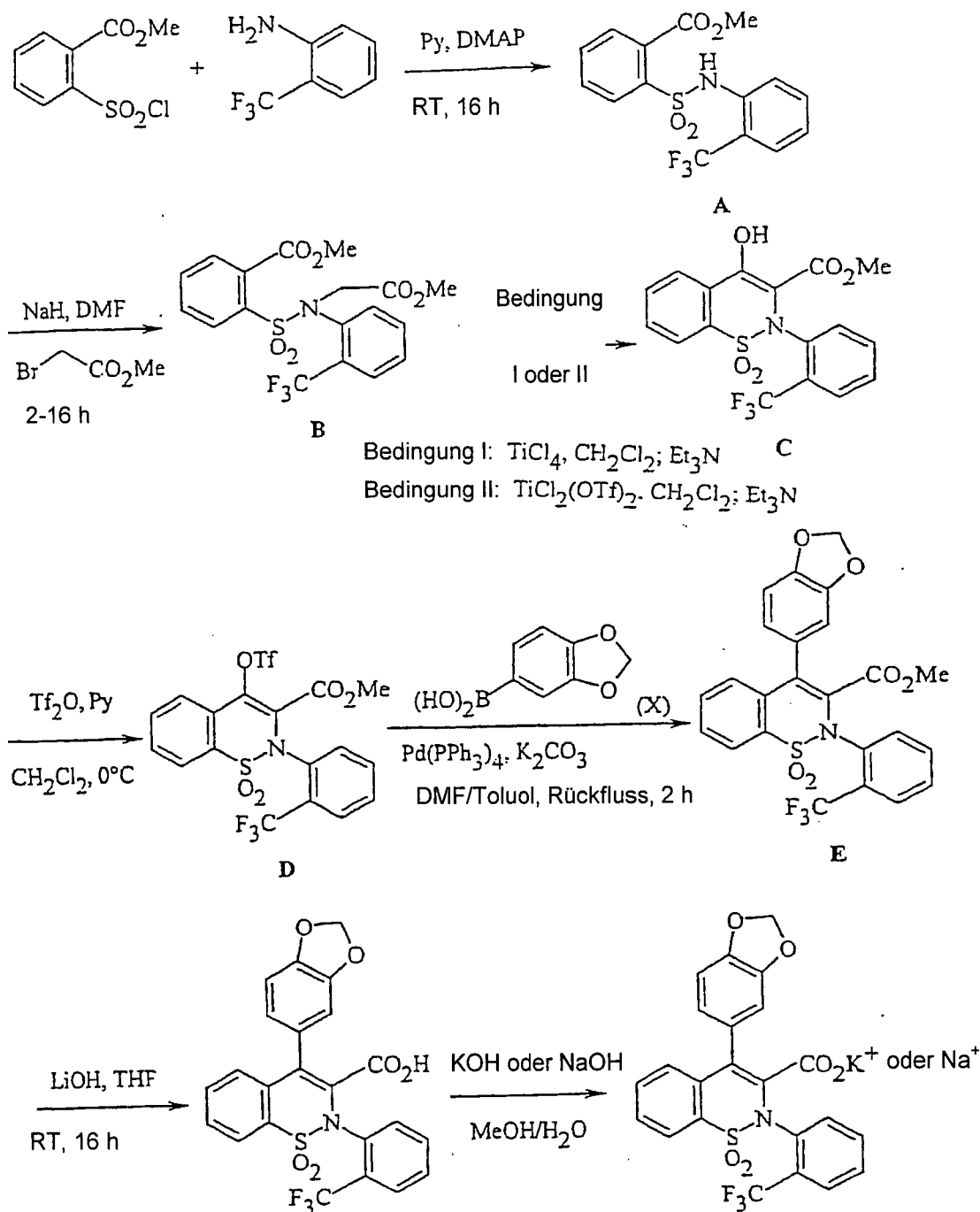
[0028] Das Reaktionsschema 1 erläutert das allgemeine Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1. Die Synthese des Zwischenprodukts A wurde im US-Patent 5 599 811 beschrieben. Die Reaktion von Methyl-2-(chlorsulfonyl)benzoat mit einem Anilin in Methylenchlorid mit 1 bis 2 Äquivalenten Pyridin und einer katalytischen Menge DMAP bei Raumtemperatur über Nacht ergibt das Sulfonamid A. Die Reaktion kann auch unter Verwendung von reinem Pyridin als Lösemittel durchgeführt werden. Die Alkylierung von A wurde durch Behandlung von A mit Natriumhydrid in DMF und anschließende Umsetzung mit Methylbromacetat erreicht, wobei das Zwischenprodukt B erhalten wurde. B kann in das Schlüsselzwischenprodukt C durch Claisen-Cyclisierung umgewandelt werden, wobei ermittelt wurde, dass diese durch mindestens zwei unterschiedliche Katalysatoren gefördert werden kann. Unter der Bedingung I wurde das Zwischenprodukt B in Methylenchlorid zu einer Lösung von 2 Äquivalenten $TiCl_4$ in Methylenchlorid bei $-78^\circ C$ gegeben und anschließend folgte eine Behandlung mit 2,2 Äquivalenten Triethylamin. Die Reaktion wurde mit 1 N HCl gequench und anschließend folgte wässriges Aufarbeiten und Umkristallisieren. Die Bedingung II ist ähnlich Bedingung I unter Verwendung von 1,2 Äquivalenten von $TiCl_2(OTf)_2$ (Bull. Chem. Soc. Jpn, 1989, 62: 1917) und anschließendem Quenchen mit einem Phosphatpuffer von pH-Wert 7 und extraktivem Aufarbeiten. Das cyclisierte Enol C wurde mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Lösemitteln, wie Methylenchlorid, in Gegenwart von 2 bis 5 Äquivalenten Pyridin während 1 bis 5 h behandelt, wobei das Triflat D quantitativ gebildet wurde. Die Kopplungsreaktion wurde zwischen dem Triflat D und der entsprechenden Boronsäure in DMF und Toluol (Verhältnis 1:4) in Gegenwart von 10 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium als Katalysator und 1 bis 2 Äquivalenten Kaliumcarbonat unter Erhitzen unter Rückflusskühlung während 2 h durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie oder durch Umkristallisieren gereinigt. Die freie Säure der Formel 1 wurde durch Verseifen des Esters mit wässriger LiOH in THF/MeOH oder in Dioxan erhalten. Die freie Säure kann beispielsweise in Natrium- oder Kaliumsalze, die in H_2O viel stärker löslich sind, durch Behandeln derselben mit einem Äquivalent von NaOH oder KOH in MeOH und anschließendes Umkristallisieren umgewandelt werden.

[0029] Das Reaktionsschema 1a gibt eine Reaktion einer alternativen Anordnung für die Bildung der 4-Aryl-benzothazinderivate, für die ein Zwischenprodukt E ein Beispiel ist, an. Die Kopplungsreaktion wurde durch Umsetzen eines Arylzinkbromids, das durch Behandlung eines Arylbromids mit einem Äquivalent n-Butyllithium in THF und anschließend Zinkbromid hergestellt wurde, mit dem Zwischenprodukt D in Gegenwart von 10% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium als Katalysator und Erhitzen unter Rückflusskühlung während 2 h durchgeführt.

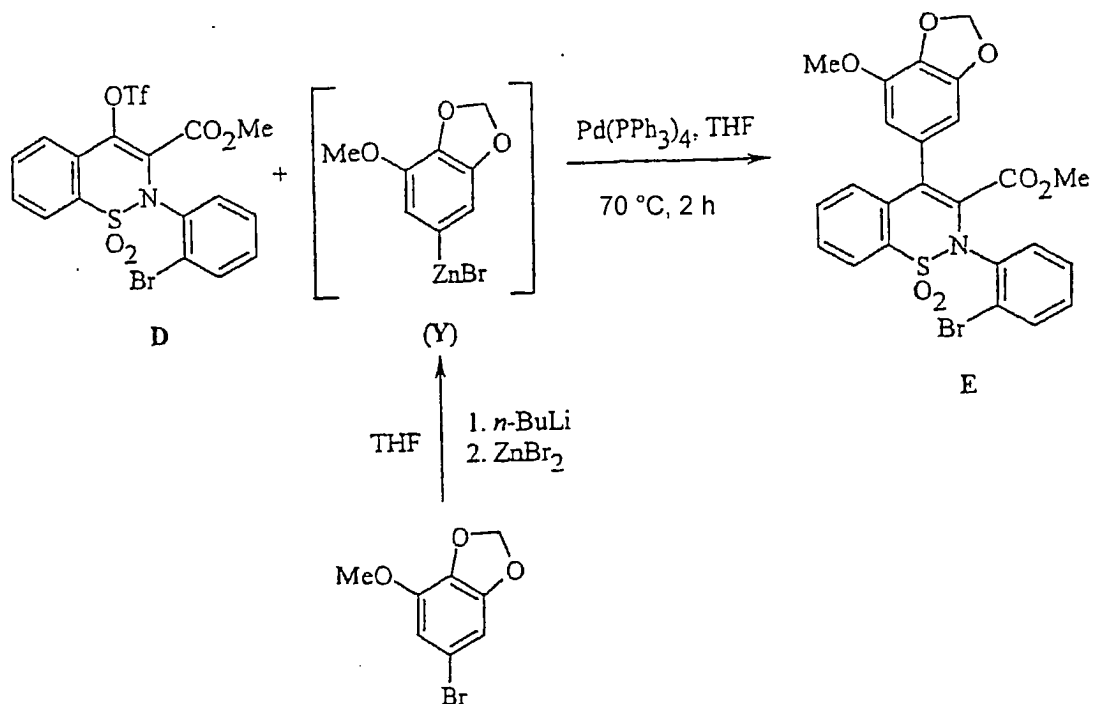
[0030] Das Reaktionsschema 1 wurde weiter modifiziert, um ein relativ teures Ausgangsmaterial, Methyl-2-(chlorsulfonyl)benzoat, durch Phenylsulfonylchlorid zu ersetzen. Das Verfahren (Reaktionsschema 1b) erwies sich als wirtschaftlicher und in großem Maßstab durchführbar. Das Sulfonamid F wurde durch Umsetzen des Phenylsulfonylchlorids mit einem Äquivalent Anilin unter ähnlichen Bedingungen, wie sie für A be-

schrieben wurden, oder unter Verwendung einer gleichen Menge einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung in THF gebildet. Es wurde mit n-BuLi bei niedriger Temperatur lithiiert und mit CO₂ gequench, wobei das Zwischenprodukt G in 92 % Ausbeute gebildet wurde. Die Säure G wurde dann mit Essigsäureanhydrid mit einer katalytischen Menge Methansulfonsäure behandelt, wobei das Zwischenprodukt H gebildet wurde. Diese cyclische Verbindung wurde mit NaOMe behandelt und anschließend mit Methylbromacetat gequench, wobei B direkt in 71 % Ausbeute gebildet wurde.

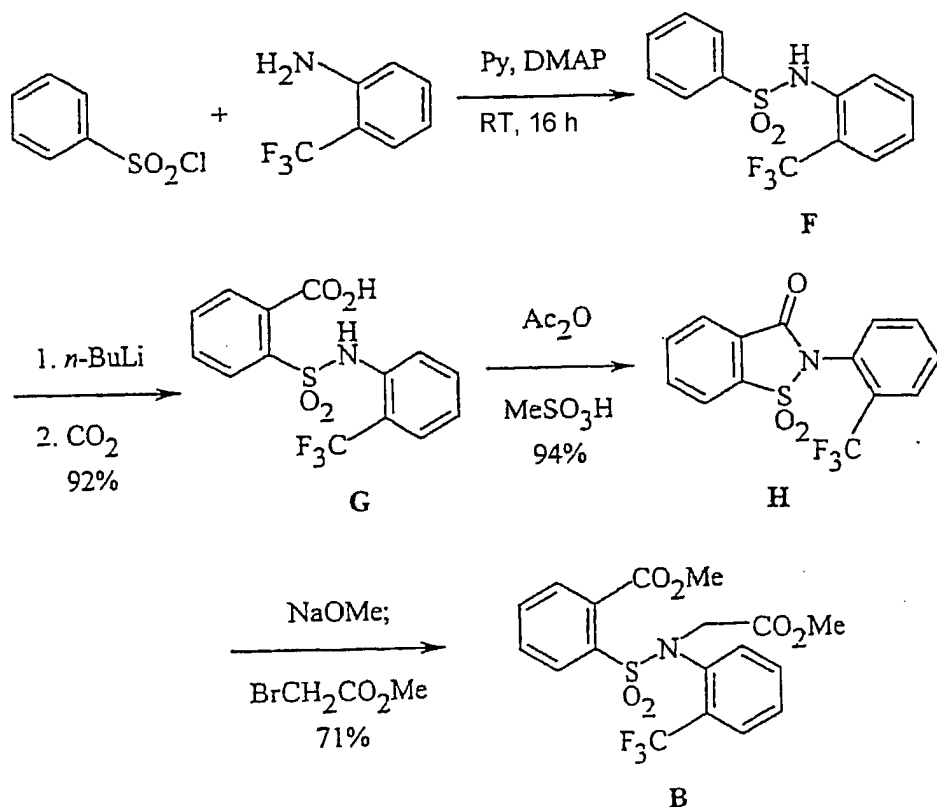
Reaktionsschema 1



Reaktionsschema 1a



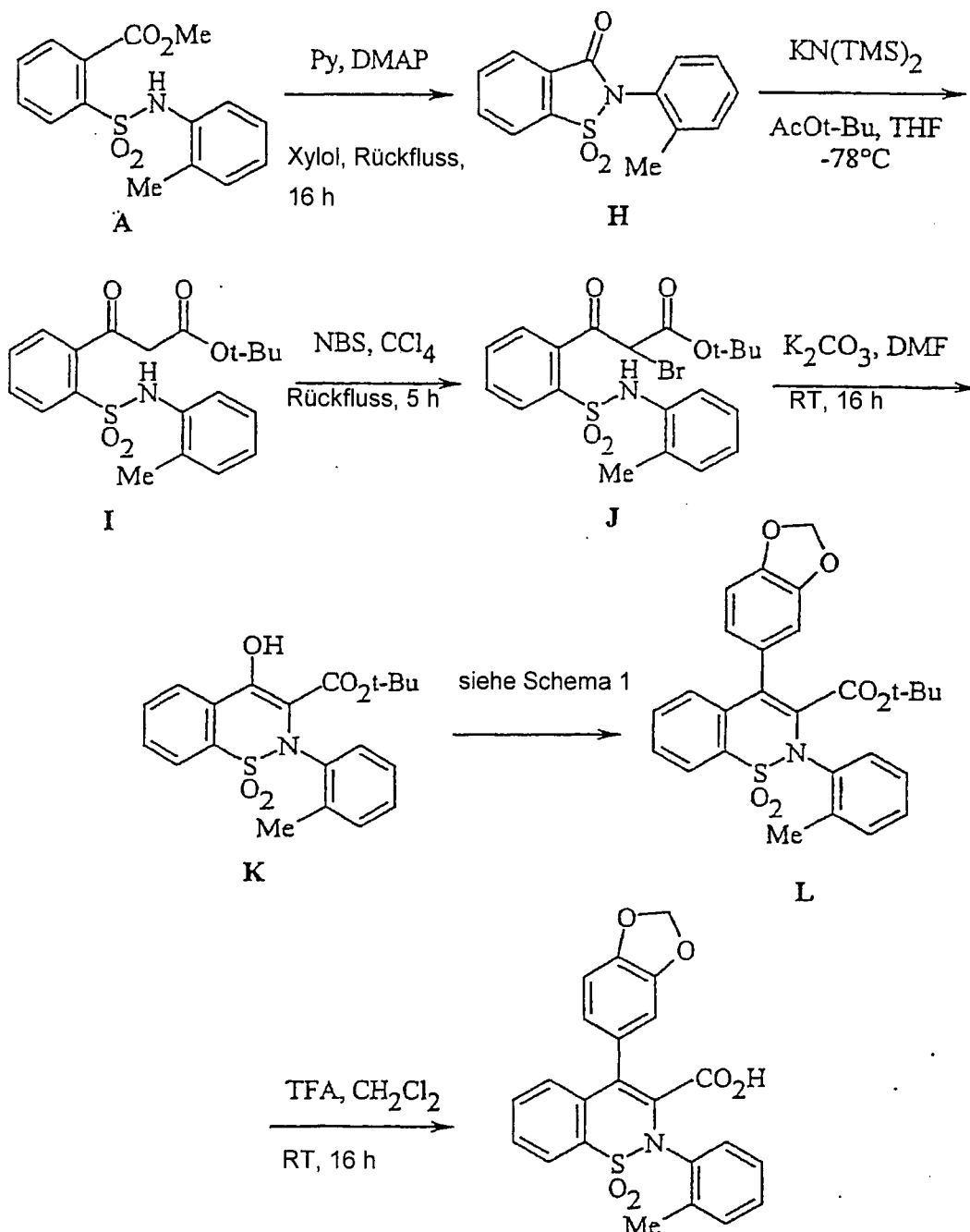
Reaktionsschema 1b



[0031] Mehrere Verbindungen in den Beispielen wurden durch eine in Reaktionsschema 2 skizzierte Synthese synthetisiert. Die Verbindung A, die wie in Reaktionsschema 1 beschrieben erhalten wurde, wurde in Xylol 16 h mit 1 Äquivalent Pyridin und einer katalytischen Menge DMAP unter Rückflusskühlung erhitzt, wobei das cyclische Zwischenprodukt H erhalten wurde. Diese Verbindung wurde mit Kaliumhexamethyldisilylazid und anschließend tert-Butylacetat in THF bei -78 °C behandelt, wobei der Ketoester I erhalten wurde. Die Bromierung von I wurde mit NBS in Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt, wobei J erhalten wurde, das wiederum über eine Behandlung mit Kaliumcarbonat in DMF cyclisiert wird. Das Enol K wurde in den Ester L mit ähnlichen

