(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **146535 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(51) Int.Cl.[3]: C 07 D 279/02
C 07 D 417/12

(21) Patentansøgning nr.: 4402/75

(22) Indleveringsdag: 30 sep 1975

(41) Alm. tilgængelig: 16 apr 1976

(44) Fremlagt: 31 okt 1983

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: 15 okt 1974 US 514570

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

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

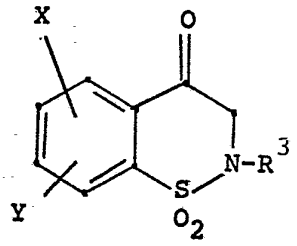
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxamider**

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxamider med den i krav 1's indledning angivne almene formel V, hvilke forbindelser har vist sig at være værdifulde antiinflammatoriske midler, som ikke frembringer de uønskede bivirkninger, som hyppigt mødes ved corticosteroider.

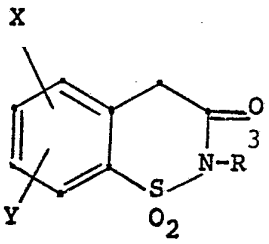
Som angivet i beskrivelsen til USA-patent nr. 3 591 584 er der to veje til rådighed for syntesen af N-substituerede benzothiazin-carboxamider. Den første, som anvendes, hvor N-substituenten ikke er en heterocyclisk gruppe, består i at omsætte en forbindelse med den almene formel

DK 146535 B



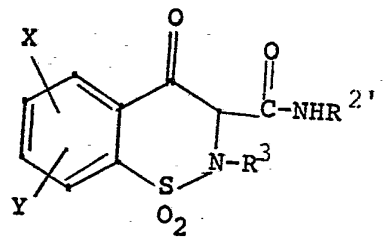
I

eller



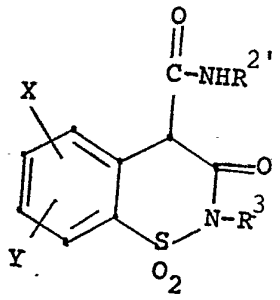
II

hvori X og Y har den i krav 1's indledning angivne betydning, og R^3 betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkenyl med 2-4 carbonatomer eller phenylalkyl med op til 3 carbonatomer i alkyldelen, med et organisk isocyanat med formlen $R^{2'}NCO$, hvori $R^{2'}$ betyder hydrogen, alkyl med 1-8 carbonatomer, phenylalkyl med op til 3 carbonatomer i alkyldelen, phenyl, substitueret phenyl eller naphthyl, til dannelse af en forbindelse med den almene strukturformel



III

eller



IV

Den anden metode anvendes til fremstilling af de forbindelser, hvori N-substituenten er en heterocyclisk del, såsom substitueret eller usubstitueret pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolonyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, benzooxalyl eller thiadiazolyl. Isocyanatvejen anvendtes ikke til fremstilling af disse forbindelser, fordi de krævede heterocycliske isocyanater enten er ustabile eller yderst vanskelige at syntetisere. 4-carboxamiderne blev fremstillet ud fra forbindelser med formlen IV, hvori $R^{2'}$ er phenyl eller mono- eller di-substitueret phenyl, hvor hver substituent er fluor, chlor, brom, nitro, trifluormethyl eller alkyl eller alkoxy med 1-3 carbonatomer. Disse forbindelser blev bragt i kontakt med en alkohol til dannelse af den tilsvarende 4-

carboxylsyreester ved alkoholyse, som er en velkendt metode for-fagfolk. 3-carboxamiderne blev fremstillet ud fra kendte forbindelser, såsom en 3-oxo-1,2-benzothiazolin-2-eddikesyreester, [Chemische Berichte, Vol. 30, p. 1267 (1897)]. Disse benzothiazoliner blev behandlet med et alkalimetalalkoxid, såsom natriummethoxid, i et polært opløsningsmiddel, såsom dimethylsulfoxid eller dimethylformamid, hvorved de omlejrer til den tilsvarende 3,4-dihydro-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid-ester. [Journal of Organic Chemistry, Vol. 30, side 2241 (1965)]. Denne forbindelse behandles derpå med et alkylhalogenid, fortrinsvis et iodid, hvori alkylgruppen er identisk med R^3 til dannelse af den ønskede ester. Disse 3- og 4-estere blev derpå bragt i kontakt med mindst én ækvimolær mængde af en amin med den almene formel $R^{2"}NH_2$, hvori $R^{2"}$ er en af de heterocycliske grupper, som er af interesse, til dannelse af det ønskede benzothiazin-carboxamid, som er N-substitueret med en heterocyclisk gruppe. Der anvendtes standard-ammonolyseprocedurer, som er kendt af fagfolk inden for den organiske kemi.

