

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 309

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 279/02

(21) PV 178-85

(22) Přihlášeno

09 01 85

(40) Zveřejněno

13 10 89

(45) Vydáno

05 08 91

(72) Autor vynálezu
a současně

GAY SANDRO, CINISELLO BALSAMO MILANO (IT)

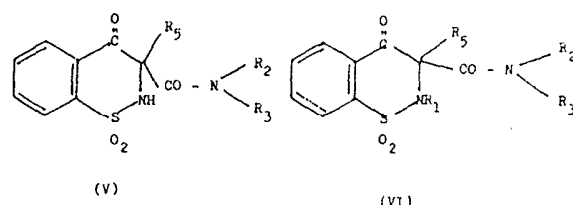
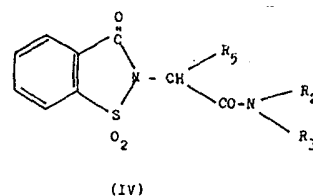
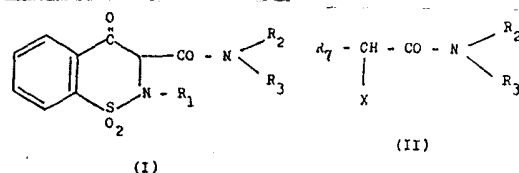
(73) Majitel patentu

(54)

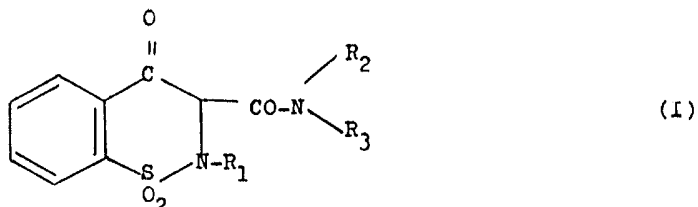
Způsob výroby 4-oxo-3,4-dihydro-2H-
-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-kar-
boxamidových derivátů

(57) Řešení se týká způsobu výroby 4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-karboxamidových derivátů obecného vzorce I, kde R_1 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, R_2 a R_3 , stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo 2-pyridyl, tak, že se sacharin N-Cl-sacharin nebo N-Br-sacharin uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce II, kde R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, R_7 znamená skupinu COOR_6 , v níž R znamená methyl nebo ethyl, dále atom chloru, bromu nebo jodu a X znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu, za přítomnosti zásady v inertním organickém rozpouštědle při teplotě 0 až 50 °C a na takto získaný sacharinový derivát obecného vzorce IV, kde R_2 a R_3 mají shora uvedený význam a R_5 znamená atom vodíku nebo skupinu COOR_6 , kde R_6 znamená methyl nebo ethyl, se působí silnou bází, a to hydroxidy alkalických kovů, amidem sodíku nebo jeho deriváty v inertním organickém rozpouštědle, a to dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu při teplotě 0 až 50 °C a získaný produkt obecného vzorce V, kde R_2 , R_3 a R_5 mají shora uvedený význam, se alkyluje alkylačním činidlem ze skupiny alkylhalogenidů a dialkylsulfátů v inertním rozpouštědle, a to dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu a popřípadě se takto získaný produkt obecného vzorce VI, kde R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam a R_5 znamená skupinu obecného vzorce COOR_6 ve svrchu uvedeném významu, podrobí alkalické hydrolýze působením hy-

droxidů alkalických kovů ve vodném roztoku při teplotě místnosti.



Vynález se týká nového ekonomického způsobu výroby 4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-karboamidových derivátů obecného vzorce I



kde

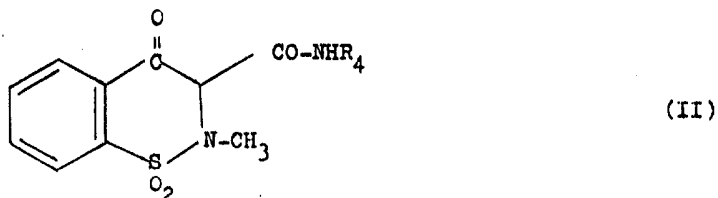
R_1 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_2 a R_3 stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo 2-pyridyl

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_2 i R_3 jsou odlišné od atomu vodíku, jsou nové.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou známými protizánětlivými látkami, které byly popsány v publikaci J. Med. Chem. 1971, sv. 14, č. 12, 1171.