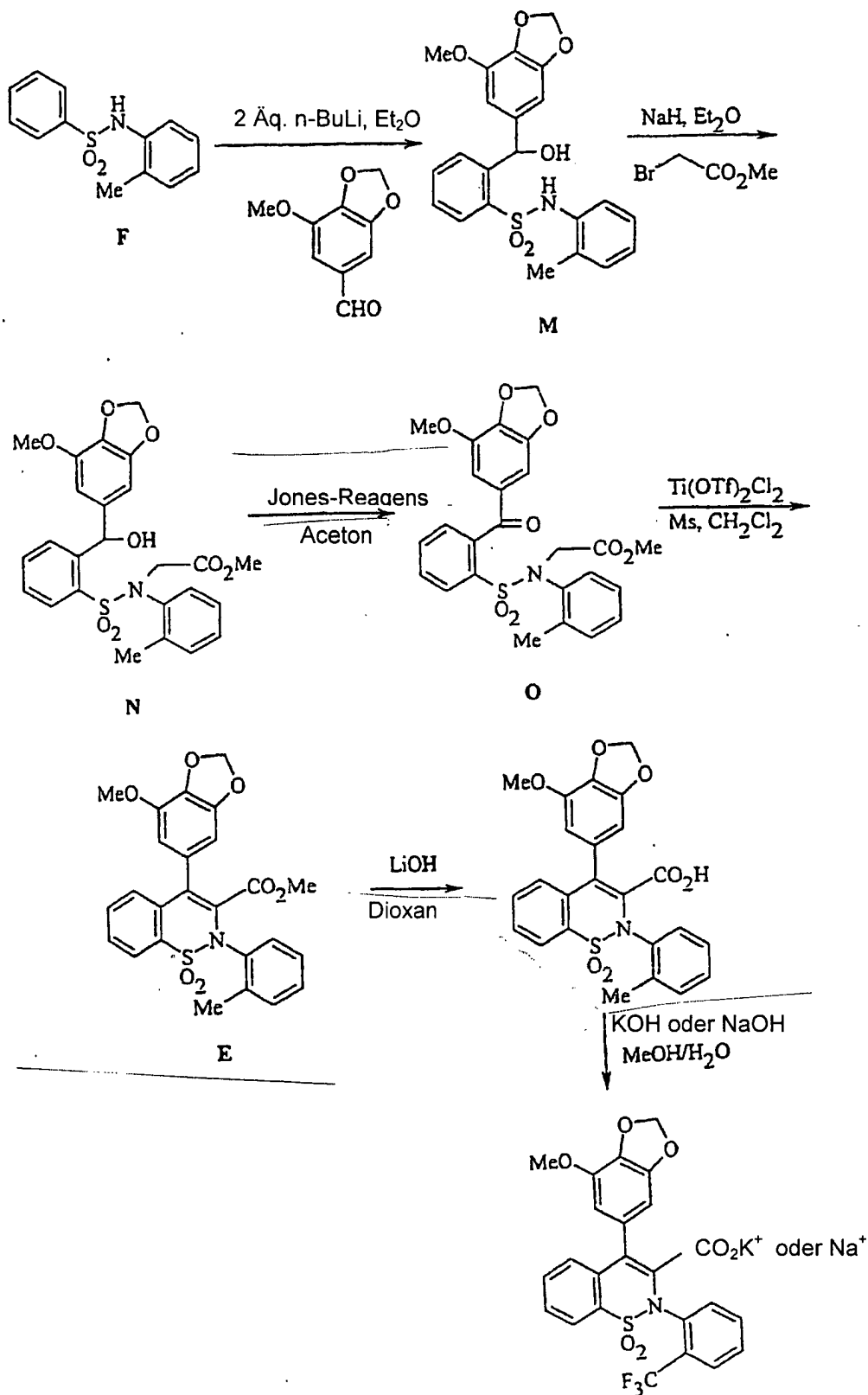
Verfahren, die in Reaktionsschema 1 erläutert sind, umgewandelt. Schließlich wurde der tert-Butylester durch Behandlung mit TFA in Methylenchlorid bei Raumtemperatur entfernt, wobei die freie Säure erhalten wurde.

Reaktionsschema 2



[0032] Das Reaktionsschema 3 erläutert eine alternative Synthese, die bei der Synthese bestimmter Analoga erfolgreich verwendet wurde. Diese wird durch die Synthese von Beispiel 8 erläutert. Das Zwischenprodukt F wurde mit 2 Äquivalenten n-Butyllithium bei -78°C unter Bildung des Dianions behandelt. Dann wurde eine Lösung von 3-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd in Tetrahydrofuran zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Es wurde dann über 1,5 h auf 0°C erwärmt. Wässriges Aufarbeiten ergab M, das mit Natriumhydrid und anschließend Methylbromacetat behandelt wurde, wobei N erhalten wurde. Eine Jones-Oxidation von N wurde in Aceton durchgeführt, wobei der Ketoester O in 60 % Ausbeute erhalten wurde. Die Cyklisierung von O kann durch eine Base oder eine Lewis-Säure, wie Titan-bis-chlor-bis-triflat, in einem geeigneten Lösemittel, wie Methylenchlorid, gefördert werden. Der Ester E wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei eine reine Probe von 53 % Ausbeute erhalten wurde. Die auf diesem Weg synthetisierten Ester wurden gemäß in Reaktionsschema 1 beschriebenen Verfahren verseift.

Reaktionsschema 3



[0033] Einige Verbindungen der Formel 1 können ferner pharmazeutisch akzeptable Basen bilden. Alle diese Formen liegen innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung.

[0034] Pharmazeutisch akzeptable Baseadditionssalze werden mit Metallen oder Aminen, beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen, gebildet. Beispiele für als Kationen verwendete Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und dgl. Beispiele für geeignete Amine sind N,N'-Dibenzylethylen-diamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Dicyclohexylamin, Ethylendiamin, N-Methylglucamin und Pro-

cain (siehe beispielsweise S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19).

[0035] Die Baseadditionssalze der sauren Verbindungen werden durch Kontaktieren der Form der freien Säure mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base unter Bildung des Salzes auf übliche Weise hergestellt.

[0036] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in unsolvatisierten Formen sowie solvatisierten Formen einschließlich der Hydratformen existieren. Im allgemeinen sind die solvatisierten Formen einschließlich der Hydratformen zu unsolvatisierten Formen äquivalent und sollen vom Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung umfasst sein.

[0037] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen ein oder mehrere chirale Zentren und jedes Zentrum kann in der R- oder S-Konfiguration existieren. Die vorliegende Erfindung umfasst alle enantiomeren und epimeren Formen sowie die entsprechenden Diastereomeregemische derselben.

Testprotokolle:

[0038] Die Verbindungen der Formel 1 sind nutzbare Antagonisten von Endothelin. Die verwendeten Tests zeigen, dass Verbindungen der Erfindung Endothelinantagonistenaktivität besitzen. So wurden die Verbindungen auf ihre Fähigkeit zur Hemmung der [¹²⁵I]-ET-1 ([¹²⁵I]-Endothelin-1)-Bindung in einem Rezeptortest getestet. Ausgewählte Verbindungen wurden auch auf Antagonistenaktivität durch Hemmung der ET-1-stimulierten Arachidonsäurefreisetzung und ET-1-stimulierten Vasokonstriktion getestet. Die im folgenden angegebenen Testverfahren wurden verwendet (A.M. Doherty et al., "Design of C-Terminal Peptide Antagonists of Endothelin: Structure-Activity Relationships of ET-I [16-21, D-His¹⁶]", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3: 497-502).

Radioligandenbindungstests

[0039] Die folgenden kultivierten Zellen wurden in Bindungsexperimenten verwendet: Ltk⁻-Zellen, die rekombinantes humanes ET_AR (HET_A) exprimieren, und CHO-K1-Zellen, die rekombinantes humanes ET_BR (HET_B) exprimieren.

[0040] Membranen wurden aus kultivierten Zellen durch Lyse von Zellen in kaltem Lysepuffer (5 mM HEPES, 2 mM EDTA, pH-Wert 7,4) hergestellt und mit einem Dounce "A"-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wurde 20 min bei 40 °C mit 30000 × g zentrifugiert. Membranpellets wurden in kaltem Puffer, der 20 mM Tris, 2 mM EDTA, 200 μM Pefabloc, 10 μM Phosphoramidon, 10 μM Leupeptin, 1 μM Pepstatin enthielt, bei pH 7,4 suspendiert und bis zur Verwendung bei -80 °C eingefroren. Die Membranen wurden aufgetaut und mit einem Brinkmann Polytron homogenisiert und dann in Gewebepuffer, der 20 mM Tris, 2 mM EDTA, 200 μM Pefabloc und 100 μM Bacitracin enthielt, (pH-Wert 7,4) verdünnt. Radioligand und konkurrierende Liganden wurden in Bindungspuffer, der 20 mM Tris, 2 mM EDTA und 0,1 % BSA enthielt, zubereitet.

[0041] Die Konkurrenzbindungstests wurden durch Vereinigen von Membranen, [¹²⁵I]-ET-1 (40 pM) und dem konkurrierenden Liganden in einem Endvolumen von 250 μl initiiert und es wurde 2 h bei 37 °C inkubiert. Der Test wurde durch Filtration über Whatman GF/B-Filter, die mit 50 mM Tris, pH-Wert 7,4, das 0,2 % BSA und 100 μM Bacitracin enthielt, vorgetränkt waren, beendet. Die nichtspezifische Bindung wurde als Bindung in Gegenwart von 100 nM ET-1 definiert.

In-vitro-Hemmung der ET-1-stimulierten Arachidonsäurefreisetzung (AAR) in kultivierten Zellen glatter Gefäßmuskulatur von Kaninchen (ET_A) durch die Verbindungen der Erfindung

[0042] Die antagonistische Aktivität wird durch die Fähigkeit von zugesetzten Verbindungen, die endothelin-stimulierte Arachidonsäurefreisetzung in kultivierten Zellen der glatten Gefäßmuskulatur zu verringern, ermittelt. [³H]-Arachidonsäure-Beladungsmedium (LM) ist DME/F12 + 0,5 % FCS × 0,25 mCi/ml [³H]-Arachidonsäure (Amersham). Konfluente Monoschichten kultivierter Zellen glatter Gefäßmuskulatur von Kaninchennierenarterie wurden in 0,5 ml des LM während 18 h bei 37 °C in 5 % CO₂ inkubiert. Das LM wurde abgesaugt und die Zellen wurden einmal mit dem Testpuffer (Hank-BSS + 10 mM HEPES + fettsäureferies BSA (1 mg/ml)) gewaschen und 5 min mit 1 ml des vorgewärmten Testpuffers inkubiert. Diese Lösung wurde abgesaugt, es folgte ein weiterer ml von vorgewärmtem Testpuffer, und es wurde weitere 5 min inkubiert. Eine letzte Inkubation von 5 min wurde in ähnlicher Weise durchgeführt. Das gleiche Verfahren wurde unter Einschluss von 10

μl der Testverbindung (1 nM bis 1 μM) und 10 μl ET-1 (0,3 nM) wiederholt, und die Inkubation wurde 30 min verlängert. Diese Lösung wurde dann gewonnen, mit 10 ml Szintillationscocktail versetzt, und die Menge von [^3H]-Arachidonsäure wurde in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

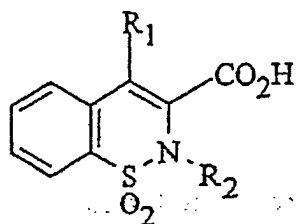
In-vitro-Antagonismus gegenüber ET-1-stimulierter Vasokonstriktion (VERA_A) in der Kaninchenfemoralarterie (ET_A) und Sarafotoxin-6C-stimulierter Vasokonstriktion in der Kaninchenlungenarterie (ET_B)

[0043] Männliche New-Zealand-Kaninchen wurden durch Zervixdislokation und Ausblutung getötet. Die Femoral- und Lungenarterien wurden isoliert, von Bindegewebe gereinigt und zu 4-mm-Ringen geschnitten. Das Endothel wurde durch Platzieren der Ringe über hypoderme Schläuche (der Größe 32 für femorale Ringe und der Größe 28 für pulmonale Ringe, Small Parts, Inc., Miami, Florida) und sanftes Rollen derselben abgetragen. Bloßgelegte Ringe wurden in 20-ml-Organbädern, die Krebs-Bicarbonat-Puffer (Zusammensetzung in mM: NaCl, 118,2; NaHCO_3 , 24,8; KCl, 4,6; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1,2; KH_2PO_4 , 1,2; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; Ca- Na_2 EDTA, 0,026; Dextrose, 10,0), der bei 37 °C gehalten und kontinuierlich mit 5 % CO_2 in Sauerstoff begast wurde (pH-Wert 7,4) enthielten, montiert. Die Ruhespannung wurde für Femoralarterien auf 3,0 g und für Lungenarterien auf 4,0 g eingestellt; die Ringe wurden 90 min sich equilibrieren gelassen. Gefäßringe wurden auf das Fehlen von funktionellem Endothel (d.h. das Fehlen einer endothelabhängigen Relaxationsreaktion auf Carbachol (1,0 nM) in durch Norepinephrin (0,03 nM) kontrahierten Ringen) getestet. Agonistenpeptide, ET-1 (femoral) und S6c (pulmonal) wurden in Abständen von 10 min kumulativ zugesetzt. Die ET-Antagonisten wurden 30 min vor der Zugabe des Agonisten zugesetzt.

Hemmung der durch bET-1 induzierten Pressorwirkung bei Ratten

[0044] Männliche Sprague-Dawley-Ratten (Charles River Laboratories, Kingston, Ontario, Kanada) mit einem Gewicht von 250 bis 350 g werden anästhesiert (Inactin, 120 mg/kg, I.P.) und akut mit einem Karotidarterienkatheter zur Überwachung des arteriellen Blutdrucks und mit Kathethern der Vena jugularis zur Verabreichung intravenöser Arzneimittel instrumentiert. Sobald sie instrumentiert sind, werden die Ratten mit Mecamylamin (1,25 mg/kg, I.V.) ganglionblockiert, um hämodynamische Reflexe zu verhindern, und dann mit Big Endothelin-1 (bET-1) (1,0 nmol/kg, I.V.) gereizt. Der Spitzenwert der arteriellen Pressorreaktion bei mit ausgewählten Verbindungen der Erfindung vorbehandelten Ratten im Vergleich zu vehikelbehandelten Ratten wird zur Bestimmung der Aktivität, die als % Hemmung ausgedrückt wird, verwendet. Für die I.V.-Aktivität wurden ausgewählte Verbindungen der Erfindung 10 min vor der Reizung mit bET-1 als Dosis gegeben, und für die orale Aktivität wurden ausgewählte Verbindungen der Erfindung durch orale Fütterung 8 oder 24 h vor der Reizung mit bET-1 verabreicht.