I DE offentliggørelsesskrift nr 2 308 305 er beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbamoyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxider via et enamin-syrechlorid-mellemprodukt. Sådanne forbindelser er ustabile, idet de er meget følsomme over for fugtighed, og desuden er de tåre-fremkaldende og stærkt giftige.

Opfindelsens formål er at angive en fremstillingsvej, som fører over et stabilt mellemprodukt, der ikke lider af disse ulemper.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsættes først carboxylsyre-udgangsforbindelsen VI med mindst én ækvimolær mængde af en amin i et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom i det væsentlige vandfrit tetrahydrofuran eller dioxan, i nærvær af et molært overskud af en egnet koblingsfremmer udvalgt blandt N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin, dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-carbonyldiimidazol eller $POCl_3$. Reaktionsblandingen omrøres derpå, indtil reaktionen er i det væsentlige fuldført, og produktet med formlen VII udvindes derpå ved standardprocedurer. Derpå omsættes

mellemproduktet med formlen VII med mineralsyre i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved en temperatur mellem 0 og 100 °C.

Når mellemproduktet med formlen VII er en enolether, foretrækkes en stærk mineralsyre, såsom hydrogenbromidsyre, i et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom eddikesyre. Temperaturer mellem 25 og 100 °C foretrækkes. De mildeste af disse betingelser foretrækkes, når enten X eller Y er alkoxy, for at undgå fraspaltning af denne gruppe.

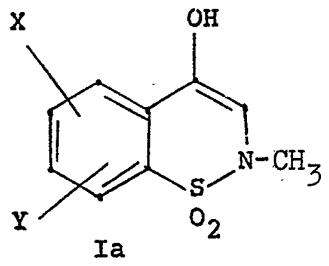
Når mellemproduktet med formlen VII er en enamin, er fortyndet vandig mineralsyre det foretrukne reagens, og der anvendes sædvanligvis temperaturer på 0 - 50 °C.

Foretrukne produkter af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er de hvori X og Y begge er hydrogen, og de hvori R er 2-thiazolyl eller 2-pyridyl. Særligt foretrukne produkter er N-(2-thiazolyl)- og N-(2-pyridyl)-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Alkoxybenzothiazincarboxylsyre-forbindelserne VI er i sig selv hidtil ukendte og værdifulde syntesemellemprodukter. De kan fremstilles på et stort antal måder, f.eks. ud fra de kendte tilsvarende oxobenzothiazincarboxylsyreestere eller -methylketoner. Esterne hydrolyseres til syrerne ved en række forskellige metoder, som er kendt af fagfolk. Methylketonerne oxideres til syrerne under anvendelse af for eksempel iod i pyridin.

De foretrukne udgangsmaterialer er syrerne VI, hvori Z er OR', især dem hvori R' er sekundært eller tertiært alkyl, og især 2-propyl.

Det er kendt af fagfolk, at forbindelser med den struktur, som er vist i formel I-V, eksisterer som blandinger af keto- og enol-tautomere. Disse formler viser keto-tautomerene; enol-tautomerene har strukturer af typen:

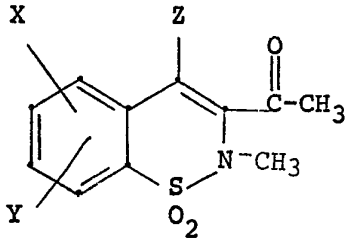


Ia

som kun adskiller sig fra keto-tautomerene ved flytningen af et hydrogenatom og en dobbeltbinding. Forbindelser med formlen VII tautomeriserer ikke, fordi gruppen Z ikke kan flyttes, som hydrogenatomet kan.

Produkterne af fremgangsmåden ifølge opfindelsen ville være relativt lette at fremstille, hvis man rådede over forskellige 3,4-dihydro-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxider. Disse forbindelser er blevet fremstillet ved hydrolyse af den tilsvarende ester, men de decarboxylerer hurtigt, når først de er dannet. Decarboxyleringer af denne type afhænger af eksistensen af en β-ketofunktion. De sker ikke i fravær af denne funktion, og derfor er carboxylsyrerne VI stabile carboxylsyrer. Disse syrer kan derfor anvendes som udgangsmaterialer ved syntesen af carboxamiderne med formlen VII, og etherdelen kan derpå fraspaltes med hydrogenbromidsyre til dannelse af de ønskede antiinflammatoriske midler.