Je také známo z J. Med. Chem. 1973. sv. 16, č. 5, 493, že skupina těchto látek, t.j. sloučeniny obecného vzorce II

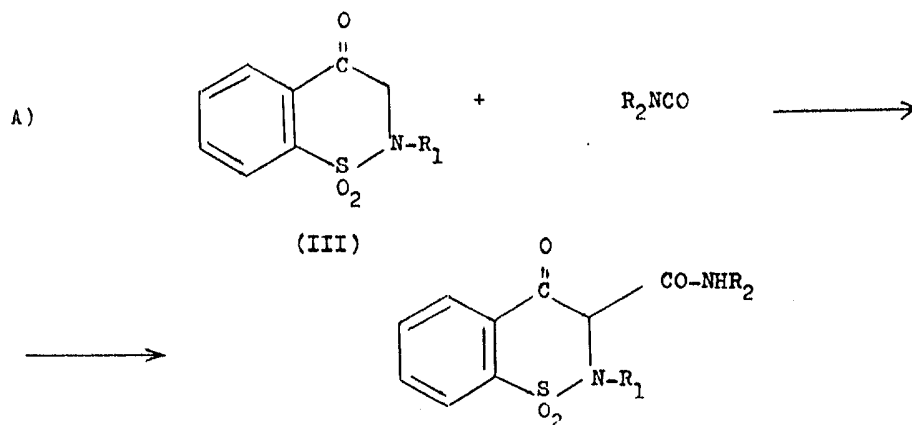


kde

R_4 znamená heterocyklický zbytek, zvláště pyridyl, thiazolyl nebo benzothiazolyl,

jsou zvláště účinnými protizánětlivými látkami.

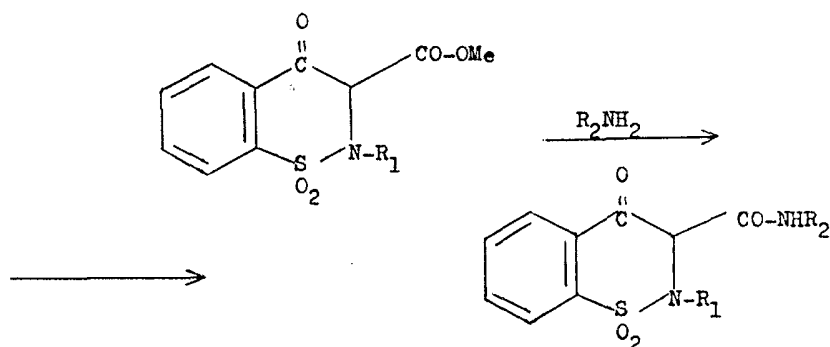
Sloučeniny obecného vzorce I s výjimkou těch látek, v nichž R_2 a R_3 jsou současně odlišné od atomu vodíku, byly až dosud připravovány dvěma způsoby, které je možno vyjádřit následujícími reakčními schématy:



V tomto případě se uvádí do reakce 4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid s isokyanátem.

Výchozí benzothiazin se získá z N-acetylsacharinu působením ethylátu sodíku s následnou deacylací, ketalizací, N-methylací a hydrolýzou.

Svrchu uvedený způsob má následující nevýhody: sloučeniny vzorce III snadno podléhají autokondenzaci, isokyanáty se často obtížně získávají, takže množství látek, které je možno tímto způsobem získat, je omezené. Reakci není možno provádět se sloučeninami, v nichž R_1 znamená atom vodíku. Mimoto není možno získat amidy, disubstituované na atomu dusíku. Ve všech případech jsou výtěžky poměrně nízké.



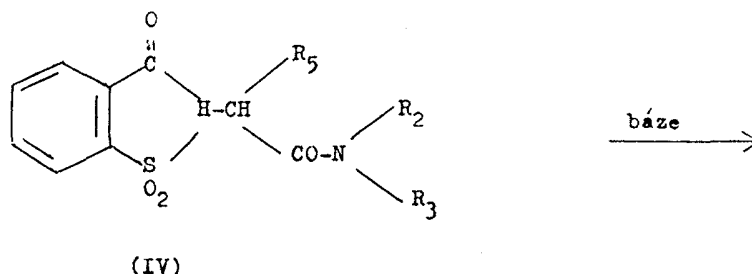
V tomto případě se uvádí v reakci 4-oxo-3,4-dihydro-2-alkyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-karbomethoxyderivát s primárním aminem.