Tabelle 1. Beispiel/Struktur



Beispiel	R ₁	R ₂
1		
2		

Tabelle 1. Beispiel/Struktur (Fortsetzung)

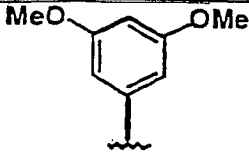
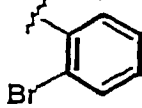
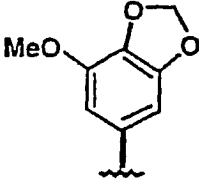
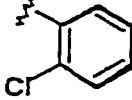
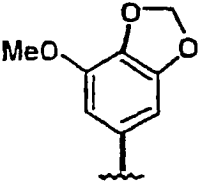
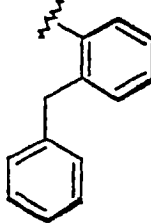
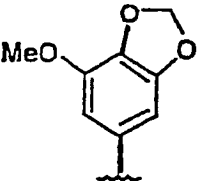
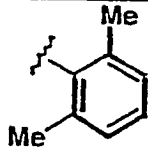
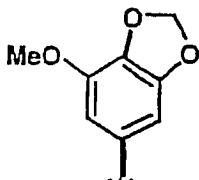
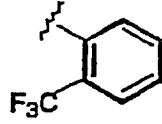
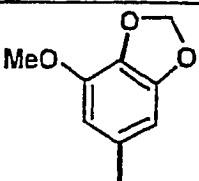
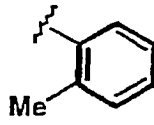
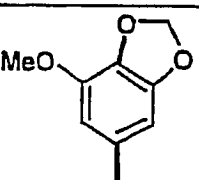
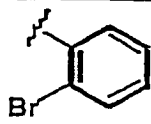
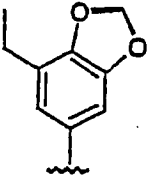
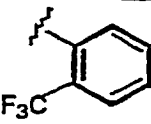
Beispiel	R ₁	R ₂
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Tabelle 1. Beispiel/Struktur (Fortsetzung)

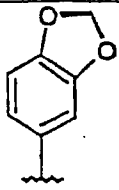
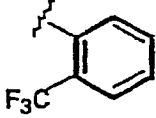
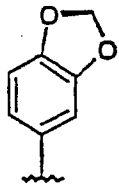
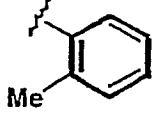
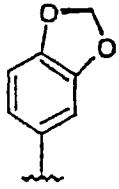
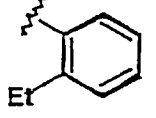
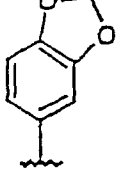
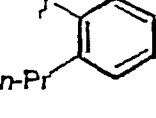
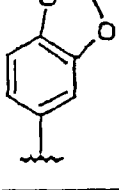
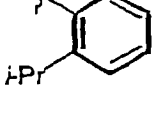
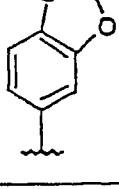
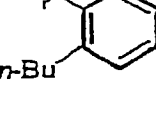
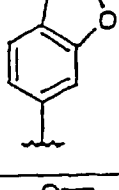
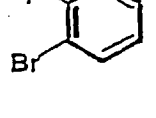

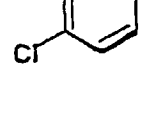
Beispiel	R ₁	R ₂
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		

Tabelle 1. Beispiel/Struktur (Fortsetzung)

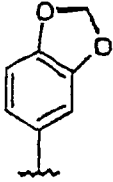
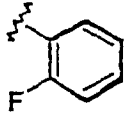
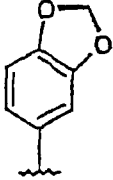
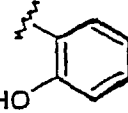
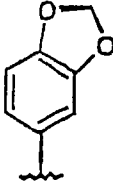
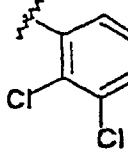
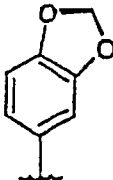
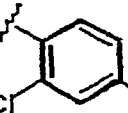
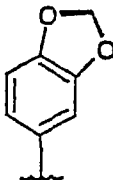
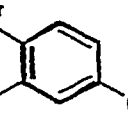
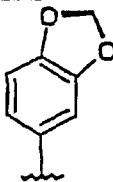
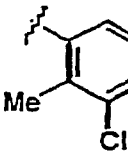
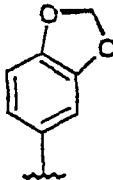
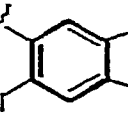
Beispiel	R ₁	R ₂
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		

Tabelle 1. Beispiel/Struktur (Fortsetzung)

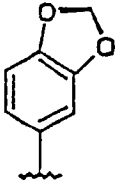
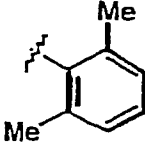
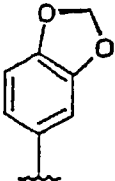
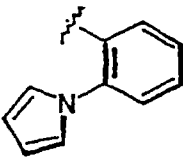
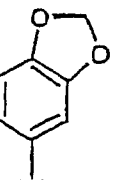
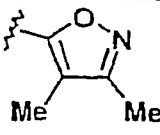
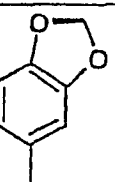
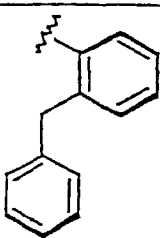
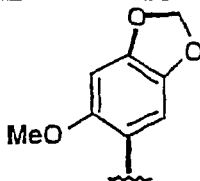
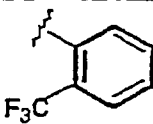
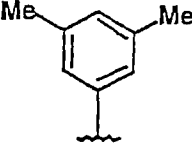
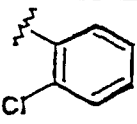
Beispiel	R ₁	R ₂
26		
27		
28		
29		
30		
31		

Tabelle 2. ET-Rezeptorbindung und funktionelle Aktivitäten

Beispiel	HET _A (IC ₅₀ , µM)	HET _B (IC ₅₀ , µM)	AAR _A (IC ₅₀ , µM)	VERA _A (pA ₂)
1	0,003	>2,5		6,6
2	0,002	7,3		6,8
3	0,003	>2,5		
4	0,003	5,6		
5	0,004	2		
6	0,004	>2,5		7,1
7	0,003	2,5	0,0045	7,0
8	0,008	3,9		6,5
9	0,002	>2,5		6,9
10	0,0006	2,2		7,7
11	0,011	11		6,6
12	0,061	>25	0,1	
13	0,023	>2,5		
14	0,035	>2,5		5,8
15	0,09	11		
16	0,026	>2,5		
17	0,03	>25	0,031	6,0
18	0,036	>25	0,032	5,8
19	0,11	>25		
20	0,06	>2,5		
21	0,03	13		
22	0,05	13		
23	0,021	6,2		
24	0,03	17		
25	0,11	>25	0,05	6,0
26	0,017	>25		
27	0,04	19		
28	0,09	>25		
29	0,04	>2,5		
30	0,095	>2,5		
31	0,006	>2,5		5,7

[0045] Beispielsweise ist Beispiel 10 ein wirksamer Inhibitor (IC₅₀ = 0,6 nM) der ET-1-Bindung an humane ETA-Rezeptoren. Es besitzt auch eine starke funktionelle Antagonistenaktivität in Zellen der glatten Muskulatur der humanen Lungenarterie, wobei ET-1-induzierte Ca⁺⁺-Transienten über den ETA-Rezeptor blockiert werden (IC₅₀ = 0,2 nM). Es zeigt Antagonismus gegenüber ET-1-stimulierter Vasokonstriktion bei Kaninchenfemoralarterie mit einem pA₂-Wert von 7,7. In vivo wurde die ET_A-Blockade mit oralem Beispiel 10 durch die Hemmung

einer bET-1-Pressorreaktion bei der Ratte (10 mg/kg ergaben 44 % Hemmung 8 h nach der Dosierung und 30 mg/kg ergaben 48 % Hemmung 24 h nach der Dosierung) und beim Hund (15 mg/kg ergaben 25 % Hemmung 24 h nach der Dosierung) belegt.

[0046] Das orale Beispiel 10 hemmte akute hypoxische Lungenhypertonie bei der Ratte in einer dosisabhängigen Weise mit $ED_{50} = 0,8$ mg/kg (Plasma- $EC_{50} = 0,046$ µg/ml). Das Beispiel 10 wurde oral sowohl bei der Ratte als auch beim Hund gut absorbiert. $t_{1/2}$ -Werte der endgültigen Eliminierung wurden bei der Ratte und beim Hund als 8,5 bzw. 2,2 h bestimmt, und die biologische Verfügbarkeit beträgt bei der Ratte und beim Hund 77 % bzw. 100 %.

[0047] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in einer breiten Vielzahl oraler und parenteraler Dosierungsformen hergestellt und verabreicht werden. Daher können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Injektion, d.h. intravenös, intramuskulär, intrakutan, subkutan, intraduodenal oder intraperitoneal verabreicht werden. Auch können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Inhalation, beispielsweise intranasal, verabreicht werden. Außerdem können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung transdermal verabreicht werden. Einem Fachmann ist klar, dass die folgenden Dosierungsformen als aktive Komponente entweder eine Verbindung der Formel 1 oder ein entsprechendes pharmazeutisch akzeptables Salz einer Verbindung der Formel 1 umfassen können.

[0048] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung können pharmazeutisch akzeptable Träger entweder fest oder flüssig sein. Zubereitungen fester Form umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Cachets, Suppositorien und dispergierbare Granulate. Ein fester Träger können eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Verdünnungsmittel, Aromatisierungsmittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, den Tablettenzerfall fördernde Mittel oder Einkapselungsmaterial fungieren können, sein.

[0049] In Pulvern ist der Träger ein fein zerteilter Feststoff, der im Gemisch mit der fein zerteilten aktiven Komponente vorhanden ist.

[0050] In Tabletten wird die aktive Komponente mit dem Träger mit den notwendigen Bindungseigenschaften in geeigneten Anteilen gemischt und in der gewünschten Form und Größe kompaktiert.

[0051] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise fünf oder zehn bis etwa siebenzig Prozent der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrigschmelzendes Wachs, Kakaobutter und dgl. Der Ausdruck "Zubereitung" soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit Einkapselungsmaterial als Träger, der eine Kapsel ergibt, in der die aktive Komponente mit oder ohne andere Träger von einem Träger umgeben ist, der damit mit dieser in Verbindung steht, umfassen. In ähnlicher Weise werden Cachets und Pastillen umfasst. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Cachets und Pastillen können als feste Dosierungsformen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, verwendet werden.

[0052] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrigschmelzendes Wachs, wie ein Gemisch von Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter, zunächst geschmolzen und die aktive Komponente wird darin, beispielsweise durch Rühren, homogen verteilt. Das geschmolzene homogene Gemisch wird dann in Formen geeigneter Größe gegossen, abkühlen gelassen und dadurch verfestigt.

[0053] Zubereitungen flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, beispielsweise Wasser- oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen. Flüssige Zubereitungen zur parenteralen Injektion können in Lösung in wässriger Polyethylenglykollösung formuliert werden.

[0054] Zur oralen Verwendung geeignete wässrige Lösungen können durch Auflösen der aktiven Komponente in Wasser und Zugabe geeigneter Farbstoffe, Aromastoffe, Stabilisierungsmittel und Dichtungsmittel nach Wunsch hergestellt werden.

[0055] Zur oralen Verwendung geeignete wässrige Suspensionen können durch Dispergieren der fein zerteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie natürlichen oder synthetischen Gummis, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, und anderen bekannten Suspendiermitteln hergestellt werden.

[0056] Ebenfalls umfasst werden Zubereitungen fester Form, die kurz vor der Verwendung in Zubereitungen

flüssiger Form zur oralen Verabreichung umgewandelt werden sollen. Derartige flüssige Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Zubereitungen können zusätzlich zu der aktiven Komponente Farbstoffe, Aromastoffe, Stabilisierungsmittel, Puffer, künstliche und natürliche Süßungsmittel, Dispergiermittel, Dichtungsmittel, Solubilisierungsmittel und dgl. enthalten.

[0057] Die pharmazeutische Zubereitung ist vorzugsweise in Einheitsdosisform. In dieser Form ist die Zubereitung in Einheitsdosen, die entsprechende Mengen der aktiven Komponente enthalten, unterteilt. Die Einheitsdosisform kann eine abgepackte Zubereitung, wobei die Packung diskrete Mengen der Zubereitung enthält, beispielsweise abgepackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Phiolen oder Ampullen, sein. Auch kann die Einheitsdosisform eine Kapsel, eine Tablette, ein Cachet oder eine Pastille selbst sein, und es kann die entsprechende Zahl von diesen in abgepackter Form sein.

[0058] Die Menge der aktiven Komponente in einer Einheitsdosiszubereitung kann von 0,1 mg bis 100 mg, vorzugsweise 0,5 mg bis 100 mg entsprechend der speziellen Anwendung und der Wirksamkeit der aktiven Komponente variiert oder eingestellt werden. Die Zusammensetzung kann, falls gewünscht, auch andere kompatible therapeutische Mittel enthalten.

[0059] Bei der therapeutischen Verwendung als Antagonisten von Endothelin werden die bei dem pharmazeutischen Verfahren dieser Erfindung verwendeten Verbindungen mit der Anfangsdosis von etwa 0,01 mg bis etwa 100 mg/kg pro Tag verabreicht. Ein Tagesdosisbereich von etwa 0,01 mg bis etwa 10 mg/kg ist bevorzugt. Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere der behandelten Erkrankung und der verwendeten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der geeigneten Dosierung für eine spezielle Situation ist dem Fachmann geläufig. Im allgemeinen wird eine Behandlung mit kleineren Dosierungen, die geringer als die optimale Dosis der Verbindung sind, begonnen. Danach wird die Dosis in kleinen Inkrementen erhöht, bis die unter den Umständen optimale Wirkung erreicht ist. Vorteilhafterweise kann, falls gewünscht, die Gesamttagesdosis geteilt und in Portionen während des Tages verabreicht werden.

[0060] Die folgenden nicht beschränkenden Beispiele erläutern die bevorzugten Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung.

BEISPIEL 1A

[0061] Die folgenden Verbindungen werden gemäß Reaktionsschema 1 hergestellt.

2-(2-Trifluormethyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0062] Methyl-2-(chlor-sulfonyl)benzoat (23,5 g, 0,1 mol) wurde in 150 ml wasserfreiem Pyridin in einem 500-ml-Kolben gelöst. Eine katalytische Menge DMAP (4-Dimethylaminopyridin) (0,04 Äq.) wurde zugegeben. 2-Trifluormethylanilin (20 g, 0,12 mol) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Pyridin wurde entfernt, und der Rückstand wurde mit 250 ml EtOAc verdünnt. Dann wurde mit 1 N HCl-Lösung und anschließend Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit $MgSO_4$ wurde das EtOAc unter Vakuum entfernt, wobei ein dickes rotes Öl erhalten wurde. Das rohe Produkt wurde aus Hexan/ Et_2O umkristallisiert, wobei das Produkt 1A als weiße Kristalle erhalten wurde (17,63 g, 49 % Ausbeute).