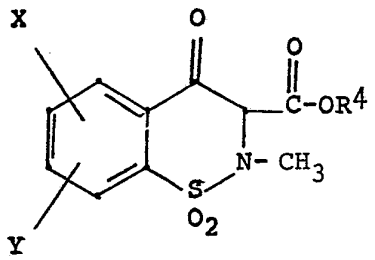
De hidtil ukendte mellemprodukter VI fremstilles ud fra kendte forbindelser [H. Zinnes et al., Journal of Organic Chemistry, Vol. 30, side 2241 (1965)] og let fremstillede beslægtede forbindelser med strukturen:



VIII

hvori X, Y og Z har den i krav 1 angivne betydning, ved at omsætte dem med en i det væsentlige ækvimolær mængde iod, begge dele opløst i tørt pyridin i en koncentration på fra omkring 1 til omkring 20 vægtprocent ved dampbadtemperatur, indtil oxidationsreaktionen er i det væsentlige fuldført. Oxidation af methylketonen til syren kan også gennemføres ved behandling af ketonen med en i det væsentlige ækvivalent mængde natriumhypochlorit i et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom vand. Blandingen koncentreres derpå i vakuum til en viskøs olie, antageligvis pyridiniumsaltet. Dette salt opløses derpå i koncentration på fra omkring 0,5 til omkring 10 pct. i en tilnærmelsesvis tidobbelt molær mængde af en stærk vandig base, såsom koncentreret kaliumhydroxidopløsning, og den resulterende opløsning opvarmes til dampbadtemperatur i fra omkring 0,5 til omkring 2 timer. Derpå afkøles reaktionsblandingen, gøres sur med en stærk mineralsyre, såsom saltsyre, og ekstraheres med et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel, såsom diethylether eller en petroleumsether. Den organiske ekstrakt selv ekstraheres med en natriumhydrogencarbonatopløsning, som derpå behandles med aktivkul, filtreres og gøres sur med en stærk mineralsyre. Denne vandige sure ekstrakt ekstraheres derpå selv med et af de nævnte, med vand ublandbare, organiske opløsningsmidler, og den organiske ekstrakt behandles med et egnet tørringsmiddel og koncentreres i vakuum til en olie, som langsom krystalliserer til opnåelse af den ønskede carboxylsyre.

Fremstillingen af forbindelser med strukturen



IX

hvori R^4 betyder alkyl med op til 12 carbonatomer, benzyl, phenylethyl eller phenylpropyl, og X og Y har den i krav 1's indledning angivne betydning, er beskrevet i beskrivelsen til USA-patent nr. 3 591 584. Disse kan omdannes til de tilsvarende enolethere

og estere ved at omsættes med et halogenid, fortrinsvis iodidet, med formlen R'Q i et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom acetone, i nærvær af et halogenidbindende middel, såsom kaliumcarbonat, ved tilbagesvalingstemperatur, indtil reaktionen er i det væsentlige fuldført. Forbindelser, hvori ketofunktionen er omdannet til en enamin, fremstilles som beskrevet i Zinnes et al., J. Med. Chem., 16, 44 (1973). R^4 kan derpå hydrolyseres ved metoder, som er velkendte for fagfolk, til dannelse af en alternativ kilde til de hidtil ukendte carboxylsyremellemprodukter VI.

For at omdannes til det antiinflammatoriske carboxamid-produkt dispergeres den nævnte syre derpå i et egnet reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dioxan, chloroform, methylenchlorid eller acetonitril, i en koncentration på mindst 0,2 vægtprocent. Reaktionsinerte opløsningsmidler er de, som er i det væsentlige frie for skadelige virkninger på reaktanter og produkter under de anvendte betingelser. Opløsningsmidlet skal tørres før brugen. Til reaktionsmediet sættes derpå mindst én ækvimolær af en amin med formlen RNH_2. Foretrukne aminer er 2-thiazolylamin og 2-pyridylamin. Da aminen ofte er billigere end syren, foretrækkes tilsætning af overskud af amin for at tvinge reaktionen til fuldførelse. Aminer reagerer ikke sædvanligvis med syre til opnåelse af gode udbytter under normale reaktionsbetingelser. Et antal midler er kendt, især af fagfolk inden for peptidkemien, som fremmer denne reaktion. Disse midler antages at fungere som dehydratiseringsmidler, som enten får syren til at danne et anhydrid eller danner et aktiveret blandet anhydrid med syren. Blandt disse koblingsfremmere vælges N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin, dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-carbonyldiimidazol eller $POCl_3$. Den foretrukne koblingsfremmer er dihydroquinolinen. Der tilsættes en mængde af koblingsfremmeren, som er i det væsentlige ækvimolær med den tilstedeværende mængde syre, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur, indtil reaktionen er i det væsentlige fuldført. Under reaktionsforløb tilsættes yderligere mængder af koblingsfremmeren for at forøge udbyttet, således at der i alt tilsættes et dobbelt til tredobbelt molært overskud. Carboxamidproduktet udvindes ved koncentrering af reaktionsblandingen til tørhed i vakuum, opløsning af remanensen i et organisk opløsningsmiddel, såsom en petroleumsether, isolering af den uopløselige remanens ved filtrering og koncentrering til tørhed igen. Den tilbageblivende remanens opløses i en minimal mængde af et polært, med