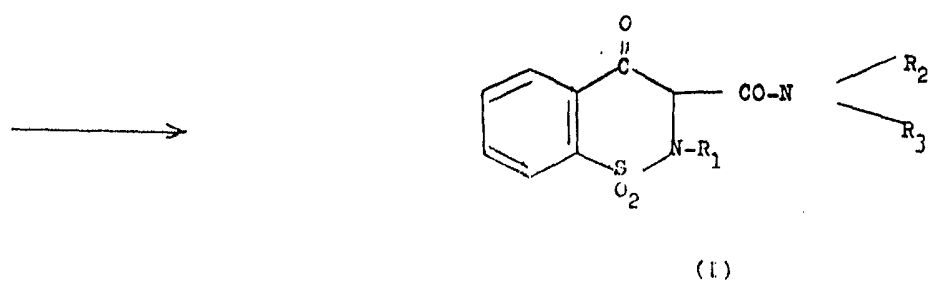
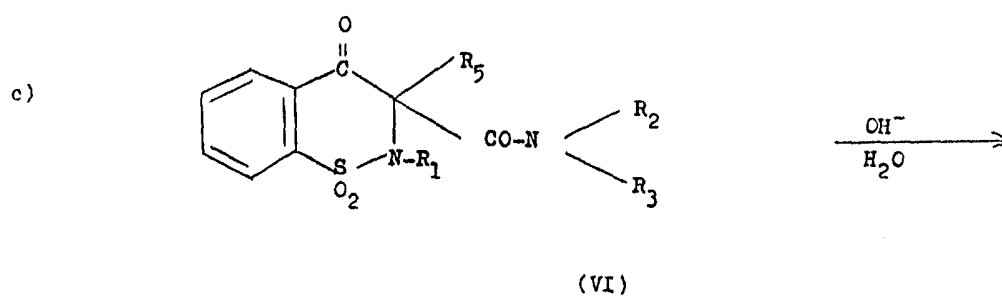
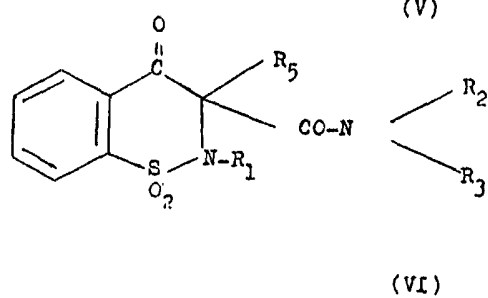
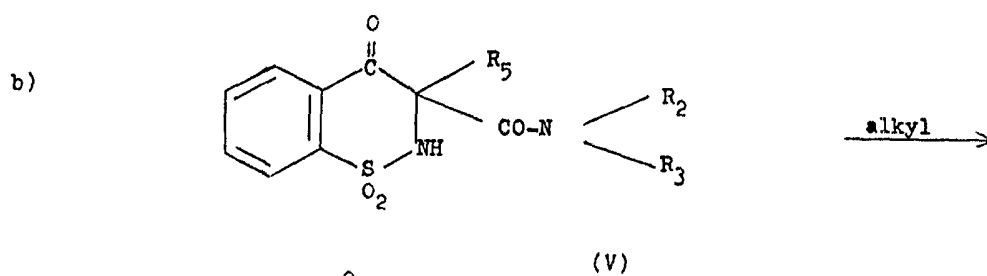
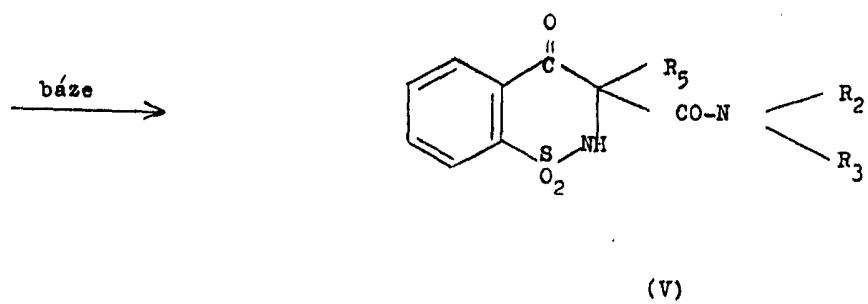
Benzothiazinový derivát se získá z methylesteru kyseliny 3-oxo-1,2-benzoisothiazolin-2-octové tak, že se tato látka uvede do reakce s alkoholátem a získaný 4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-karboethoxyderivát se podrobí alkylaci.