Analyse berechnet für $C_{15}H_{12}F_3N_1O_4S_2$: C, 50,14; H, 3,37; N, 3,90. Gefunden: C, 50,02; H, 3,28; N, 3,82. MS (CI) m/e 359,8 (M^+)

BEISPIEL 1B

2-[Methoxycarbonylmethyl-(2-trifluormethyl-phenyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0063] Zu der Suspension von NaH (60 % in Mineralöl, 2,0 g, 50 mmol) in 45 ml DMF bei 0 °C wurde tropfenweise eine Lösung von 2-(2-Trifluormethyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester (12,0 g, 33,3 mmol) in 22 ml DMF gegeben. Nach etwa 10 min wurden 11,22 g (66,8 mmol) Methylbromacetat zugegeben, und die Reaktionslösung wurde in 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das hellgelbe Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen. Das Gemisch wurde dann mit EtOAc 2 × (~ 400 ml) extrahiert und mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über $MgSO_4$ getrocknet und zu einem dicken hellorangefarbenen Öl eingedampft. Weiße Kristalle wurden bei einer Behandlung mit Et_2O und Hexan gebildet. Diese wurden gewonnen und unter Vakuum getrocknet, wobei reiner 2-[Methoxycarbonylmethyl-(2-trifluormethyl-phenyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester erhalten wurde (13,85 g, 96 %).

MS (CI) M/E 431,7 (M⁺)

[0064] Alternatives Verfahren: Zu Dimethylformamid (220 ml) wurde 2-(2-Trifluormethyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester (8,0 g, 22,2 mmol) gegeben. Nach dem Abkühlen auf 0 °C wurde eine Lösung von Kaliumhexamethyl-disilazid (0,5 M, 44,5 ml) in Toluol zugegeben. Methylbromacetat (4,32 ml, 45,6 mmol) wurde zugegeben und anschließend wurde über Nacht bei 70 °C gerührt. Das Lösemittel wurde unter Vakuum abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylether suspendiert und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Kochsalzlösung und 1 N Citronensäurelösung gewaschen. Die Etherphase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei ein kristalliner Feststoff erhalten wurde, 5,59 g, 58 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

[0065] Die Verbindung 1B kann auch unter Verwendung von in Reaktionsschema 1b skizzierten Verfahren mit Benzolsulfonylchlorid synthetisiert werden. Es folgen die experimentellen Einzelheiten:

a. Herstellung von 1F: N-(2-Trifluormethyl-phenyl)-benzolsulfonamid

[0066] Benzolsulfonylchlorid (400 g, 2,26 mol) wurde in Dichlormethan (2 l) gelöst. Dazu wurden o-Trifluormethylanilin (250 ml, 320 g, 1,99 mol), Pyridin (222 ml) und DMAP (7,5 g) gegeben. Die gebildete Lösung wurde 3 Tage (72 h) bei Raumtemperatur gerührt und dann 1 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die gekühlte Lösung wurde dann am Rotationsverdampfer eingeeengt, wobei die Badtemperatur allmählich auf 70 °C erhöht wurde. Der Rückstand wurde in Ether (3 l) und 1 N HCl (1,5 l) aufgenommen. Die Etherschicht wurde abgetrennt, zweimal mit 500 ml 1 N HCl, einmal mit 1 l Kochsalzlösung, einmal mit 1 l gesättigter Natriumbicarbonatlösung und ein weiteres Mal mit 1 l Kochsalzlösung gewaschen. Sie wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, unter Absaugen filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärme eingeeengt. Das Produkt bildete beim Abdampfen des Ethers feine Kristalle, und nachdem der meiste Ether entfernt war, wurden die Kristalle mit Hexan (2 l) aufgeschlämmt, durch Absaugen gewonnen und getrocknet. Ausbeute 571 g, 84 %.

b. Herstellung von 1G: 2-(2-Trifluormethyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäure

[0067] Ein 22-l-Kolben wurde mit einem Überkopfrührer, Stickstoffeinlass und Thermoelement ausgestattet und in ein Acetonbad gegeben. Der Kolben wurde mit 1F (544,5 g, 1,807 mol) und THF (10 l, aus frisch geöffneten Flaschen) beschickt und es wurde gerührt. Nachdem sich eine Lösung gebildet hatte, wurde Trockeneis zu dem Bad gegeben, bis die Temperatur < -70 °C betrug. n-Butyllithium (2,4 l von 1,6 M, 3,84 mol) wurde in Portionen zugegeben, wobei die Temperatur unter -55 °C gehalten wurde (~ 30 min). Das Reaktionsgemisch wurde dann 3 h bei -70 °C bis -72 °C gerührt, danach wurde kochentrockenes Kohlendioxid durchperlen gelassen, wobei die Temperatur unter -55 °C gehalten wurde. Dies wurde fortgesetzt, bis keine weitere exotherme Reaktion beobachtet wurde, und dann noch etwa 10 weitere Minuten. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur während 1 h erwärmt, in einen Rotationsverdampfer übertragen und bei 50 °C abgezogen, bis kein weiteres THF abgegeben wurde. Der Rückstand wurde in Wasser (5 l) gelöst, und die basische Lösung wurde mit 3 × 1 l Ether gewaschen. Die Lösung wurde dann durch Zugabe von 330 ml konzentrierter HCl angesäuert. Das Säureprodukt wurde aus der wässrigen Schicht mit 3 × 1 l Ether extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer abgezogen. Der feste Rückstand wurde zerbrochen und 20 min mit warmem Leitungswasser (4 l, bei etwa 60 °C) gerührt, dann durch Absaugen gewonnen und unter Vakuum (1 mm Hg) 24 h getrocknet. Ausbeute: 575 g, 92 %. Dieses Material enthielt Spuren Mengen von Verunreinigungen, die in der nächsten Stufe entfernt wurden.

c. Herstellung von 1H: 1,1-Dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on

[0068] Die Verbindung 1G (300 g, 0,876 mol) wurde in Essigsäureanhydrid (350 ml) aufgeschlämmt. Methansulfonsäure (3 Tropfen) wurde zugegeben, und das gebildete Gemisch wurde 20 min auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die gebildete Lösung wurde 30 min ohne weiteres Erhitzen stehengelassen, danach wurde die Vorrichtung zur Destillation umgeordnet, und 190 ml Destillat wurden entfernt. Der Topfrückstand hatte mit der Abscheidung von Feststoffen selbst am Siedepunkt begonnen, und 20 ml des Destillats wurden zurückgegeben, um die Verarbeitbarkeit des Gemischs zu verbessern. Die Feststoffe wurden vorsichtig beim Abkühlen des Gemischs zerbrochen, und Heptan (~ 100 ml) und anschließend Ether (~ 50 ml) wurden zugesetzt. Das Produkt wurde durch Absaugen gewonnen und mit mehreren kleinen Etherportionen (insgesamt ~ 150 ml) gewaschen. Ausbeute 266 g, 94 %.

d. Herstellung von 1B aus 1H

[0069] Die Verbindung 1H (244 g, 0,745 mol) wurde zu einer Lösung von Natriummethoxid, die aus 19 g (0,83 mol) Natrium und 600 ml Methanol in einem mit einem Rückflusskühler ausgestatteten 3-l-Rundkolben unter Stickstoff hergestellt worden war, gegeben. Das Gemisch wurde 30 min ohne weiteres Erhitzen gerührt, wobei sich an diesem Punkt dann eine grünlichgelbe Lösung gebildet hatte. Methylbromacetat (83 ml, 137 g, 0,9 mol) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 15 min ohne Wärme gerührt und dann 90 min auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf 0 °C gekühlt, und der gebildete Niederschlag wurde durch Absaugen gewonnen, 2-mal mit 75 ml Ether und dann 4-mal mit 200 ml Wasser gewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum (1 mm Hg) 2 h bei 60 °C getrocknet. Ausbeute 228 g, 71 %.

BEISPIEL 1C

4-Hydroxy-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0070] In einem trockenen 250-ml-Rundkolben wurden 4,50 ml TiCl₄ (40,8 mmol) in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf -30 °C gekühlt. Eine Lösung von 2-[Methoxycarbonyl-methyl-(2-trifluormethyl-phenyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester (8,0 g, 18,54 mmol) in 50 ml CH₂Cl₂ wurde tropfenweise zugegeben. Die gebildete Lösung wurde 30 min bei -30 °C gehalten und dann auf -78 °C gekühlt. Et₃N (7,75 ml, 55,6 mmol) in 50 ml CH₂Cl₂ wurde langsam über eine Spritze zugegeben, was zu einer dunkelroten Lösung führte. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei -78 °C gerührt und dann in einen 1-l-Kolben, der 250 ml Et₂O, 100 ml konzentrierte HCl und 100 ml H₂O enthielt, gegossen. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Beim Abdampfen des Lösemittels wurden helle gelbliche Kristalle von 4-Hydroxy-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester gebildet. Das Produkt wurde durch Filtration gewonnen und in einem Ofen getrocknet, wobei 2,2 g, 86 % Ausbeute erhalten wurden. Analyse berechnet für C₁₅H₁₂F₃N₁O₄S₁: C, 50,12; H, 3,74; N, 3,25. Gefunden: C, 50,04; H, 3,76; N, 3,11.

BEISPIEL 1D

1,1-Dioxo-4-(trifluor-methansulfonyloxy)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0071] Zu Dichlormethan (150 ml) wurde 4-Hydroxy-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (13,1 g, 32 mmol) gegeben. Nach dem Kühlen auf 0 °C wurden Pyridin (12,8 ml, 158 mmol) und anschließend Trifluoressigsäureanhydrid (10,7 g, 38 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min gerührt und sich auf 25 °C erwärmen gelassen und dann in Ethylacetat (200 ml) gegossen. Das Gemisch wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Feststoff eingedampft. Umkristallisieren aus Ethylacetat und Ethylether ergab einen kristallinen Feststoff, der filtriert und unter Vakuum getrocknet wurde, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 15,5 g, 92 % Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,9 (m, 8 H), 3,78 (s, 3 H).

BEISPIEL 1E

4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

1. Herstellung von 3,5-Dimethoxy-phenyl-boronsäure

[0072] 3,5-Dimethoxychlorbenzol (14,0 g, 81 mmol) in 10 ml THF wurde tropfenweise in eine rückfließende Lösung von 2,5 g (100 mmol) Mg-Spänen in 15 ml THF mit 2 Tropfen Dibromethan gegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 48 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Grignard-Lösung wurde dann in eine Lösung von 40,0 g (380 mmol) Trimethylborat in 300 ml THF bei 0 °C gegeben, wobei über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde mit 1 N HCl (400 ml) und Ethylacetat (300 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 1 N HCl (50 ml), Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und in Ethylacetat und Ether umkristallisiert, wobei 3,15 g (17,5 mmol, 22 % Ausbeute) Boronsäure erhalten wurden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (s, 1H), 5,14 (b, 2H), 6,96 (s, 2H).

2. Herstellung von 4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (1E)

[0073] Zu Dimethylformamid (18 ml) wurden 1,1-Dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (1,60 g, 3,0 mmol), Palladium-tetrakis(triphenylphosphin) (0,2 g, 0,17 mmol), Kaliumcarbonat (0,7 g, 6,0 mmol), 2-Methoxyphenyl-boronsäure (0,88 g, 6,0 mmol) und Toluol (50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 30 min auf 100 °C erhitzt und durch einen Celite-Pfropfen filtriert. Das Filtrat und die EtOAc-Waschlösung wurden dreimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Aktivkohle und wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Suspension wurde filtriert und zu einem Öl abgezogen, das in Ethylacetat und Ethylether resuspendiert wurde. Unlösliches Material aus diesem Gemisch wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde unter Vakuum zu einem Öl eingeeengt. Der Rückstand wurde auf Silicagel unter Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Hexan (25:75) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter Vakuum eingeeengt und aus Ethylether umkristallisiert, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 1,29 g, 83 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₂₅H₂₀F₃N₁O₆S₁: C, 57,80; H, 3,88; N, 2,70. Gefunden: C, 57,56; H, 3,86; N, 2,66. MS: m/e 519 (M⁺)

BEISPIEL 1

4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0074] Die Lösung von 4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (1,29 g, 2,5 mmol) und Lithiumhydroxidmonohydrat (0,3 g, 12,5 mmol) in 30 ml MeOH und 15 ml Wasser wurde 2,5 h unter Rückflusskühlung erhitzt und zu einem Öl eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Ethylether gewaschen, und die wässrige Schicht wurde abdekantiert. Die wässrige Schicht wurde auf einen pH-Wert von 1 mit konzentrierter HCl angesäuert und in Ethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Schaum eingedampft. Der Rückstand wurde auf 50 g Silicagel unter Elution mit Chloroform chromatographiert, und die entsprechenden Fraktionen wurden unter Vakuum eingeeengt und aus Ethylether eingedampft, wobei ein fester Schaum erhalten wurde, 1,4 g, 66 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS: m/e 505 (M⁺)

BEISPIEL 2A

2-(2-Chlor-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0075] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 28 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 2B

2-[(2-Chlor-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0076] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 84 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 2C

2-(2-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0077] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 77 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 2D

2-(2-Chlor-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluor-methansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0078] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 75 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 2E

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0079] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 88 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS: m/z 485 (M⁺)

BEISPIEL 2

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0080] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 99 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS: m/z 471 (M⁺)

BEISPIEL 3A

2-(2-Brom-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0081] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 81 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 3B

2-[(2-Brom-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0082] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 76 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 3C

2-(2-Brom-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0083] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 58 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 3D

2-(2-Brom-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluor-methansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0084] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 75 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 3E

2-(2-Brom-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0085] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 88 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

mentaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 3

2-(2-Brom-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0086] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 81 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS: m/z 471 (M⁺)

BEISPIEL 4E

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

1. Herstellung von (1-Brom-3,4-methylendioxy-5-methoxybenzol)

[0087] Zu Dimethylformamid (400 ml) wurden 1-Brom-3,4-dihydroxy-5-methoxybenzol (40 g, 182 mmol), Kaliumcarbonat (75,7 g, 548 mmol) und Dibrommethan (95,2 g, 548 mmol) gegeben und anschließend wurde 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Lösemittel wurde unter Vakuum abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylether aufgenommen, filtriert, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung, Kochsalzlösung, 1 N Citronensäurelösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeengt, wobei ein kristalliner Niederschlag erhalten wurde, der abfiltriert wurde, mit Hexan gewaschen wurde und unter Vakuum zu einem Feststoff getrocknet wurde. Dieses Material wurde unter 2 mm Hg, 125 °C destilliert, wobei ein kristalliner Feststoff erhalten wurde, 21,7 g, 52 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

2. Herstellung von (4-Methoxy-1,3-benzodioxol-6-yl-boronsäure)

[0088] Zu Tetrahydrofuran (40 ml) wurden Magnesiumspäne (2,33 g, 95,8 mmol), 1-Brom-3,4-methylendioxy-5-methoxybenzol (21,7 g, 93,9 mmol) und eine katalytische Menge Iod gegeben. Nach kräftigem Rühren war das Material aufgebraucht, und die Lösung wurde zu einer Lösung von Trimethylborat (38 ml, 334 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) bei -78 °C während 45 min gegeben. Das Gemisch wurde weitere 2 h bei -78 °C und dann über Nacht bei 25 °C gerührt. Zu dem Gemisch wurde 1 N HCl (200 ml) gegeben und anschließend wurde 3 Tage bei 25 °C gerührt. Das Lösemittel wurde unter Vakuum entfernt, und die Suspension wurde mit Ethylether extrahiert. Die Etherphase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, und das Produkt wurde in 0,5 N NaOH extrahiert. Die NaOH-Lösung wurde mit Ethylether gewaschen und mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert. Die angesäuerte wässrige Phase wurde mit Ethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem braunen Feststoff eingedampft, 7,43 g, 40 % Ausbeute. Das Material war von so ausreichender Reinheit, dass es in den anschließenden Herstellungsbeispielen verwendet wurde.

[0089] 3. Das Beispiel 4E wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 85 % Ausbeute hergestellt. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 4

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0090] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 67 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 5A

2-(2-Benzyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0091] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 43 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 5B

2-[(2-Benzyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0092] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 67 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 5C

2-(2-Benzyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0093] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 67 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 5D

2-(2-Benzyl-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluor-methansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0094] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 85 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 5E

2-(2-Benzyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0095] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 50 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 5

2-(2-Benzyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0096] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 54 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

Analyse berechnet für $C_{30}H_{23}N_1O_7S_1(H_2O)_{1,75}$: C, 60,55; H, 4,32; N, 2,53. Gefunden: C, 60,76; H, 4,37; N, 2,29.