vand ublandbart opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid eller chloroform, opløsningen vaskes med vand og fortyndet mineralsyre og koncentreres igen til tørhed i vakuum. Det rå carboxamid kan anvendes direkte i det næste syntesetrin.

Det rå carboxamid opløses derpå i en mængde af mindst én vægtprocent i et reaktionsinert medium indeholdende en mineralsyre. Det foretrukne reaktionsinerte medium er eddikesyre indeholdende fra omkring 20 til omkring 40 vægtprocent hydrogenbromidsyre. Opløsningen opvarmes derpå til en temperatur på fra omkring 50 til omkring 90° C, indtil dannelsen af et bundfald ophører. Det faste materiale opsamles ved filtrering, vaskes med vand og lufttørres til opnåelse af et 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxamid med formlen V.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved det følgende eksempel.

EKSEMPEL

A. 4-Isopropoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxid

En mørkerød opløsning af 300 mg (1,0 mmol) 3-acetyl-4-isopropoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid [Zinnes et al., Journal of Organic Chemistry, Vol. 30, side 2241 (1965)], 254 mg (1,0 mmol) iod og 3 ml tørt pyridin blev opvarmet på et dampbad i 7,5 timer. Reaktionsblandingen fik derpå lov at stå ved stuetemperatur i 7 dage. Koncentrering af reaktionsblandingen gav en brun viskøs olie, antagelig pyridiniumsaltet, som blev anvendt i det næste trin uden yderligere rensning. En opløsning af det rå pyridiniumsalt (1,0 mmol) fra den ovenstående reaktion, 10 ml 10N kaliumhydroxidopløsning og 1 ml vand blev opvarmet til 150° C i 1,5 timer. Derpå blev reaktionsblandingen afkølet, fortyndet med vand og gjort sur med 3N saltsyre. Den sure blanding blev ekstraheret tre gange med ether, og de kombinerede etherekstrakter blev vasket med 250 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Det basiske vandige lag blev behandlet med aktivkul, filtreret og gjort surt med 3N saltsyre. Det sure vandige lag blev ekstraheret tre gange med ether, tørret over

natriumsulfat og koncentreret til en olie, som langsomt krystalliserede: 110 mg (37% samlet udbytte for de to trin); smp. 152-154° C: IR 2,8 (OH), 5,95 (C=O).

Analyse beregnet for $C_{13}H_{15}O_5NS$: C 52,52 - H 5,09 - N 4,71
fundet: C 52,47 - H 5,00 - N 4,62.

B. 4-Isopropoxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid

Til en opløsning af 40 mg (0,135 mmol) 4-isopropoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxid i 1,5 ml tørt tetrahydrofuran sattes 14,2 mg (0,142 mmol) 2-aminothiazol i 0,5 ml tørt tetrahydrofuran. Efter tilsætning af 37 mg (0,15 mmol) N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin (EEDQ) i 2 ml tørt tetrahydrofuran, blev reaktionsblandingen omrørt i 112 timer ved stuetemperatur, idet der tilsattes yderligere portioner på 37 mg EEDQ ved den 16. og 40. time. Koncentrering af reaktionsblandingen til tørhed på en rotationsfordamper gav et halvfast stof, som blev opslæmmet i ether og filtreret. Etherfiltratet blev koncentreret til tørhed, optaget i 20 ml methylenchlorid og vasket to gange med 25 ml 0,5 N saltsyre og en gang med vand. Det tørrede methylenchloridlag blev koncentreret til en brunlig gummi; massespektrum M^+ = 379 (beregnet 379). Dette råmateriale blev anvendt i det næste trin uden yderligere rensning.