Tento způsob má širší použití než způsob A), avšak má ještě následující nevýhody: v případě, že atom dusíku v thiazinovém kruhu není alkylován, není možno provádět aminolýzu. Ve všech případech je však nutno aminolýzu provádět za poměrně drastických podmínek. Přitom výtěžky jsou nízké, což platí zejména pro přeměnu benzoisothiazolového derivátu na benzothiazinový derivát.

Nyní bylo zjištěno, že je možno získat sloučeniny obecného vzorce I způsobem, který je prostý svrchu uvedených nevýhod. V případě, že se sloučeniny vzorce I získávají tímto novým způsobem, je možno je získat jednoduše v průmyslovém měřítku a současně je možno dosáhnout mnohem vyšší výtěžky. Zvláště výhodný je tento způsob v případě výroby sloučenin obecného vzorce II.

Způsob podle vynálezu je možno provádět v následujících stupních:





kde

R_1, R_2, R_3 mají svrchu uvedený význam a

R_5 znamená atom vodík nebo skupinu COOR'_6 , kde R'_6 znamená methyl nebo ethyl.

Stupeň a), při němž dochází k rozšíření kruhu, je zcela nový a provádí se tak, že se na sloučeniny obecného vzorce IV působí silnou bází, s výhodou methylátem sodným, ethylátem sodným, amidem sodíku nebo jeho deriváty obecného vzorce NaNR_2R_3 , v němž R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam, v inertním organickém rozpouštědle, například dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu apod. při teplotě 0 až 50 °C.

Takto získaný produkt obecného vzorce V se ve stupni b) alkyluje na dusíkovém atomu působením vhodného alkylačního činidla, s výhodou alkylhalogenidu obecného vzorce R_1X , v němž X znamená atom halogenu a R_1 má svrchu uvedený význam, nebo působením dialkylsulfátu obecného vzorce $(\text{R}_1)_2\text{SO}_4$, v němž R_1 má svrchu uvedený význam, v organickém rozpouštědle, s výhodou ve stejném rozpouštědle, jaké bylo užito ve stupni a).

Stupeň c) zřejmě není nutno provádět v případě, že R_5 znamená atom vodíku, protože v tomto případě je sloučenina obecného vzorce VI již sloučeninou obecného vzorce I, tento stupeň však je nutno provádět v případě, že R_5 znamená skupinu COOR'_6 tak, aby bylo možno odstranit tento zbytek.

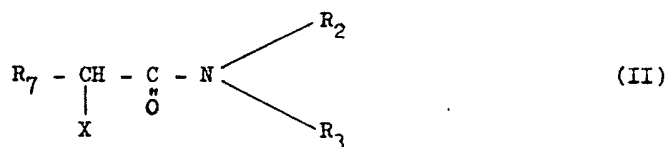
Stupeň c) je vlastně hydrolýzou s následnou dekarboxylací, která se provádí působením báze za mírných podmínek tak, aby současně nedošlo k hydrolýze amidové skupiny.

Vhodných podmínek je možno dosáhnout použitím vodného roztoku hydrátů bází alkalických kovů při teplotě místnosti.

Stupně a) a b) a popřípadě c) je možno provádět postupně bez izolace meziproduktů v toutéž zařízení a v toutéž reakčním prostředí.

Výtěžky, získané tímto způsobem, jsou obvykle vysoké nebo velmi vysoké.

Sloučeniny obecného vzorce IV, které jsou výchozími látkami pro nový způsob podle vynálezu, jsou tako novými sloučeninami a je možno je získat ze sacharinu nebo N-Cl- nebo N-Br-sacharinu a sloučenin obecného vzorce II



kde

R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam,

R_7 znamená skupinu COOR_6 , kde R_6 je methyl, ethyl, chlor, brom nebo jod a

X znamená atom vodíku, chloru nebo bromu,

za přítomnosti zásady známým způsobem, například podle publikace F.D. Chattaway, J. Chem. Soc. 87, 1884 (1905).