BEISPIEL 6A

2-(2,6-Dimethyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0097] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 50 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 6B

2-[(2,6-Dimethyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0098] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 88 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 6C

2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0099] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 87 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 6D

2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluor-methansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0100] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 94 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 6E

2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0101] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 58 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 6

2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure-mononatriumsalz

[0102] Zu Dioxan (15 ml) wurden
 2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (0,99 g, 2,01 mmol) und eine Lösung von Lithiumhydroxidmonohydrat (0,42 g, 10 mmol) in 15 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 18 h auf 90 °C erhitzt, filtriert und zu einem Feststoff eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser und Ethylether gelöst, und die wässrige Schicht wurde abdekantiert. Die wässrige Schicht wurde mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und in Ethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem weißen Feststoff eingedampft, 1,05 g. Zu Methanol (20 ml) wurde dieser Feststoff (0,63 g, 1,32 mmol) und anschließend 0,985 N NaOH (1,34 ml, 0,683 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde zu einem glasartigen Feststoff eingedampft, in 30 ml Wasser erneut gelöst und mit 45 μ m filtriert. Das Filtrat wurde zu einem weißen Feststoff lyophilisiert, 0,65 g. Das NMR-Spektrum war mit der Struktur konsistent. Die Elementaranalyse war für die Struktur als Hydrat, das weitere 1,75 mol Wasser enthielt, konsistent.
 Analyse berechnet für C₂₅H₂₀N₁O₇S₁Na (H₂O)_{1,75}: C, 56,10; H, 4,32; N, 2,53; Na, 4,09; H₂O, 5,68. Gefunden: C, 56,33; H, 4,44; N, 2,62; Na, 4,31; H₂O, 5,91.

BEISPIEL 7E

4-(7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0103] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 75 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 7

4-(7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0104] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 66 % Ausbeute, wobei jedoch Dioxan als Lösemittel verwendet wurde. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent. Die Säure (0,495 g, 0,953 mmol) wurde in 10 ml MeOH gelöst und mit 0,985 N NaOH (0,967 ml, 0,953 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde zu einem glasartigen Feststoff eingedampft, in 50 ml Wasser erneut gelöst und mit 45 μ m filtriert. Das Filtrat wurde zu einem weißen Feststoff lyophilisiert, 0,502 g. Das NMR-Spektrum war mit der Struktur konsistent. Die Elementaranalyse war für die Struktur als Hydrat, das weitere 1,75 mol Wasser enthielt, konsistent.

Analyse berechnet für C₂₄H₁₅N₁O₇S₁Na(H₂O)_{1,75}: % Theorie: C, 49,52; H, 3,05; N, 2,30; S, 5,54; Na, 3,93; H₂O, 5,30; F, 10,23. % Gefunden: C, 50,31; H, 3,25; N, 2,44; S, 5,60; Na, 4,01; H₂O, 5,50; F, 9,94.

[0105] Das folgende erläutert die Herstellung in Reaktionsschema 3.

BEISPIEL 8M

2-[Hydroxy-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-methyl]-N-o-tolyl-benzolsulfonamid

[0106] Zu Tetrahydrofuran (200 ml) wurde N-ol-tolyl-benzolsulfonamid (4,95 g, 20 mmol) gegeben. Nach dem Abkühlen auf $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,6 M, 25 ml in Hexan) zugegeben, und das Gemisch wurde 3 h bei $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Eine Lösung von 3-Methoxy-4,5-methylendioxybenzaldehyd (3,60 g, 20 mmol) in Tetrahydrofuran (70 ml) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde gerührt und während 1,5 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Das Gemisch wurde in 200 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen, und die organische Phase wurde abdekantiert. Das Lösemittel wurde unter Vakuum abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylether suspendiert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei ein Sirup erhalten wurde, der auf 500 g Silicagel unter Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Hexan (35/65) chromatographiert wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter Vakuum eingeengt und kristallisiert, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 4,15 g, 48,6 % Ausbeute, Fp $155\text{--}158\text{ }^{\circ}\text{C}$. Das NMR-Spektrum und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 8N

({2-[Hydroxy-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-methyl]-benzolsulfonyl}-N-o-tolyl-amino)-essigsäuremethylester

[0107] Eine 60%-ige Natriumhydridsuspension in Öl (0,422 g, 10,55 mmol) wurde mit Tetrahydrofuran gewaschen und zu Tetrahydrofuran (175 ml) gegeben. Dazu wurde 2-[Hydroxy-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-methyl]-N-o-tolyl-benzolsulfonamid (4,1 g, 9,59 mmol) gegeben. Nach 30-minütigem Rühren wurde Methylbromacetat (1,09 ml, 11,5 mmol) zugegeben und anschließend wurde 18 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter Vakuum zu einem Öl eingedampft, und der Rückstand wurde in Ethylether resuspendiert, mit 1 N Citronensäure und Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Feststoff eingedampft. Das Material wurde auf 300 g Silicagel unter Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Hexan (35/65) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter Vakuum aus Ethylether eingeengt, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 4,29 g, 89,5 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 80

{[2-[7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-carbonyl]-benzolsulfonyl]-o-tolyl-amino}-essigsäuremethylester

[0108] Zu Aceton (225 ml) wurden ({2-[Hydroxy-(7-methoxybenzo[1.3]dioxol-5-yl)-methyl]-benzolsulfonyl}-N-o-tolyl-amino)-essigsäuremethylester (4,17 g, 8,35 mmol) und 8 N Jones-Reagens (4 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 15 min gerührt, wobei ein suspendierter Feststoff erhalten wurde. Isopropanol (20 ml) wurde zugegeben und anschließend wurde 15 min gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und das Lösemittel wurde unter Vakuum entfernt, wobei eine Paste erhalten wurde. Die Paste wurde in Ethylacetat und Wasser resuspendiert, filtriert und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und zu einem Feststoff eingedampft, der aus Ethylacetat und Ethylether kristallisiert wurde, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde, 2,41 g, 59 % Ausbeute, Fp $159\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 8E

 4-(7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-o-tolyl-1,2-dihydro-1 λ ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0109] Zu einem trockenen 100-ml-Kolben wurden {[2-[7-Methoxybenzo[1.3]dioxol-5-carbonyl]-benzolsulfonyl]-o-tolylamino}-essigsäuremethylester (2,0 g, 4,2 mmol), trockene Molekularsiebe von 4 Å (8 g) und $\text{Ti}(\text{TfO})_2\text{Cl}_2$ (0,56 g, 0,48 mmol) gegeben. Der Kolben wurde auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und Dichlormethan (45 ml) wurde zugegeben. Eine Lösung von Triethylamin (1,35 g, 9,73 mmol) in Dichlormethan (18 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h auf $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend 18 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Das Gemisch wurde in eine Ammoniumphosphatpufferlösung (pH 7) von 50 ml gegossen, 20 min gerührt und filtriert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter

Vakuum zu einem Öl eingedampft. Das Öl wurde auf 150 g Silicagel unter Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Hexan (40/60) eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zu einem Schaum eingedampft, 1,02 g, 53 %. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 8

4-(7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-o-tolyl-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0110] Zu Dioxan (10 ml) wurden 4-(7-Methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-o-tolyl-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (0,72 g, 1,49 mmol) und eine Lösung von Lithiumhydroxidmonohydrat (0,374 g, 8,9 mmol) in 6 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 1,5 h auf 80 °C erhitzt, filtriert und zu einem Feststoff eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser und Ethylether gelöst, und die wässrige Schicht wurde abdekantiert. Die wässrige Schicht wurde mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und in Ethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Feststoff, 0,70 g, eingedampft. Das Material wurde auf 15 g Silicagel unter Elution mit Chloroform chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und unter Vakuum aus Ethylether eingedampft, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 0,272 g. Die NMR-Spektren waren mit der Struktur konsistent. Die Elementaranalyse war für die Struktur als ein Hydrat, das weitere 0,25 mol Wasser enthielt, konsistent. Analyse berechnet für C₂₄H₁₉N₁O₇S₁ (H₂O)_{0,25}: % Theorie: C, 61,11; H, 4,33; N, 2,84; S, 6,74; H₂O, 0,43. % Gefunden: C, 61,33; H, 4,18; N, 2,98; S, 6,82; H₂O, 0,96.

BEISPIEL 9E

2-(2-Brom-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0111] sDieses Beispiel wurde gemäß Reaktionsschema 1a hergestellt.

1. Herstellung von (1-Brom-3,4-methyldioxy-5-methoxybenzol)

[0112] Zu Dimethylformamid (400 ml) wurden 1-Brom-3,4-dihydroxy-5-methoxybenzol (40 g, 182 mmol), Kaliumcarbonat (75,7 g, 548 mmol) und Dibrommethan (95,2 g, 548 mmol) gegeben, und anschließend wurde 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Lösemittel wurde unter Vakuum abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylether aufgenommen, filtriert, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung, Kochsalzlösung, 1 N Citronensäurelösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeengt, wobei ein kristalliner Niederschlag erhalten wurde, der filtriert wurde, mit Hexan gewaschen wurde und unter Vakuum zu einem Feststoff getrocknet wurde. Dieses Material wurde mit 2 mm Hg, 125 °C destilliert, wobei ein kristalliner Feststoff erhalten wurde, 21,7 g, 52 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

[0113] 2. Zu Tetrahydrofuran (30 ml) wurde 1-Brom-3,4-methyldioxy-5-methoxybenzol (1,25 g, 5,41 mmol) gegeben. Nach dem Abkühlen auf -72 °C wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 3,54 ml) zugegeben. Nach 45-minütigem Rühren wurde eine Lösung von Zinkbromid (1,27 g, 5,69 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 45 min bei -72 °C gerührt und anschließend auf -25 °C erwärmt. Zu diesem Gemisch wurden 2-(2-Bromphenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluor-methansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (1,48 g, 2,80 mmol) und Palladium-tetrakis(triphenylphosphin) (1,30 g, 1,05 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und unter Vakuum zu einer Paste eingedampft. Das Gemisch wurde in Ethylacetat resuspendiert, mit 1 N Citronensäurelösung und Kochsalzlösung gewaschen, filtriert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Suspension wurde filtriert und zu einem Öl abgezogen, das aus Ethylether teilweise kristallisiert wurde, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde auf 50 g Silicagel unter Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Hexan (20/80) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter Vakuum eingeengt und aus Ethylether kristallisiert. Diese Feststoffe wurden mit denen aus der ersten Kristallisation vereinigt und unter Vakuum getrocknet, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 0,836 g, 28 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 9

2-(2-Brom-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremononatriumsalz

[0114] Zu Dioxan (20 ml) wurden 2-(2-Brom-phenyl)-4-(7-methoxybenzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (0,75 g, 1,38 mmol) und eine Lösung von Lithiumhydroxidmonohydrat (0,28 g, 6,74 mmol) in 8 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 2 h auf 80 °C erhitzt und zu einem Öl eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Ethylether gewaschen, und die wässrige Schicht wurde abdekantiert. Die wässrige Schicht wurde mit 6 N HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und in Ethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem gelben Feststoff eingedampft. Zu Methanol (4 ml) wurden der Feststoff (0,652 g) und anschließend 0,985 N NaOH (1,22 ml) gegeben. Das Gemisch wurde zu einem glasartigen Feststoff eingedampft, in 30 ml Wasser erneut gelöst und mit 45 µm filtriert. Das Filtrat wurde zu einem weißen Feststoff lyophilisiert, 0,65 g. Das NMR-Spektrum war mit der Struktur konsistent. Die Elementaranalyse war für die Struktur als ein Hydrat, das weitere 1,25 mol Wasser enthielt, konsistent.

Analyse berechnet für C₂₃H₁₅N₁O₇S₁Br₁ (H₂O)_{1,25}: % Theorie: C, 47,78; H, 3,03; N, 2,40; S, 5,23; Na, 4,12; H₂O, 3,81; Br, 13,23. % Gefunden: C, 48,05; H, 3,07; N, 2,44; S, 5,58; Na, 4,00; H₂O, 3,92; Br, 13,90.

BEISPIEL 10E

4-(7-Ethyl-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0115] Dieses Beispiel wurde gemäß Reaktionsschema 1a hergestellt.

a. Herstellung von 5-Brom-2,3-dihydroxy-benzaldehyd

[0116] Zu Dichlormethan (400 ml) wurde 5-Brom-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (hergestellt nach Synthetic Communications, 1991; 21 (8,9): 1091-5; 94,6 g, 409,4 mmol) gegeben. Dazu wurde unter Kühlen auf 10 °C eine Lösung von Bortribromid (153,9 g, 614 mmol) in Dichlormethan (400 ml) während 20 min gegeben und anschließend wurde über Nacht auf 25 °C erwärmt. Das Gemisch wurde in 2 l Eis gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt und mit Hexan versetzt, wobei ein kristalliner Feststoff erhalten wurde, der filtriert wurde, mit Hexan gewaschen wurde und unter Vakuum zu einem Feststoff getrocknet wurde, 80,0 g, 90 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

b. Herstellung von 6-Brom-benzo[1.3]dioxol-4-carbaldehyd

[0117] 750 ml Dimethylformamid wurden mit trockenem Stickstoffgas gespült und mit 5-Brom-2,3-dihydroxy-benzaldehyd (83 g, 382 mmol) versetzt. Zu der Lösung wurden Kaliumcarbonat (158 g, 1,14 mol) und anschließend Diiodmethan (306 g, 1,14 mol) gegeben. Das Gemisch wurde 2,5 h auf 85 °C erwärmt und unter Vakuum zu einem Öl eingedampft. Das Gemisch wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und über Celite filtriert. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem kleinen Volumen eingedampft, wodurch die Abscheidung eines Feststoffs bewirkt wurde. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit 50/50 Hexan/Ethylacetat gewaschen und beiseitegestellt. Drei weitere Chargen Feststoff wurden anschließend auf diese Weise aus dem Filtrat isoliert. Die Feststoffe wurden vereinigt und unter Vakuum getrocknet, wobei ein beigefarbener Feststoff erhalten wurde, 69,45 g, 79,4 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

c. Herstellung von 1-(5-Brom-benzo[1.3]dioxol-4-yl)-ethanol

[0118] Zu 150 ml Tetrahydrofuran wurde 6-Brom-benzo[1.3]dioxol-4-carbaldehyd (15 g, 65,4 mmol) gegeben. Zu der Lösung wurde eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (1,0 M) in Di-n-butylether (72 ml) gegeben, worauf eine exotherme Reaktion und die Bildung eines Feststoffs folgten. Das Gemisch wurde 2,5 h bei 25 °C gerührt und unter Vakuum zu einem Feststoff eingedampft. Das Gemisch wurde in Ethylacetat suspendiert, mit 1 N Citronensäure, Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wurde aus Ethylacetat und Hexan zur Kristallisation

gebracht, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde, der filtriert und unter Vakuum getrocknet wurde, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 10,48 g, 65,4 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

d. Herstellung von 1-(6-Brom-4-ethyl-benzo[1.3]dioxol

[0119] In einem 250-ml-Kolben wurde 1-(5-Brom-benzo[1.3]dioxol-4-yl)-ethanol (9,3 g, 37,9 mmol) gegeben. Der Feststoff wurde auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit Trifluoressigsäure (44 ml, 568 mmol) versetzt. Es folgte die Zugabe von Triethylsilan (60,5 ml, 379 mmol). Das Gemisch wurde 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt und unter Vakuum zu einem Öl eingedampft. Das Öl wurde zweimal destilliert, wobei die zwischen $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei 1,5 mm Hg siedende Fraktion gewonnen wurde. Das Öl wurde auf 100 g Silicagel unter Elution mit 5/95 Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Eindampfen der entsprechenden Fraktionen ergab ein klares Öl, 6,56 g, 75,6 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

e. Alternative Herstellung von 1-(6-Brom-4-ethylbenzo[1.3]dioxol

Herstellung von 5-Brom-2,3-dihydroxyethylbenzol

[0120] Ein 2-l-Kolben wurde mit Tetrahydrofuran (600 ml) und wässrigem 1 N Natriumhydroxid (260 ml) beschickt. Zu dieser Lösung wurde 5-Brom-3-ethylsalicylaldehyd (58 g, 0,25 mol, hergestellt nach dem Verfahren gemäß der Beschreibung bei S. A. Weerawarna et al., J. Het. Chem., 1991; 28: 1400) gegeben. Unter gutem Rühren wurde langsam Wasserstoffperoxid (400 ml einer 3%-igen Lösung, 0,35 mol) zugegeben. Nach 30 min zeigte DC (Silicaplatte, Elution mit Hexan/Ethylacetat, 7/3) kein weiteres Ausgangsmaterial. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von Essigsäure auf einen pH-Wert von $\sim 5,0$ gebracht. Das Tetrahydrofuran wurde unter Vakuum entfernt und dann wurde das wässrige Gemisch zweimal mit 300-ml-Portionen von Methyl-tert-butylether extrahiert. Die Etherlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem dunklen Öl (54,8 g) eingeeengt. Dieses Material wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt in der nächsten Reaktion verwendet.