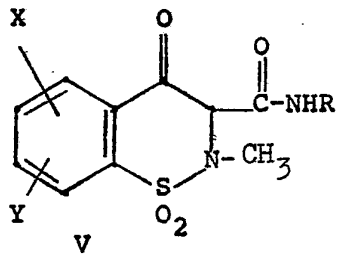
C. 3,4-Dihydro-4-oxo-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

En opløsning af 20 mg (0,053 mmol) 4-isopropoxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og 1,0 ml 32 % hydrogenbromidsyre i eddikesyre blev omrørt ved stuetemperatur i en halv time. Efter opvarmning af opløsningen til 50° C dannedes et bundfald inden for 15 minutter. Efter opvarmning til 90° C i 10 minutter blev suspensionen afkølet, og det faste stof frafiltreredes, vaskedes godt med vand og tørredes: 4,0 mg (22 %), smp. 243° C (dekomp.), massespektrum M^+ = 337 (stemmer overens med et massespek-

trum af autentisk materiale). Blandingssmeltepunkt med autentisk materiale 242° C (dekomp.) Tyndtlagschromatografisk (9:1 acetone/hexan-elueringsmiddel under anvendelse af Brinkman 0,25 mm forovertrukne TLC-plader, silicagel, F-254) sammenligning af produktet med autentisk materiale bekræftede dets identitet.

Patentkrav:

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxamider med den almene formel:

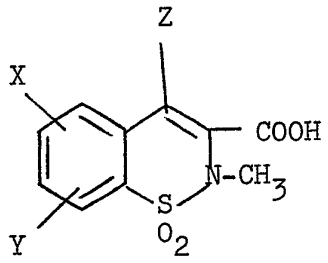


V

hvori X og Y hver for sig betyder hydrogen, fluor, chlor, brom, nitro, trifluormethyl eller alkyl eller alkoxy, hver med op til 5 carbonatomer, og

R betyder hydrogen, alkyl med op til 8 carbonatomer, alkenyl med op til 6 carbonatomer, cycloalkyl med op til 8 carbonatomer, phenylalkyl med op til 3 carbonatomer i alkyldelen, phenyl, nitrophenyl, naphthyl, 2-pyridyl, 3-isoxazolyl, 5-methyl-3-isoxazolyl, 3-methyl-2-pyridyl, 4-methyl-2-pyridyl, 5-methyl-2-pyridyl, 6-methyl-2-pyridyl, 4,6-dimethyl-2-pyridyl, 5-chlor-2-pyridyl, 5-brom-2-pyridyl, 5-nitro-2-pyridyl, 5-carboxamido-2-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-pyrimidyl, 4,5-dimethyl-2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-methyl-3-pyrazinyl, 6-methoxy-3-pyridazinyl, 1-phenyl-2-pyrazolin-5-on-3-yl, 2-thiazolyl, 4-methyl-2-thiazolyl, 4-phenyl-2-thiazolyl, 5-brom-2-thiazolyl, 4,5-dimethyl-2-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 2-benzothiazolyl, 6-methyl-2-benzothiazolyl, 4-chlor-2-benzothiazolyl, 6-brom-2-benzothiazolyl, 5-chlor-2-benzoxazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 5-methyl-1,2,4-thiadiazolyl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazol-3-yl, 5-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl, 7-indazolyl eller mono- eller di-substitueret

phenyl, hvor hver substituent er halogen, hydroxy, alkoxy eller thioalkoxy med op til 3 carbonatomer, alkyl med op til 4 carbonatomer, trifluormethyl, acetyl, methylsulfinyl eller methylsulfonyl; k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen:

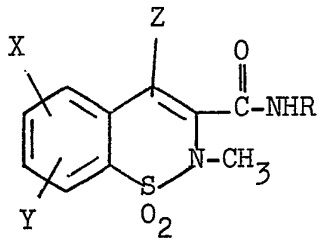


VI

hvori X og Y har den ovennævnte betydning, og Z betyder N-pyrrolidyl eller -OR', hvor R' betyder lavere alkyl eller phenylalkyl med op til 3 carbonatomer i alkyldelen, omsættes med en i det væsentlige ækvimolær mængde af en amin med formlen:

$$RNH_2$$

hvori R har den ovennævnte betydning, i et reaktionsinert opløsningsmiddel i nærvær af et to eller tre gange molært overskud af en promotor udvalgt blandt N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin, dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-carbonyldiimidazol og $POCl_3$, hvorefter det resulterende carboxamid med formlen:



VII

hvori X, Y, R og Z har den ovennævnte betydning, behandles med mineralsyre i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved en temperatur mellem 0 og 100°C.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R er 2-thiazolyl eller 2-pyridyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at Z er -OR', hvor R' har den i krav 1 anførte betydning, mineralsyren er hydrogenbromidsyre i en koncentration på fra omkring 20 til omkring 40 vægtprocent, og det reaktionsinerte opløsningsmiddel er eddikesyre.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres ved mellem 50 og 90 °C.

Fremdragne publikationer:
DE offentliggørelsesskrift nr. 2308305.

Langkjær København