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž R_7 znamená skupinu COOR_6 a X znamená atom vodíku a které jsou tedy monoestery monoamidu kyseliny malonové, je možno uvést v reakci s N-Cl- nebo N-Br-sacharinem za přítomnosti zásady. Sloučeniny obecného vzorce II, v němž R_7 znamená skupinu COOR_6 a X znamená atom chloru nebo bromu, se uvádějí v reakci se sacharinem za přítomnosti báze. Sloučeniny obecného vzorce II, v němž R_7 znamená atom chloru, bromu nebo jodu a X znamená atom vodíku, se uvádějí v reakci se sacharinem za přítomnosti báze.

Ve všech případech je užitou bází s výhodou methylát nebo ethylát sodíku v prostředí inertního organického rozpouštědla, například dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu a pod. při teplotě 0 až 50 °C.

Výchozí látku obecného vzorce II je možno připravit v téže reakční nádobě a v tomtéž reakčním prostředí, v němž se pak provádí stupně a), b) a c).

Jednoduchost a hospodárnost nového způsobu je zřejmá, protože není zapotřebí provádět izolaci a čištění meziproduktů.

Je zřejmé, že z toho důvodu, že způsobem podle vynálezu je možno připravit širokou škálu produktů, budou se podmínky postupu měnit v širokém rozmezí, přičemž optimální podmínky bude zapotřebí stanovit zvlášť pro každý případ. Optimální podmínky k provádění reakcí při různých významech substituentů však může stanovit každý odborník na organickou syntézu a všechny tyto podmínky proto spadájí do oboru vynálezu.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení vynálezu.

P ř í k l a d 1

0,15 molů (29,1 g) monomethylesteru mono-N-(2-pyridyl)amidu kyseliny malonové a pak 0,15 molů (32,6 g) N-chlorsacharinu se přidá za stálého míchání a chlazení k suspenzi 0,15 molů (8,1 g) methylátu sodíku ve 100 ml bezvodého dimethylsulfoxidu.

Při ukončení reakce se ke směsi přidá 10,0 g methylátu sodíku za energického míchání a chlazení. Směs se ještě dále míchá, načež se přidá k suspenzi po kapkách 0,20 molů methyljodidu v roztoku ve 20 ml dimethylsulfoxidu za míchání a chlazení. Pak se směs míchá při teplotě místnosti ještě 2 hodiny, načež se přidá pomalu do reakční nádoby ještě 9 g hydroxidu sodného v 50 ml vody a pak se směs míchá ještě několik hodin.

Rozpouštědlo se odpaří, odparek se smísí s malým množstvím chladné okyselené vody, směs se zfiltruje a pevný produkt se nechá překrystalovat z methanolu, který se odbarví aktivním uhlím.

Tímto způsobem se získá 2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3- N-(2-pyridyl)karboxamid -1,1-dioxid o teplotě tání 198 až 200 °C.

Struktura produktu byla potvrzena srovnáním analytických údajů s údaji čistého obchodně dodávaného produktu.

P ř í k l a d 2

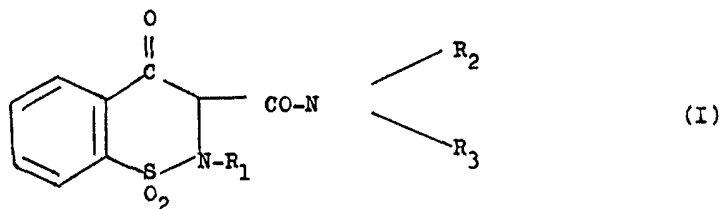
0,15 molů bezvodého sacharinu a pak 0,15 molů N(2-pyridyl)-2-bromacetamidu se přidá za stálého míchání a chlazení k suspenzi 0,15 molu methylátu sodíku ve 100 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. Při ukončení reakce se přidá ještě 0,30 molu 2-pyridylamidu sodíku v roztoku ve 20 ml bezvodého dimethylsulfoxidu za chlazení a energického míchání. Směs se ještě nějakou dobu míchá a pak se přidá 0,15 molů dimethylsulfátu po kapkách za stálého chlazení.