Herstellung von 1-(6-Brom-4-ethyl-benzo[1.3]dioxol

[0121] Ein 2-l-Dreihalsrundkolben wurde mit einem Überkopfrührer, Heizmantel, Kühler und Stickstoffeinlass ausgestattet. Der Kolben wurde mit Stickstoff gespült und mit Acetonitril (700 ml) und anschließend 5-Brom-2,3-dihydroxyethylbenzol (54,5 g, als 0,25 mol angenommen) und dann wasserfreiem Cäsiumcarbonat (121 g, 0,37 mol) und Bromchlormethan (57 g, 0,44 mol) beschickt. Das Gemisch wurde gerührt und auf Rückflusstemperatur ($\sim 74\text{ }^{\circ}\text{C}$) erhitzt. An diesem Punkt wurde Natriumiodid (5 g, 0,03 mol) zugegeben, und das Gemisch wurde 90 min gekocht. Das Gemisch wurde dann gekühlt und unter Absaugen filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Acetonitril gespült und dann wurde das Lösemittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser (700 ml) behandelt, und das Gemisch wurde zweimal mit 400-ml-Portionen Hexan extrahiert. Das Hexan wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand ($\sim 36\text{ g}$) wurde dann unter Hochvakuum destilliert. Das Destillat, das bei einer Kopftemperatur von $84\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($0,8\text{ mm Hg}$) gewonnen wurde, wog 24 g (0,10 mol, 41 % für die zwei Stufen). Das auf diese Weise erhaltene Produkt besitzt NMR-Eigenschaften, die mit der Titelverbindung konsistent sind, und es ist gemäß Gaschromatographie stärker als 95 % rein.

f. Herstellung von 10E

[0122] Zu Tetrahydrofuran (30 ml) wurde (6-Brom-4-ethylbenzo[1,3]dioxol) (1,24 g, 5,41 mmol) gegeben. Nach dem Abkühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Lösung von n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 3,54 ml) zugegeben. Nach 45-minütigem Rühren wurde eine Lösung von wasserfreiem Zinkbromid (1,27 g, 5,69 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde 45 min bei $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Zu diesem Gemisch wurden 1,1-Dioxo-4-(trifluor-methansulfonyloxy)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (1,49 g, 2,80 mmol) und Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) (1,30 g, 1,05 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 2,5 h auf $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt und unter Vakuum zu einem Öl eingedampft. Das Gemisch wurde in Ethylacetat resuspendiert, mit 1 N Citronensäurelösung und Kochsalzlösung gewaschen, filtriert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Suspension wurde filtriert und zu einem Öl abgezogen, das aus Ethylether partiell kristallisiert wurde, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt und auf 50 g Silicagel unter Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Hexan (30/70) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter Vakuum eingeeengt und aus Ethylether kristallisiert. Diese Feststoffe wurden mit denen aus der ersten Kristallisation gewonnenen vereinigt und unter Va-

kuum getrocknet, wobei ein Feststoff erhalten wurde, 0,836 g, 53 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 10

4-(7-Ethyl-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäurenatriumsalz

[0123] Zu Dioxan (15 ml) wurden 4-(7-Ethyl-benzo[1.3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester (0,7 g, 1,32 mmol) und eine Lösung von Lithiumhydroxidmonohydrat (0,28 g, 6,58 mmol) in 15 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 2,5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und zu einem Feststoff eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert und mit Ethylether gewaschen, und die organische Schicht wurde abdekantiert. Die wässrige Schicht wurde mit 6 N HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und in Ethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem gelben Schaum eingeengt, 0,51 g. Zu Methanol (4 ml) wurden der Feststoff (0,465 g) und anschließend 0,985 N NaOH (0,91 ml) gegeben. Das Gemisch wurde zu einem glasartigen Feststoff eingedampft, in 30 ml Wasser erneut gelöst und mit 45 μ m filtriert. Das Filtrat wurde zu einem weißen Feststoff lyophilisiert, 0,448 g, 70 % Ausbeute. Die NMR-Spektren waren mit der Struktur konsistent. Die Elementaranalyse war für die Struktur eines Hydrats, das zusätzliche 1,5 mol Wasser enthielt, konsistent. Analyse berechnet für $C_{25}H_{18}N_1O_6SF_3Na (H_2O)_{1,5}$, MG 566,46: C, 51,82; H, 3,41; N, 2,35; S, 6,13; F, 9,79; Na, 4,06; H_2O , 4,53. Gefunden: C, 53,00; H, 3,56; N, 2,47; S, 5,66; F, 10,06; Na, 4,05; H_2O , 4,77.

[0124] Die freie Säure 10 (32,1 g, 62 mmol) wurde in 100 ml MeOH gelöst. Dazu wurden 62 ml 1 N KOH gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der größte Teil des MeOH am Rotationsverdampfer entfernt. EtOH wurde dann zugegeben (250 ml), und die Lösung wurde eine Zeitlang bei ~ 60 °C gerührt. Dann wurden 30 ml Isopropylalkohol (IPA) zugegeben, und das Gemisch wurde 2 h auf Raumtemperatur gekühlt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gewonnen und mit einigen Portionen von kaltem IPA gewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 45 °C über Nacht getrocknet. Analyse berechnet für $C_{25}H_{17}N_1F_3N_1O_6S_1K_1 (H_2O)_{0,15}$: C, 53,79; H, 3,12; N, 2,51. Gefunden: C, 53,75; H, 2,84; N, 2,41.

BEISPIEL 11E

4-Benzo[1.3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethylphenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0125] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 95 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 11

4-Benzo[1.3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethylphenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure

[0126] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 98 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent. MS m/z 489 (M^+)

[0127] Die folgenden Verfahren sind in Reaktionsschema 2 erläutert.

BEISPIEL 12A

2-o-Tolylsulfamoyl-benzoesäuremethylester

[0128] Eine Lösung von 22,24 g (85,3 mmol) von 90 % Methyl-2-(chlorsulfonyl)-benzoat in CH_2Cl_2 wurde mit 7,6 ml (93,8 mmol, 1,1 Äq.) Pyridin, 10,01 ml (93,8 mmol, 1,1 Äq.) Amin und 3,47 g (28,4 mmol, 0,33 Äq.) DMAP behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur unter N_2 gerührt. Das Lösemittel wurde zu 1/3 des Volumens eingeengt, mit Ethylacetat verdünnt, mit 1 N HCl und Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Kristallisation aus Hex/EtOAc ergab das Produkt als

19,50 g orangefarbene Würfel, 75 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₁₅H₁₅N₁O₄: C, 59,00; H, 4,95; N, 4,59. Gefunden: C, 59,02; H, 4,69; N, 4,35.

BEISPIEL 12H

2-(6-Methyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on

[0129] Eine Lösung von 16,15 g (53,0 mmol) von 12A, 4,28 ml (53,0 mmol, 1,0 Äq.) Pyridin und 2,15 g (17,6 mmol, 0,33 Äq.) DMAP in 150 ml Xylole wurde über Nacht auf Rückflusstemperatur erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit 1 N HCl behandelt und 2 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde gewonnen, mit 1 N HCl, Wasser und Xylole gewaschen, dann über Nacht unter starkem Wasserstrahlvakuum an der Luft getrocknet, wobei das Produkt als 8,20 g eines weißen Feststoffs erhalten wurde, 57 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 273 (M⁺)

BEISPIEL 12I

3-[2-(6-Methyl-benzo[1,3]dioxol-5-ylsulfamoyl)phenyl]-3-oxo-propionsäure-tert-butylester

[0130] KN (TMS)₂ (95 %, 16,6 g, 78,8 mmol, 3 Äq.) wurde in 175 ml trockenem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dieses wurde mit 10,6 ml (78,8 mmol, 3 Äq.) tert-Butylacetat behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -78 °C gerührt. Dazu wurden 7,18 g (26,3 mmol) von 12H in Portionen während 40 min gegeben, das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei -78 °C gerührt, dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl gequench und über Nacht langsam auf Raumtemperatur sich erwärmen gelassen. Das Gemisch wurde mit 1 N HCl behandelt, 1 h gerührt und dann mit EtOAc extrahiert. Der organische Teil wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das Öl wurde auf einer Silicagelsäule unter Elution mit CHCl₃ gereinigt, wobei das Produkt als orangefarbenes Öl erhalten wurde, das beim Stehenlassen fest wurde, 70 % Ausbeute.

MS (Cl) m/e: 334 (M⁺-t-Bu)

BEISPIEL 12J

2-Brom-3-[2-(2-methyl-phenylsulfamoyl)-phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0131] Eine Lösung von 5,47 g (14,0 mmol) von 12I in 80 ml CCl₄ wurde mit 2,50 g (14,0 mmol, 1,0 Äq.) NBS und 0,1 g (0,04 mmol) Benzoylperoxid behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde 5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt, über einen Silicagelpfropfen geschickt, mit CCl₄ gewaschen und eingedampft. Das rohe Produkt wurde als orangefarbenes Öl nach Versuchen zur Reinigung desselben durch Säulenchromatographie mit einer Rohausbeute von 64 % erhalten. Die NMR-Spektren sind mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 12K

2-(6-Methyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0132] Eine Lösung von 4,24 g (9,06 mmol) des rohen bromierten Produkts in DMF wurde mit 3,13 g (22,6 mmol, 2 Äq.) K₂CO₃ behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 1 N HCl verdünnt, der ausgefallene Feststoff wurde gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde in Ether gelöst, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der unreine Schaum wurde über Nacht unter Hochvakuum getrocknet und dann mit Hex/EtOAc 2/1 behandelt, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wurde, 26 % Ausbeute.

MS (Cl) m/e: 387 (M⁺)

BEISPIEL 12L

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(6-methyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1.2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0133] Das Triflat wurde gemäß dem in Beispiel 1D beschriebenen Verfahren hergestellt. Danach wurde eine Lösung von 1,14 g (4,39 mmol) des rohen Triflats in Toluol/DMF (10 ml/3 ml) mit 0,55 g (3,29 mmol, 1,5 Äq.)

Boronsäure, 0,45 g (3,29 mmol, 1,5 Äq.) K_2CO_3 und 0,25 g (0,2 mmol, 0,1 Äq.) $Pd(PPh_3)_4$ behandelt und das Reaktionsgemisch wurde 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert, und der organische Teil wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das dunkle Öl wurde auf einer Silicagelsäule unter Elution mit Hex/EtOAc 2/1 und dann auf einer Silicagelsäule unter Elution mit $CHCl_3$ gereinigt. Trocknen ergab das Produkt als 0,62 g eines weißen Schaums; 57 % Ausbeute.
MS (APCI) m/e: 492 (M^+)

BEISPIEL 12

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(6-methyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0134] Eine Lösung von 0,49 g (0,1 mmol) des im vorhergehenden genannten Beispiel 12L in CH_2Cl_2 wurde mit 1 ml Trifluoressigsäure behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Volumen wurde eingengt, es wurde mit Ether verdünnt, mit Wasser (3 \times) und Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Der Schaum wurde unter Hochvakuum getrocknet, in Ether gelöst und mit 1 N $NaOH/H_2O$ extrahiert. Die wässrigen Portionen wurden mit 1 N HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Der Schaum wurde in $CHCl_3$ aufgenommen, eingedampft und unter Hochvakuum bei 72 °C getrocknet. Dieses Verfahren ergab das Produkt als hellgelben Schaum.

MS(ES) m/e: 435 (M^+)

BEISPIEL 13A

2-(2-Ethyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0135] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 49 % Ausbeute.

Analyse berechnet für $C_{16}H_{17}N_1O_4S_1$:

% C 60,17; % H 5,37; % N 4,39.

Gefunden: % C 60,12; % H 5,27; % N 4,32.

MS (ES) m/e: 319 (M^+)

BEISPIEL 13B

2-[(2-Ethyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0136] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 49 % Ausbeute.

Analyse berechnet für $C_{19}H_{21}N_1O_6S_1$:

% C 58,30; % H 5,41; % N 3,58.

Gefunden: % C 58,27; % H 5,17; % N 3,51.

MS(ES) m/e: 391 (M^+)

BEISPIEL 13C

2-(2-Ethyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0137] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 81 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS(ES) m/e: 359 (M^+)

BEISPIEL 13D

2-(2-Ethyl-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0138] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 98 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 13E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-ethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0139] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 81 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₂₅H₂₁N₁O₆S₁:

% C 64,78; % H 4,57; % N 3,02.

Gefunden: % C 64,6; % H 4,44; % N 2,87.

BEISPIEL 13

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-ethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0140] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 65 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₂₄H₁₉N₁O₆S₁:

% C 64,13; % H 4,26; % N 3,12.

Gefunden: % C 63,45; % H 4,02; % N 3,02.

MS(ES) m/e: 404 (M⁺-COOH)

BEISPIEL 14A

2-(2-Propyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0141] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 71 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 333 (M⁺)

BEISPIEL 14B

2-[(2-Propyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0142] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 91 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₁₉H₂₁N₁O₆S₁:

% C 58,30; % H 5,41; % N 3,58.

Gefunden: % C 58,27; % H 5,17; % N 3,51.

MS(APCI) m/e: 406 (M⁺+1)

BEISPIEL 14C

2-(2-Propyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0143] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 74 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS(APCI) m/e: 374 (M⁺+1)

BEISPIEL 14E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-Propyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0144] Das Triflat wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D hergestellt, und die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E mit einer Gesamtausbeute von 72 % von rohem 14D durchgeführt. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 14

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-Propyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0145] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 96 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₂₅H₂₁N₁O₆S₁:

% C 64,78; % H 4,57; % N 3,02.

Gefunden: % C 64,51; % H 4,81; % N 2,89.

BEISPIEL 15A

2-(2-Isopropyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0146] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 76 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 333 (M⁺)

BEISPIEL 15B

2-[(2-Isopropyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0147] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 77 % Ausbeute.

MS(APCI) m/e: 406 (M⁺¹)

BEISPIEL 15C

2-(2-Isopropyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0148] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 65 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS(APCI) m/e: 373 (M⁺)

BEISPIEL 14E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-isopropyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0149] Das Triflat wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D hergestellt, und die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E mit einer Gesamtausbeute von 63 % durchgeführt.

MS(APCI) m/e: 477 (M⁺)

BEISPIEL 15

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-isopropyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0150] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 99 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₂₅H₂₁N₁O₆S₁:

% C 64,78; % H 4,57; % N 3,02.

Gefunden: % C 64,73; % H 4,76; % N 2,77.

BEISPIEL 16A

2-(2-Butyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0151] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 44 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 16B

2-[(2-Butyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0152] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B. Das rohe Produkt wurde ohne Reinigung zur nächsten Stufe überführt.

MS(ES) m/e: 419 (M⁺¹)

BEISPIEL 16C

2-(2-Butyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0153] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 55 % Gesamtausbeute.

Analyse berechnet für C₂₀H₂₁N₁O₅S₁:

% C 62,00; % H 5,46; % N 3,62.

Gefunden: % C 61,78; % H 5,57; % N 3,48.

MS(ES) m/e: 386 (M⁺-1)

BEISPIEL 16D

2-(2-Butyl-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0154] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 88 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 16E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-butyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0155] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 59 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₂₇H₂₅N₁O₆S₁:

% C 65,92; % H 5,15; % N 2,84.

Gefunden: % C 65,84; % H 5,32; % N 2,70.

MS(ES) m/e: 491 (M⁺)

BEISPIEL 16

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-butylphenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0156] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 26 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 459 (M⁺ -OH)

[0157] Die folgenden Verfahren sind in Reaktionsschema 2 erläutert.

BEISPIEL 17A

2-(2-Brom-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0158] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12A in 79 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 369 (M⁺)

BEISPIEL 17H

2-(2-Brom-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e]isothiazol-3-on

[0159] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12H in 56 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 338 (M⁺)

BEISPIEL 17I

3-[2-(2-Brom-phenylsulfamoyl)phenyl]-3-oxo-propionsäuretert-butylester

[0160] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12I in quantitativer Ausbeute und Weiterführung zur nächsten Stufe ohne Reinigung.

BEISPIEL 17J

2-Brom-3-[2-(2-brom-phenylsulfamoyl)-phenyl]-3-oxo-propionsäure-tert-butylester

[0161] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12J in quantitativer Ausbeute und Weiterführung zur nächsten Stufe ohne Reinigung.

BEISPIEL 17K

2-(2-Brom-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0162] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12K in 68 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 451 (M⁺)

BEISPIEL 17L

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-bromphenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0163] Das Triflat wurde gemäß in Beispiel 1D beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 12L in 57 % Ausbeute durchgeführt.
MS (APCI) m/e: 556 (M⁺)

BEISPIEL 17

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-brom-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0164] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12 als gelber Schaum.

[0165] Analyse berechnet für C₂₂H₁₄Br₁N₁O₆S₁:
% C 52,81; % H 2,82; % N 2,80.
Gefunden: % C 52,69; % H 2,68; % N 2,55.

BEISPIEL 18A

2-(2-Chlor-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0166] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12A in 92 % Ausbeute.
MS (Cl) m/e: 325 (M⁺)

BEISPIEL 18H

2-(2-Chlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e]isothiazol-3-on

[0167] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12H in 52 % Ausbeute.
MS (Cl) m/e: 294 (M⁺)

BEISPIEL 18I

3-[2-(2-Chlor-phenylsulfamoyl)phenyl]-3-oxo-propionsäure-tert-butylester

[0168] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12I in quantitativer Ausbeute und Weiterführung zur nächsten Stufe ohne Reinigung.
MS (Cl) m/e: 354 (M⁺ -t-Bu)

BEISPIEL 18J

2-Brom-3-[2-(2-chlor-phenylsulfamoyl)-henyl]-3-oxo-propionsäure-tert-butylester

[0169] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12J in quantitativer Ausbeute und Weiterführung zur

nächsten Stufe ohne Reinigung.
MS(Cl) m/e: 352 (M⁺ -t-Bu-Br)

BEISPIEL 18K

2-(2-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0170] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12K in 57 % Ausbeute.
MS (Cl) m/e: 404 (M⁺)

BEISPIEL 18L

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-chlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0171] Das Triflat wurde gemäß in Beispiel 1D beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 12L in 68 % Ausbeute durchgeführt.
MS (APCI) m/e: 512 (M⁺)

BEISPIEL 18

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-chlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0172] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12 in 71 % Ausbeute.
MS(ES) m/e: 456 (M⁺)

BEISPIEL 19A

2-(2-Fluor-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0173] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 82 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 309 (M⁺)

BEISPIEL 19B

2-[(2-Fluor-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0174] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 93 % Ausbeute.
MS(APCI) m/e: 382 (M⁺)

BEISPIEL 19C

2-(2-Fluor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0175] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 33 % Ausbeute.
MS(APCI) m/e: 350 (M⁺)

BEISPIEL 19D

2-(2-Fluor-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0176] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 84 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 19E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-fluor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -Benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0177] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 91 %
MS(Cl) m/e: 453 (M⁺)

BEISPIEL 19

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-fluor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0178] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 23 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 439 (M⁺)

BEISPIEL 20A

2-(2-Benzyloxy-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0179] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 95 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 20B

2-[(2-Benzyloxy-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0180] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 89 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 20C

2-(2-Benzyloxy-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0181] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 89 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 20D

2-(2-Benzyloxy-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0182] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 97 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 20E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0183] Die Kopplungsreaktion wurde mit 2D und der entsprechenden Boronsäure gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 80 % Ausbeute durchgeführt. Das Produkt wurde in DMF gelöst und mit 20 % Pd/C unter einem Druck von 50 atm 2 Tage behandelt, wobei 20E in 20 % Ausbeute und unter Rückgewinnung des Rests als Ausgangsmaterial erhalten wurde. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 20

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0184] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 99 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Ele-

mentaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

MS: m/z 471 (M⁺)

BEISPIEL 21A

2-(2,3-Dichlor-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0185] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 80 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 21B

2-[(2,3-Dichlor-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0186] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 52 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 21C

2-(2,3-Dichlor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0187] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 59 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 21D

2-(2,3-Dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0188] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 100 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 21E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,3-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0189] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 65 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 21

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,3-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0190] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 100 % Ausbeute.

MS: m/z 489 (M⁺)

BEISPIEL 22A

2-(2,4-Dichlor-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0191] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 55 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₁₄H₁₁Cl₂N₁O₄S₁:

% C 46,48; % H 3,08; % N 3,89.

Gefunden: % C 46,65; % H 2,85; % N 3,87.

BEISPIEL 22B

2-[(2,4-Dichlor-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0192] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 51 % Ausbeute.
MS(APCI) m/e: 431 (M⁺)

BEISPIEL 22C

2-(2,4-Dichlor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0193] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 75 % Ausbeute.
Analyse berechnet für C₁₆H₁₁Cl₂N₁O₅S₁:
% C 48,02; % H 2,77; % N 3,50.
Gefunden: % C 47,92; % H 2,62; % N 3,43.

BEISPIEL 22D

2-(2,4-Dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0194] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 83 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 21E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,4-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0195] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 68 % Ausbeute.
Analyse berechnet für C₂₃H₁₅Cl₂N₁O₆S₁:
% C 54,99; % H 2,96; % N 2,79.
Gefunden: % C 54,99; % H 3,22; % N 2,60.
MS(Cl) m/e: 502 (M⁺)

BEISPIEL 22

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,4-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0196] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 89 % Ausbeute.
Analyse berechnet für C₂₂H₁₃Cl₂N₁O₆S₁:
% C 53,89; % H 2,67; % N 2,86.
Gefunden: % C 53,25; % H 2,96; % N 2,68.
MS: m/z 489 (M⁺)

BEISPIEL 23A

2-(2-Chlor-4-methoxy-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0197] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 53 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 355 (M⁺)

BEISPIEL 23B

2-[(2-Chlor-4-methoxy-phenyl)-methoxycarbonylmethylsulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0198] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 96 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 428 (M⁺)

BEISPIEL 23C

2-(2-Chlor-4-methoxy-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethyl-
ester

[0199] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 73 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 395 (M⁺)

BEISPIEL 23D

2-(2-Chlor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-
carbonsäuremethylester

[0200] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 99 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der
Struktur konsistent.

BEISPIEL 23E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-chlor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-car-
bonsäuremethylester

[0201] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 94 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 499 (M⁺)

BEISPIEL 23

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-chlor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-car-
bonsäure

[0202] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 97 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 486 (M⁺)

BEISPIEL 24A

2-(3-Chlor-2-methyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0203] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 66 % Ausbeute.
Analyse berechnet für C₁₅H₁₄N₁O₄S₁:
% C 53,02; % H 4,15; % N 4,12.
Gefunden: % C 52,80; % H 3,91; % N 4,07.

BEISPIEL 24B

2-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0204] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 76 % Ausbeute.
Analyse berechnet für C₁₈H₁₆N₁O₆S₁:
% C 52,49; % H 4,41; % N 3,40.
Gefunden: % C 52,49; % H 4,41; % N 3,29.

BEISPIEL 24C

2-(3-Chlor-2-methyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethyl-
ester

[0205] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 86 % Ausbeute.
Analyse berechnet für C₁₇H₁₄Cl₂N₁O₅S₁:
% C 53,13; % H 3,72; % N 3,69.
Gefunden: % C 52,85; % H 3,65; % N 3,59.

BEISPIEL 24D

2-(3-Chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0206] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 91 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 24E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0207] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 95 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 483 (M⁺)

BEISPIEL 24

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0208] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 45 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₂₃H₁₆Cl₁N₁O₆S₁:

% C 59,59; % H 4,29; % N 2,58.

Gefunden: % C 59,69; % H 4,75; % N 2,52.

MS: m/z 469 (M⁺)

BEISPIEL 25A

2-(6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl-sulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0209] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12F in 84 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 370 (M⁺)

BEISPIEL 25H

2-(6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e]isothiazol-3-on

[0210] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12H in 66 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 338 (M⁺)

BEISPIEL 25I

3-[2-(6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl-sulfamoyl)phenyl]-3-oxo-propionsäure-tert-butylester

[0211] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12I in 57 % Ausbeute und Weiterführung zur nächsten Stufe ohne Reinigung.
MS(Cl) m/e: 453 (M⁺)

BEISPIEL 25J

2-Brom-3-[2-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl-sulfamoyl)-phenyl]-3-oxo-propionsäure-tert-butylester

[0212] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12J in 47 % Ausbeute.

BEISPIEL 25K

2-(6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0213] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12K in 82 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 451 (M⁺)

BEISPIEL 25L

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester

[0214] Das Triflat wurde gemäß in Beispiel 1D beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 12L in 63 % Ausbeute durchgeführt.
MS(APCI) m/e: 556 (M⁺)

BEISPIEL 25

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0215] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 12 in 74 % Ausbeute.
MS(ES) m/e: 500 (M⁺)

BEISPIEL 26A

2-(2,6-Dimethyl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0216] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 80 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.
Analyse berechnet für C₁₆H₁₇N₁O₄S₁:
% C 60,17; % H 5,37; % N 4,39.
Gefunden: % C 59,91; % H 5,32; % N 4,33.

BEISPIEL 26B

2-[(2,6-Dimethyl-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0217] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 85 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 392 (M⁺¹)

BEISPIEL 26C

2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0218] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 56 % Ausbeute.
MS(Cl) m/e: 360 (M⁺)

BEISPIEL 26E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0219] Das Triflat wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D hergestellt, und die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in einer Gesamtausbeute von 64 % durchgeführt.
MS(Cl) m/e: 463 (M⁺)

BEISPIEL 26

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0220] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 100 % Ausbeute.

MS: m/z 448 (M⁺¹)

BEISPIEL 27A

2-(2-Pyrrol-1-yl-phenylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0221] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 74 % Ausbeute.

Analyse berechnet für C₁₈H₁₆N₂O₄S₁:

% C 60,66; % H 4,53; % N 7,86.

Gefunden: % C 60,63; % H 4,40; % N 7,77.

MS(Cl) m/e: 356 (M⁺)

BEISPIEL 27B

2-[Methoxycarbonylmethyl-(2-pyrrol-1-yl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0222] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 70 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 365 (M⁺)

BEISPIEL 27C

4-Hydroxy-1,1-dioxo-2-(2-pyrrol-1-yl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0223] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 77 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 496 (M⁺)

BEISPIEL 27D

1,1-Dioxo-2-(2-pyrrol-1-yl-phenyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0224] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 93 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 27E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-pyrrol-1-yl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0225] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 80 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 500 (M⁺)

BEISPIEL 27

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-pyrrol-1-yl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0226] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 60 % Ausbeute.

MS: m/z 486 (M⁺)

BEISPIEL 28A

2-(3,4-Dimethyl-isoxazol-5-ylsulfamoyl)-benzoesäuremethylester

[0227] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1A in 29 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 28B

2-[(3,4-Dimethyl-isoxazol-5-yl)-methoxycarbonylmethylsulfamoyl]-benzoesäuremethylester

[0228] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1B in 46 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 28C

2-(3,4-Dimethyl-isoxazol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0229] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1C in 76 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 28D

2-(3,4-Dimethyl-isoxazol-5-yl)-1,1-dioxo-4-(trifluormethansulfonyloxy)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0230] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1D in 99 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 28E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3,4-dimethyl-isoxazol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0231] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 41 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 28

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3,4-dimethyl-isoxazol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0232] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 93 % Ausbeute.

Analyse berechnet für $C_{21}H_{16}N_2O_7S_1 (H_2O)_{0,81}$:

% C 56,46; % H 4,22; % N 5,73; % S 6,55.

Gefunden: % C 56,49; % H 4,22; % N 5,73; % S 6,55.

BEISPIEL 29E

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-benzyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0233] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 9E in 52 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

BEISPIEL 29

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-benzyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0234] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 79 % Ausbeute. Die NMR-Spektren und die Elementaranalyse waren mit der Struktur konsistent.

Analyse berechnet für $C_{29}H_{21}N_1O_6S_1 (H_2O)_{2,5}$:

% C 60,20; % H 4,35; % N 2,30.

Gefunden: % C 59,87; % H 4,25; % N 2,42.

BEISPIEL 30E

4-(6-Methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0235] 5-Methoxy-1,3-benzodioxol-6-yl-boronsäure wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 4E in 91 % Ausbeute hergestellt. Die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 94 % Ausbeute durchgeführt.

MS(Cl) m/e: 533 (M⁺)

BEISPIEL 30

4-(6-Methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0236] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 83 % Ausbeute.

MS(Cl) m/e: 501 (M⁺-H₂O)

BEISPIEL 31E

4-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester

[0237] Die Kopplungsreaktion wurde gemäß der Erläuterung in Beispiel 1E in 46 % Ausbeute durchgeführt. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

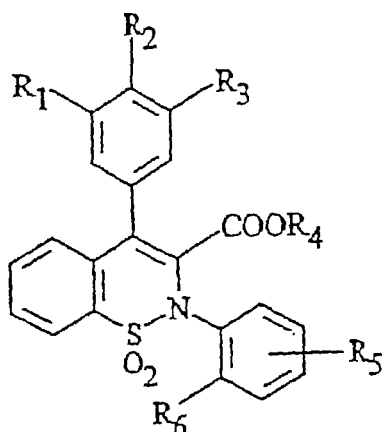
BEISPIEL 31

4-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure

[0238] Herstellung gemäß der Erläuterung in Beispiel 1 in 96 % Ausbeute. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur konsistent.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



1

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben, worin

R₁ Wasserstoff, Alkyl oder Alkoxy bedeutet;

R₂ Wasserstoff oder Alkoxy bedeutet;

R₃ Alkyl oder Alkoxy bedeutet;

R₂ und R₃ unter Bildung eines Rings



verbunden sein können;

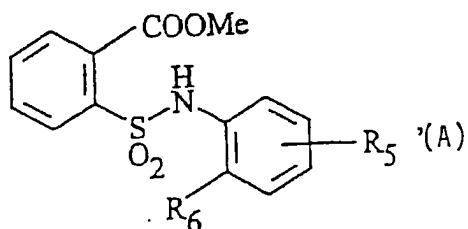
R_4 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;

R_5 Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen an Position 2 oder 3 oder 4 oder 5 bedeutet oder R_5 3,4-Methylenedioxy bedeutet; und

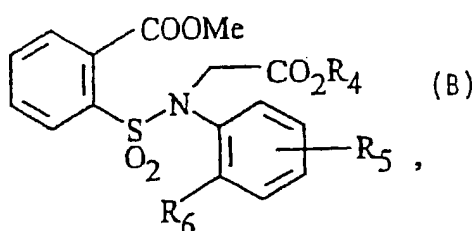
R_6 CF_3 , Halogen, Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder Pyrrol bedeutet,

wobei das Verfahren umfasst:

a) Alkylieren einer Verbindung der Formel A

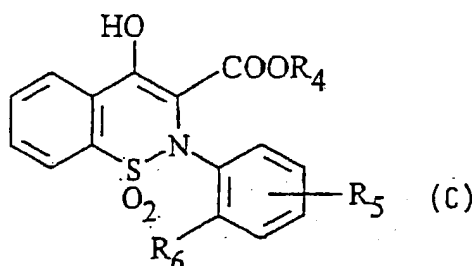


worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen, mit Natriumhydrid in DMF und anschließende Umsetzung mit Methylbromacetat unter Bildung einer Verbindung der Formel B