Směs se ještě několik hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří. Takto získaný odparek se smísí s malým množstvím okyselené chladné vody, vzniklá směs se zfiltruje a získaný produkt se nechá překrystalovat z methanolu.

Tímto způsobem se získá jako výsledný produkt 2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3- N-(2-pyridyl)karboxamid -1,1-dioxid o teplotě tání 198 až 200 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby 4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-karboxamidových derivátů obecného vzorce I

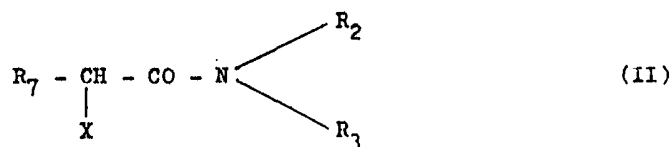


kde

R_1 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_2 a R_3 stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo 2-pyridyl, vyznačující se tím, že se

sacharin, N-Cl-sacharin nebo N-Br-sacharin uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce II



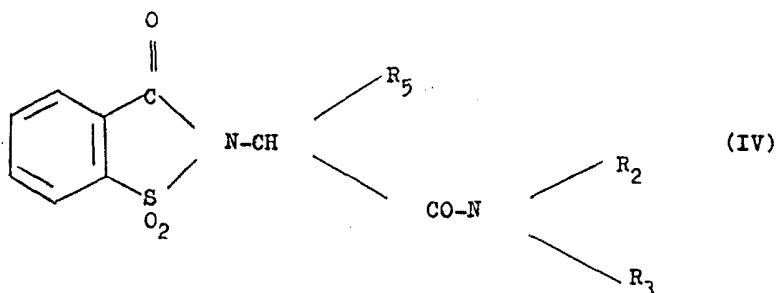
kde

R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam,

R_7 znamená skupinu COOR_6 , v níž R_6 znamená methyl nebo ethyl, dále atom chloru, bromu nebo jódu a

X znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu,

za přítomnosti zásady v inertním organickém rozpouštědle při teplotě 0 až 50 °C a na takto získaný sacharinový derivát obecného vzorce IV

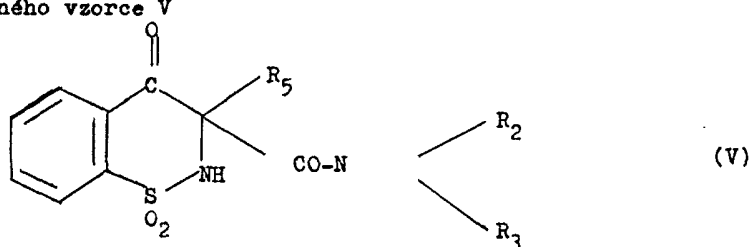


kde

R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam a

R_5 znamená atom vodíku nebo skupinu COOR'_6 , kde R'_6 znamená methyl nebo ethyl,

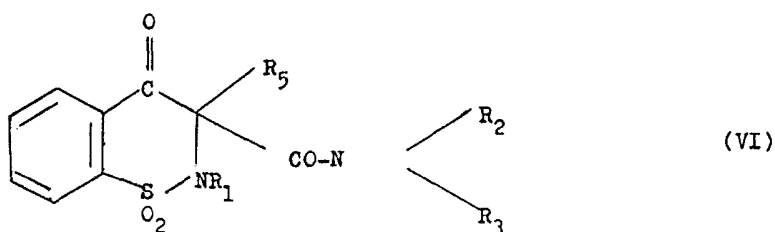
se působí silnou bází, a to hydroxidy alkalických kovů, amidem sodíku nebo jeho deriváty v inertním organickém rozpouštědle, a to dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu při teplotě 0 až 50 °C a získaný produkt obecného vzorce V



kde

R_2 , R_3 a R_5 mají svrchu uvedený význam,

se alkyluje alkylačním činidlem ze skupiny alkylhalogenidů a dialkylsulfátů v inertním rozpouštědle, a to dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu a popřípadě se takto získaný produkt obecného vzorce VI



kde

R_1 , R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam a

R_5 znamená skupinu obecného vzorce COOR'_6 ve svrchu uvedeném významu, podrobí alkalické hydrolýze působením hydroxidů alkalických kovů ve vodném roztoku při teplotě místnosti.