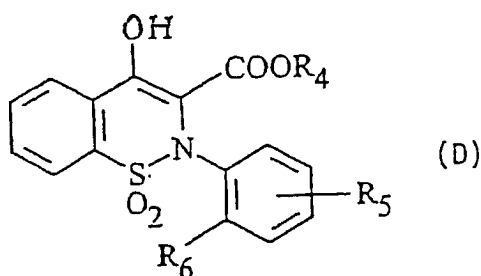
worin R_4 , R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen,

b) Vereinigen der Verbindung B in THF mit einer Lösung von $TiCl_4$ in einem Lösemittel bei $-78^\circ C$ und Behandeln mit Triethylamin und Quenchen mit einer Säure unter Bildung einer Verbindung der Formel C



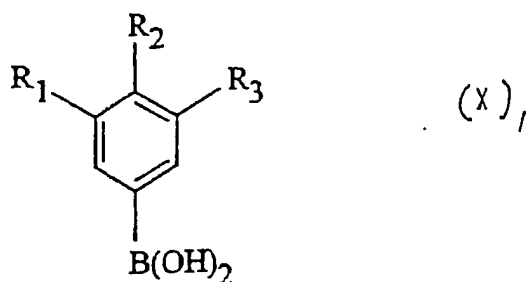
worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen,

c) Behandeln der Verbindung C mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in einem Lösemittel in Gegenwart von Pyridin während 1 bis 5 h unter Bildung einer Verbindung der Formel D



worin R_4 , R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen,

d) Koppeln der Verbindung D mit einer Boronsäure der Formel X

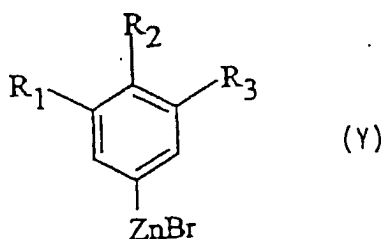


worin R_1 , R_2 und R_3 die obige Bedeutung aufweisen, in DMF und Toluol in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und von Kaliumcarbonat unter Erhitzen unter Rückflusskühlung, wobei eine Verbindung der Formel 1 gebildet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei in Stufe b) die Verbindung B mit $TiCl_2(OTf)_2$ und Triethylamin behandelt wird und ein saures wässriges Aufarbeiten erfolgt.

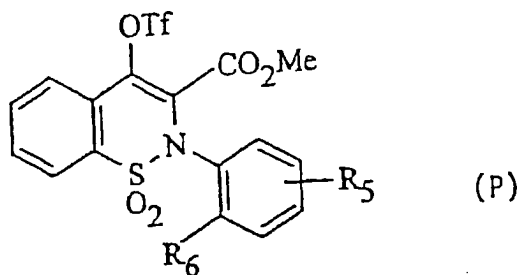
3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1, das umfasst:

a) Behandeln eines Arylbromids mit n-Butyllithium und anschließend Zinkbromid unter Bildung eines Arylzinkbromids der Formel Y



worin R_1 , R_2 und R_3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

b) Umsetzen des Produkts der obigen Stufe a) mit einer Verbindung der Formel P



worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen, in THF in Gegenwart eines Palladiumkatalysators unter Bildung einer Verbindung der Formel 1.

4. Verfahren nach Anspruch 1 und 4, wobei der Methylester der Formel 1 mit einer alkalischen Lösung unter Bildung der entsprechenden Säure verseift wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die gebildete Verbindung der Formel 1 die folgende ist:

4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2-Brom-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2-Chlor-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

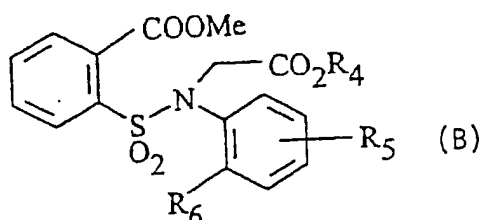
2-(2-Benzyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremononatriumsalz;

4-(7-Methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

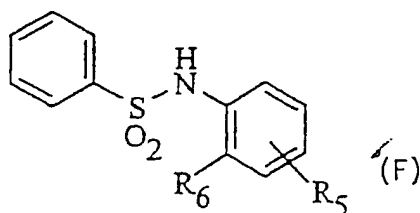
- 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethylphenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-ethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-propyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-isopropyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-butyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-fluor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,3-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,4-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-chlor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-pyrrol-1-yl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel B



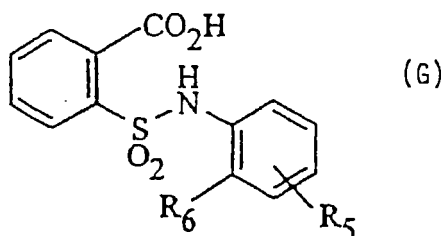
worin R_4 , R_5 und R_6 die Bedeutung von Anspruch 1 aufweisen, wobei das Verfahren umfasst:

- a) Umsetzen eines Phenylsulfonylchlorids mit 1 Äquivalent Anilin unter Bildung eines Sulfonamids der Formel F



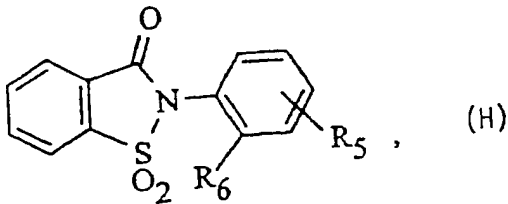
worin R_4 und R_5 die obige Bedeutung aufweisen,

- b) Lithieren des Produkts der obigen Stufe a) bei niedrigen Temperaturen und Quenchen mit CO_2 unter Bildung einer Verbindung der Formel G



worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen,

- c) Behandeln des Produkts der obigen Stufe b) mit Essigsäureanhydrid und einer katalytischen Menge Methansulfonsäure unter Bildung einer Verbindung der Formel H



worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen,

d) Behandeln des Produkts der obigen Stufe c) mit NaOMe und anschließend Methylbromacetat.

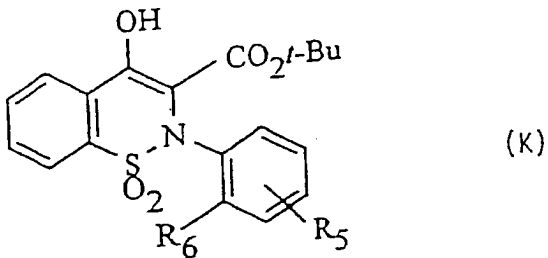
7. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die gebildete Verbindung ausgewählt ist aus:

2-(2-Brom-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäurenatriumsalz;

4-(7-Ethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäurekaliumsalz; und

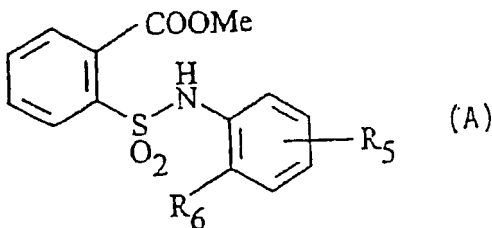
4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-benzyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel K

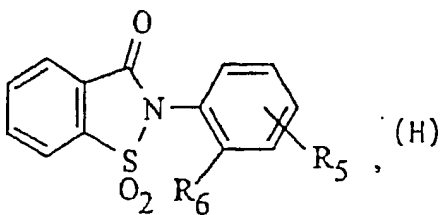


worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen, das umfasst:

a) Erhitzen unter Rückflusskühlung von einer Verbindung der Formel A

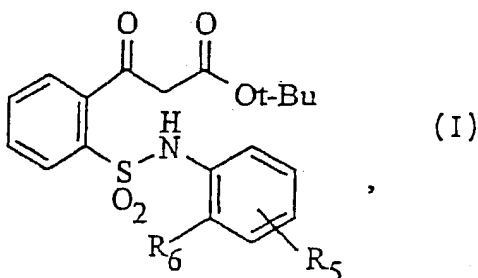


worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen, mit einem Äquivalent von Pyridin und DMAP unter Bildung eines cyclischen Zwischenprodukts der Formel H



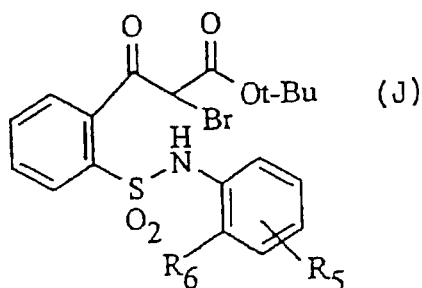
worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen,

b) Behandeln des Produkts der obigen Stufe a) mit Kaliumhexamethyldisilylazid und anschließend tert-Butylacetat in THF unter Bildung des Ketoesters der Formel I



worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen,

c) Bromieren des Produkts der obigen Stufe b) unter Bildung eines Zwischenprodukts der Formel J



worin R_5 und R_6 die obige Bedeutung aufweisen, und

d) Cyclisieren des Produkts der obigen Stufe c) unter Verwendung von Kaliumcarbonat in DMF unter Bildung der Enolform der Formel K.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das gebildete Produkt das folgende ist:

2-(6-Methyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester;

2-(2-Brom-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester;

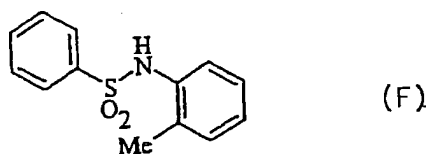
2-(2-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester;

und

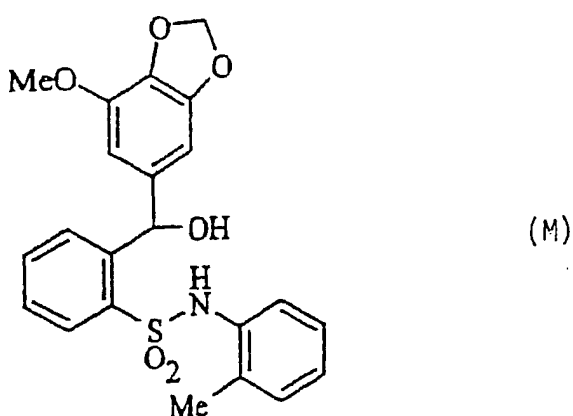
2-(6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-tert-butylester.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1, das umfasst:

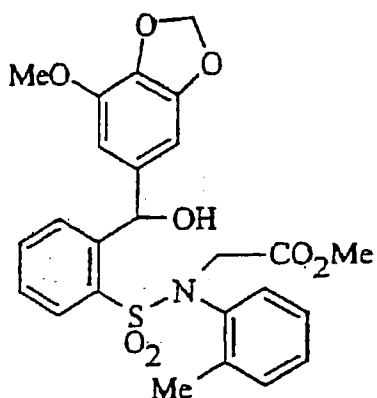
a) Umsetzen von 2-Methylanilin mit Benzolsulfonylchlorid unter Bildung einer Verbindung der Formel F



b) Behandeln des Produkts der obigen Stufe a) mit n-Butyllithium und anschließend einer Lösung von 3-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd unter Bildung einer Verbindung der Formel M

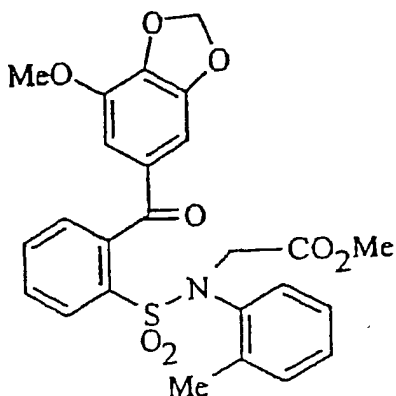


c) Behandeln des Produkts der obigen Stufe b) mit Natriumhydrid und anschließend Methylbromacetat unter Bildung einer Verbindung der Formel N



(N)

d) Oxidieren des Produkts der obigen Stufe c) unter Bildung des entsprechenden Ketoesters der Formel O



(O)

e) Cyclisieren des Produkts der obigen Stufe d) durch Behandeln mit einer Base oder einer Lewis-Säure in einem geeigneten Lösemittel unter Bildung des entsprechenden Esters der Formel 1, und, falls gewünscht, f) Verseifen der Ester in alkalischen Lösungen unter Bildung der entsprechenden freien Säure.

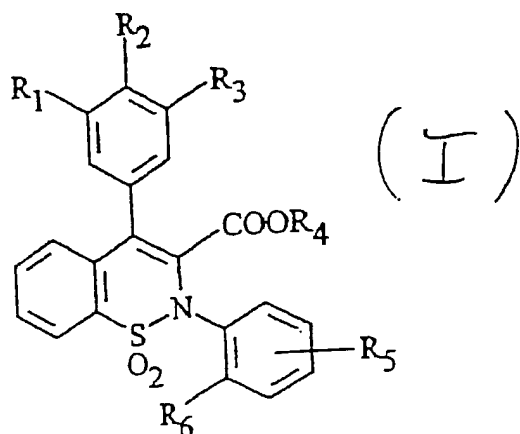
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die gebildete Verbindung 4-(7-Methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-o-tolyl-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester ist.

12. Verbindung der Formel (1) gemäß der Definition in Anspruch 1 mit dem Namen 4-(7-Ethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester.

13. Verbindung der Formel (1) gemäß der Definition in Anspruch 1 mit dem Namen 4-(7-Ethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-kaliumsalz.

14. Verbindung der Formel (1) gemäß der Definition in Anspruch 1 mit dem Namen 4-(7-Ethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure-natriumsalz.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel 1



oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben, worin

R₁ Wasserstoff, Alkyl oder Alkoxy bedeutet;

R₂ Wasserstoff oder Alkoxy bedeutet;

R₃ Alkyl oder Alkoxy bedeutet;

R₂ und R₃ unter Bildung eines Rings



verbunden sein können;

R₄ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;

R₅ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen an Position 2 oder 3 oder 4 oder 5 bedeutet oder R₅ 3,4-Methylenedioxy bedeutet; und

R₆ CF₃, Halogen, Alkyl, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder Pyrrol bedeutet,

im Gemisch mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

16. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung erhöhter Endothelinspiegel.

17. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Subarachnoidalblutung.

18. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von essentieller, renovaskulärer, maligner und pulmonaler Hypertonie.

19. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von kongestiver Herzinsuffizienz.

20. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Hirnischämie oder Hirninfarkt.

21. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von akutem und chronischem Nierenversagen.

22. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Hirngefäßspasmen.

23. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Zirrhose.

24. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von septischem Schock.

25. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von endotoxischem Schock.

26. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Arrhythmien.
27. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Asthma.
28. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Präeklampsie.
29. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen.
30. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Angina.
31. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs.
32. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie.
33. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Ischämieerkrankung.
34. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Magenschleimhautschädigung.
35. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von hämorrhagischem Schock.
36. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer ischämischen Darmschädigung.
37. Verbindung der Formel 1 gemäß der Definition in Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Diabetes.
38. Verbindung der Formel (1) gemäß der Definition in Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:
 4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2-Chlor-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2-Brom-phenyl)-4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2-Chlor-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2-Benzyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremononatriumsalz;
 4-(7-Methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2-Brom-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäuremononatriumsalz;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethylphenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-ethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-propyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-isopropyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-butyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-fluor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-hydroxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,3-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,4-dichlor-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-chlor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,1-dioxo-2-(2-pyrrol-1-yl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(3,4-dimethyl-isoxazol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(2-benzyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 4-(6-Methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure; und
 4-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure.

39. Verbindung der Formel (1) gemäß der Definition in Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:
 2-(2-Brom-phenyl)-4-(7-methoxy-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure; und
 4-(7-Ethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,1-dioxo-2-(2-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure.

40. Verbindung, die ausgewählt ist aus:
 2-(6-Methyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2-Brom-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure;
 2-(2-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure; und
 2-(6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]thiazin-3-carbonsäure.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen