

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149344 B

**DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET**

(21) Patentansøgning nr.: 5620/78

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 417/12**

(22) Indleveringsdag: 14 dec 1978

(41) Alm. tilgængelig: 17 jun 1979

(44) Fremlagt: 12 maj 1986

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: 16 dec 1977 DE 2756113

(71) Ansøger: DR. KARL *THOMAE GMBH.; Biberach an der Riss, DE.

(72) Opfinder: Guenter *Trummlitz; DE, Wolfhard *Engel; DE, Ernst *Seeger; DE, Guenther *Engelhardt; DE.

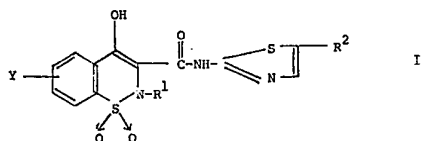
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af
4-hydroxy-2H-1,2-benzo-
thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid**

(57) **Sammendrag:**

5620-78

4-Hydroxy-2H-,2-benzothiazin-3-carboxamid-, '-dioxider med form-
len



hvor R^1 er hydrogen, methyl eller ethyl, R^2 methyl, ethyl eller n-propyl og Y hydrogen, methyl, methoxy, fluor eller chlor, fremstilles ved omestning af et 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxylsyrederivat, f.eks. en ester, et halogenid eller et amid, med en i 5-stilling substitueret 2-amino-thiazol eller, for så vidt angår forbindelser I, hvori R^1 er methyl eller ethyl, ved alkylering af et 2-stillingen usubstitueret 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Forbindelserne I og salte deraf med baser er betændelseshæmmende og har en mildnende virkning på betændelsessmerter og kan f.eks. anvendes til behandling af reumatiske lidelser.

THE NEW YORK PUBLIC LIBRARY

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider med den i krav 1 anførte almene formel I eller fysiologisk forenelige salte deraf med uorganiske eller organiske baser. Blandt saltene med organiske baser har N-methyl-D-glucaminsaltene en særlig betydning, da disse er velegnede til fremstilling af injicerbare opløsninger.

I den ovennævnte almene formel I er R^1 et hydrogenatom eller en methyl- eller ethylgruppe, R^2 en methyl-, ethyl- eller en n-propylgruppe, og Y et hydrogenatom, en methyl- eller methoxygruppe eller et fluor- eller cloratom.

Det tyske offentliggørelsesskrift 1.943.265 beskriver 3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxider, der er beslægtede med forbindelserne med den almene formel I. Det har imidlertid overraskende vist sig, at forbindelserne med formel I med hensyn til deres antiflogistiske virkning og forenelighed er disse, i den nævnte publikation endog konstitutionelt nærmest beslægtede forbindelser, betydeligt overlegne.

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

Ifølge fremgangsmåde a) kan samtlige forbindelser med den almene formel I fremstilles ved omsætning af 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxylsyrederivater med den almene formel II, hvori X er en nucleofil fraspaltelig gruppe især en alkoxygruppe med fra 1-8 carbonatomer, en phenylalkoxygruppe med ialt 7-10 carbonatomeer, en phenyloxygruppe, et halogenatom, en fri aminogruppe, en alkylaminogruppe med fra 1-8 carbonatomer, en cycloalkylaminogruppe med fra 3-10 carbonatomer, en phenylalkylaminogruppe med ialt 7-10 carbonatomer eller en anilinogruppe, og R^1 og Y er defineret som ovenfor, med en aromatisk amin med den almene formel III, hvori R^2 har den ovennævnte betydning.

Omsætningen mellem carboxylsyreesteren med den almene formel II og den aromatiske amin med den almene formel III udføres i et egnet inert organisk opløsnings-

middel, f.eks. i aromatiske carbonhydrider som benzen, toluen, xylen, chlorbenzen, brom, dichlorbenzen eller tetrahydronaphthalen, i dimethylformamid, dimethylacetamid eller dimethylsulfoxid eller i hexamethylphosphorsyretriamid, i ethere såsom dimethoxyethan, diethylen-glycoldimethylether eller diphenylether eller også direkte i overskud af aminen. Der arbejdes ved temperaturer fra 60 til 200°C eller, såfremt X i den almene formel II er en alkoxygruppe, mellem 20 og 180°C. Omsætningen udføres fortrinsvis i toluen eller xylen ved kogepunktstemperatur, og man fjerner, såfremt X i den almene formel II er en alkoxygruppe, phenylalkoxygruppe eller phenyloxygruppe, den ved omsætningen fremkomne alkohol eller phenol ved azeotrop destillation eller ved opvarmning under tilbagesvaling, f.eks. ved anvendelse af en med molekylsigte forsynet Soxhlet-ekstraktor. Produktet ukrySTALLISERER direkte af reaktionsblandingen eller ved anvendelse af et opløsningsmiddel, der er blandbart med vand, ved tilsætning af vand. Såfremt X i den almene formel II er en aminogruppe eller en som ovenfor angivet substitueret aminogruppe, er det en fordel, under omsætningen, at tilsætte yderligere en katalytisk mængde p-toluensulfonsyre og at anvende den aromatiske amin i overskud. Også her udkrySTALLISERER produktet ofte direkte af reaktionsblandingen, under alle omstændigheder opnås produktet ved afdampning af opløsningsmidlet, ved anvendelse af et med vand blandbart opløsningsmiddel, kan det imidlertid også udfældes ved tilsætning af vand.

Ifølge fremgangsmåde b) kan forbindelser med den almene formel I, hvori R^1 er en methyl- eller ethylgruppe, og R^2 og Y er defineret som tidligere, fremstilles ved omsætning af et 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med den i krav 1 anførte almene formel IV, hvori R^2 og Y er defineret som ovenfor, med et alkylhalogenid med den i krav 1 anførte almene formel V, hvori Hal er et halogenatom, og R^{11} en methyl- eller ethylgruppe, i nærværelse af baser.

Som baser kan anvendes alkali- eller jordalkali-hydroxider eksempelvis natrium-, kalium- eller barium-

hydroxid eller alkali- eller jordalkalicarbonater såsom natrium- eller kaliumcarbonat samt alkali- eller jordalkalimetalalkoholater eksempelvis natriummethylat, kaliummethylat, kalium-tert.butylat eller tertiære amine eksempelvis triethylamin, såfremt man arbejder i vandige medier, i alkanoliske medier f.eks. i methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol eller i blandinger af de nævnte opløsningsmidler.

Alkylhalogenidet, fortrinsvis et alkylbromid eller -iodid, helst i alkoholisk opløsning, sættes direkte til de øvrige komponenter i reaktionsblandingen, hvorved der i tilfælde af methylbromid må arbejdes i lukket apparatur. Andre opløsningsmidler, der kan komme på tale, er dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphorsyretriamid.

Såfremt der anvendes alkali- eller jordalkalicarbonater som baser, kommer også alifatiske ketoner, såsom acetone, i betragtning som opløsningsmidler.

Udføres omsætningen i aprotiske organiske opløsningsmidler som f.eks. i benzen eller en anden aromatisk carbonhydrid, i tetrahydrofuran eller en anden åbenkædet eller cyklisk ether, kan der som baser også anvendes alikalimetalhydrider eller jordalkalimetalhydrider f.eks. natriumhydrid. Herved udføres tilsætningen af alkylhalogenid dog først efter, at alkalimetalhydridet eller jordalkalimetalhydridet er omsat fuldstændigt med udgangsforbindelserne med den almene formel IV. Reaktionstemperaturen ligger fra 0 til 80°C.

I mange tilfælde er det fordelagtigt før gennemførelsen af begge de nævnte fremgangsmåder at beskytte 4-hydroxygruppen i forbindelserne med den almene formel II eller IV med en beskyttende gruppe, hvorefter denne beskyttende gruppe efter omsætningen atter fraspaltes. Således er det f.eks. fordelagtigt at forethre 4-hydroxygruppen; hydroxygruppen omdannes på kendt vis til den tilsvarende alkoxy- eller phenylalkoxygruppe, f.eks. til en alkoxygruppe med fra 1-8 carbonatomer eller en phenylalkoxygruppe med ialt 7 til 10 carbonatomer, og efter omsætningen fraspaltes denne beskyttende gruppe

f.eks. ved opvarmning i mineralsyrer, såsom hydrogenbromidsyre, ved temperaturer indtil 100°C eller ved tilsætning af bortrihalogenider, såsom borttribromid eller bortrichlorid, i inerte opløsningsmidler, såsom
5 chlorerede carbonhydrider, ved temperaturer mellem -80°C og $+80^{\circ}\text{C}$.

Forbindelserne med den almene formel I kan om ønsket på kendt vis omdannes til deres fysiologisk forenelige salte med uorganiske eller organiske baser.
10 Som baser kommer f.eks. alkalialkoholater, alkalihydroxider, jordalkalihydroxider, trialkylammoniumhydroxider, alkylaminer, fortrinsvis aminopolyalkoholer især dog N-methyl-D-glucamin i betragtning.

De som udgangsforbindelser tjenende estere med
15 den almene formel II, hvori X er en alkoxy-, phenylalkoxy- eller phenoxygruppe er almindelig kendte og kan f.eks. fremstilles efter det tyske offentliggørelsesskrift 1.943.265 (sammenlign også US-patentskrift 3.591.584), således går man f.eks. ud fra de kendte
20 3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-eddikesyreester-1,1-dioxider (Chem. Berichte, 30, side 1267 (1897), og tilsætter en sådan et alkalimetallalkoholat f.eks. natriumethanolat i et organisk polært opløsningsmiddel såsom dimethylsulfoxid eller dimethylformamid. Herved
25 påbegyndes en omlejningsreaktion, hvorved der efter tilsætning af syre opnås den tilsvarende ester med formel II, hvori R^1 er hydrogen. Ønsker man i denne esters 2-stilling at indføre de andre for R^1 nævnte grupper, sker dette fordelagtigst ved hjælp af et alkylhalogenid,
30 fortrinsvis ved hjælp af et alkyljodid; alkyleringen udføres i nærværelse af en base.

Udgangsforbindelserne med den almene formel II, hvori X er en amino- eller substitueret aminogruppe kendes fra litteraturen; de kan f.eks. fremstilles efter
35 ter angivelserne i det tyske offentliggørelsesskrift 1.943.265 (sammenlign også US-patentskrift nr. 3.591.584)

ud fra 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyreester-1,1-dioxider med den almene formel II ved omsætning med aminer med den almene formel $\text{NH}_2\text{-R}^4$, hvori R^4 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med fra 1 til 8 carbon-
5 atomer, en cycloalkylgruppe med fra 3 til 10 carbonatomer, en phenylalkylgruppe med ialt 7 til 10 carbonatomer eller en phenylgruppe i et inert opløsningsmiddel såsom dimethylsulfoxid eller tert.butanol ved temperaturer mellem 20 og 200°C.

10 Udgangsforbindelserne med den almene formel II, hvori X er et halogenatom opnås f.eks. ved omsætning af et tilsvarende 4-hydroxy- eller 4-alkoxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxid med et thionylhalogenid i et opløsningsmiddel, såsom benzen eller dimethylformid,
15 ved temperaturer indtil tilbagesvaling af reaktionsblandingen.

Forbindelserne med den almene formel III er også kendte fra litteraturen (sammenlign H. Erlenmeyer, Z. Herzfeld og B. Prijs, Helv. chim. acta, 38, side 1291,
20 årgang 1955 eller K.D. Kulkarni og M.V. Shirsat, J. Sci. and Ind. Research (India), bind 18 B, side 411, årgang 1959/ Chemical abstracts, bind 54, side 14230 d, årgang 1960).

Udgangsforbindelserne med den almene formel IV
25 fremstilles f.eks. udfra 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyreester-1,1-dioxider med den almene formel II, hvori R^1 er hydrogen, ved omsætning med aromatiske aminer med den almene formel III i egnede indifferente, organiske opløsningsmidler ved temperaturer mellem 20 og 180°C.

30 Som tidligere nævnt har 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel I og deres fysiologisk forenelige salte med uorganiske eller organiske baser værdifulde farmakologiske egenskaber. Disse forbindelser virker stærkt betændelseshæmmende,
35 mildner betændelsessmerter, er især egnet til behandling af reumatiske lidelser og har antithrombotisk virkning.

F.eks. blev følgende forbindelse, fremstillet ifølge opfindelsen

4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid = A

5 undersøgt i sammenligning med de fra tysk offentliggørelsesskrift 19 43 265 kendte forbindelser

4-hydroxy-2-methyl-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid = B og

10 4-hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Sudoxicam) = C

ved peroral indgivning til rotter for deres antiflogistiske virkning overfor adjuvansarthritis, for deres virkning mod betændelsessmerter ved en forsøgsanordning efter Randall-Selitto, samt for deres ulcerogene virkning på rotternes maver. Derudover blev deres akutte toksicitet bestemt efter peroral administrering til mus.

Bestemmelse af virkning overfor adjuvansarthritis hos rotter:

Hankøns Chbb: THOM-rotter med en middelvægt ved 20 forsøgsbegyndelsen på 210 g fik subplantart injiceret 0,1 ml af en 1%'s suspension af M. butyricum i tyktflydende paraffinolie i den højre bagpote.

Prøvestofferne blev administreret 1 gang dagligt i 20 dage i form af en udrivning i 1%'s methylcellulose 25 (1 ml/100 g legemsvægt) ved hjælp af en svælgsonde begyndende samtidig med M. butyricuminjektionen.

På den 21. dag efter udløsningen af adjuvansarthritis måltedes den højre bagpotes rumfang (hvor der var dannet en inflammatorisk, primær reaktion) samt den 30 venstre bagpotes rumfang (hvor der var opstået en specifik immunologisk betinget inflammatorisk reaktion) på de med prøvestofferne behandlede dyr og sammenlignedes med kontroldyr.

Efter linær regressionsanalyse beregnedes en ED₅₀ 35 med konfidensgrænser efter Fieller (Quart. J. Pharm. Pharmacol., bind 17, side 117 (1944)) som den dosis, der gav en reduktion i poteopsvulmen på 50% i forhold til kontroldyrene.

Bestemmelse af ulcerogen virkning på rottemaver:

Hankøns Chbb: THOM-rotter med en middelvægt på 130 g ved forsøgsbegyndelsen, der ernæredes med en standarddiæt (Altromin-R) ad libitum, fik prøvestoffet i form af en udrivning i 1% methylcellulose (1 ml/100 g legemsvægt) på 3 hinanden følgende dage én gang dagligt ved hjælp af en svælgsone.

4 timer efter den sidste administrering aflivedes dyrene. Maverne præpareredes og slimhinden vurderedes makroskopisk efter afskylning.

Udfra den %del af dyrene, der havde i det mindste 1 ulcer eller hæmorrhagisk erosion i maveslimhinden, beregnedes ED₅₀ efter Litchfield og Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Therap., bind 96, side 99 (1949)).

Bestemmelse af den akutte toksicitet:

Bestemmelsen af den akutte toksicitet udførtes på han- og hunkøns Chbb: NMRI (SPF) mus (i hver dosisgruppe lige mange af hvert køn) med en middelvægt på 20 g. Dyrene fik prøvestoffet i form af en udrivning i 1% methylcellulose (0,2 ml/10 g legemsvægt) ved hjælp af svælgsone.

Udfra den %del af dyrene, der efter de forskellige doser døde indenfor 14 dage, beregnedes LD₅₀ efter Litchfield og Wilcoxon (se ovenfor).

Resultater:

Resultaterne af disse undersøgelser er opført i tabellerne 1 - 3.

Forbindelsen A er ca. tre gange så virksom som forbindelsen C overfor den inflammatoriske primærreaktion hos rotterne på adjuvansets injektionssted. Overfor den specifikke, immunologisk betingede inflammatoriske reaktion ved den anden pote (specifik sekundær reaktion) er A ca. 5 gange så virksom som C. Derudover er A's maveforenelighed væsentlig bedre end C's. C er trods den svagere antiflogistiske virkning 2 gange mere ulcerogen på rottemaver end A. A's terapeutiske bredde er tæt ved 7 gange større end C's (se tabel 4).

Forbindelse B har ikke helt så stor antiflogistisk virkning som forbindelsen A. Den afgørende ulempe ved B er dog dens stærke ulcerogene virkning på maver (mere
 10 end 6 gange stærkere end for A). Da B's ulcerogene virkning er relativt mere udpræget end den antiflogistiske virkning, kan B ikke anvendes som antiflogistikum.

B's terapeutiske indeks er endnu ringere end C's (se tabel 4). A's terapeutiske bredde er 10 gange større
 15 end B's.

Med hensyn til den akutte toksicitet er der ingen signifikant forskel mellem de tre stoffer. Dette betyder at afstanden mellem den antiflogistisk virksomme dose og den toksiske dose for stof A er betydelig større end for
 20 begge de to andre forbindelser (se tabel 5). Dette har dog mindre betydning. Ved den terapeutiske anvendelse af ikke-steroide . . . antiflogistika er det ikke den akutte toksisitet, der er dosisbegrænsende. Ved denne gruppe af farmaka er det snarere den ulcerogene virkning på mave-
 25 tarmkanalen, der begrænser den daglige dosis ved anvendelse over længere tidsrum.

Tabel 1

Sammenligning af virkningen overfor adjuvansarthritis hos rotter efter daglig peroral administration
 30 i 21 dage på basis af ED₅₀

	Stof	Virkning overfor primærreaktionen	Virkning overfor sekundærreaktionen
		ED ₅₀ mg/kg +)	ED ₅₀ mg/kg +)
35	A	0,28 (0,14-0,61)	0,12 (0,09-0,14)
	B	0,37 (0,30-0,48)	0,21 (0,15-0,28)
	C	0,77 (0,60-0,88)	0,60 (0,45-0,83)

+) daglig dosis

9

Tabel 2

Ulcerogen virkning på rottemaver efter daglig peroral administration i 3 dage.

5	Stof	ED ₅₀ mg/kg
	A	2,31 (1,47 - 3,41)
	B	0,36 (0,24 - 0,54)
	C	0,95 (0,53 - 1,69)

10

Tabel 3

Akut toksisitet på mus efter peroral administration.

15	Stof	LD ₅₀ mg/kg
	A	470 (394 - 562)
	B	488 (287 - 830)
	C	466 (398 - 545)

20

Tabel 4

Sammenligning af den terapeutiske bredde.

25	Stof	I ED ₅₀ ulcus mg/kg	II ED ₅₀ adjuvans- arthr. Prim.-reaktion mg/kg	Terapeutisk indeks I/II
30	A	2,31	0,28	8,25
	B	0,31	0,37	0,84
	C	0,95	0,77	1,23

Tabel 5

Sammenligning af den terapeutiske bredde.

5	Stof	I	II	Terapeutisk indeks I/II
		LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ Adjuvans- arthr. Prim.-reaktion mg/kg	
10	A	470	0,28	1 679
	B	488	0,37	1 319
	C	466	0,77	605

15

Stofferne A og C undersøgtes endvidere for deres virkning overfor inflammatoriske smerter:

Undersøgelsen af virkningen overfor inflammatoriske smerter udførtes i forsøgeanordningen ifølge Randall og Selitto (Arch. int. Pharmacodyn. bind lll, side 409 (1957)) på hankøns Chbb: THOM-rotter med en vægt på 100-130 g. Prøvestofferne administreredes med svælgsonde 90 minutter efter udløsningen af gærødem. Yderligere 90 minutter derefter bestemtes smertegrænsen på de med prøvestof behandlede dyr og på kontroldyr, der kun var behandlet med bærestoffet methylcellulose, og efter linær regressionsanalyse bestemtes ED₅₀ med konfidensgrænser efter Fieller som den dosis, der bevirkede hævnning af smertegrænsen på 50%.

25

De ved disse undersøgelser opnåede resultater er opført i den efterfølgende tabel.

Stoffet A har ved den farmakologiske undersøgelse vist sig at have en større virkning end stoffet C overfor inflammatoriske smerter.

30

Tabel 6

Stof	Randall-Selitto ED ₃₅ mg/kg
A	5,6
Sammenligningsstof	
C	9,2

De efterfølgende udførelseseksempler belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen nærmere.

Eksempel 1

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

26,9 g (0,1 mol) 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 12,5 g (0,11 mol) 2-amino-5-methyl-thiazol opvarmedes i 4 liter xylen under tilbagesvaling i en kvælstofatmosfære i 24 timer. Den derved fremkomne methanol fjernes med en 4-Å-molekylsigte, der befandt sig i en soxhletindsats. Den varme reaktionsblanding filtreredes. Råproduktet (32,0 g, 91% efter teorien) udkrystalliseredes af filtratet ved afkøling og henstand natten over. Efter omkrystallisation i ethylenchlorid opnåedes 26,0 g (74% efter teorien) 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Smp: 254°C (dekomposition)!

¹H-NMR ([D₆]-DMSO: δ = 8,2 - 7,8 (m, 4, 5-H til 8-H), 7,36 (d, 1, J = 0,75 Hz, 4'-H); 2,90 (s, 3, N-CH₃), 2,36 (d, 3, J = 0,75 Hz, 5'-CH₃) og 2 fraspaltelige protoner

C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ (351,40)

Beregnet:	C	47,85	H	3,73	N	11,96	S	18,21
fundet:		47,65		3,72		11,72		18,40

Eksempel 2

Natriumsalt af 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

12

Til en opløsning af 1,1 g (20 mmol) natriummethylat i 200 ml methanol sættes 7,0 g (20 mmol) 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Dette opvarmedes og den fremkomne gule opløsning filtreredes og reduceredes i vakuum til tørhed. Resten tilsattes acetone og ether, filtreredes fra og der opnåedes 7,25 g (97,5% af teorien) 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-natriumsalt; Smp. 214°C (dekomposition).

Eksempel 3

N-Methyl-D-glucaminsalt af 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

6,0 g (17,1 mmol) 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og 3,33 g (17,1 mmol) N-methyl-D-glucamin opløstes i 1 liter destilleret vand. Efter opvarmning til 60°C filtreredes opløsningen. Filtratet reduceredes til 60 ml i vakuum. Det udkrystalliserede 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-N-methyl-D-glucaminsalt filtreredes af og tørredes i vakuum ved 80°C over phosphorpentoxid: 5,2 g (56% af teorien); smp: 110°C.

$C_{21}H_{30}N_4O_9S_2$ (546,63)

Beregnet: C 46,14 H 5,53 N 10,25 S 11,73

fundet: 45,95 5,76 10,24 11,98

Eksempel 4

4-Hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 1 udfra 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester og 2-amino-5-methyl-thiazol. Råproduktet (65% af teorien) rensedes ved søjlekromatografi (Merck-kieselgel 60, kornstørrelse: 0,2 - 0,5 mm) under anvendelse af chloroform/ethanol (97:3) som elueringsmiddel og gav 4-hydroxy-

13

N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med et udbytte på 31% af det teoretiske; smp.: 233°C (dekomposition) af ethylenchlorid.

5 $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ (337,38)

Beregnet: C 46,29 H 3,29 N 12,45 S 19,01

fundet: 46,20 3,34 12,52 19,12

Eksempel 5

10 2-Ethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 1 udfra 2-ethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethyl-ester-1,1-dioxid og 2-amino-5-methyl-thiazol med et udbytte på 82% af det teoretiske, smp.: 247°C (dekomposition) af Xylen.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Beregnet: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

20 fundet: 49,25 4,07 11,40 17,72

Eksempel 6

N-(5-Ethyl-2-thiazolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

25 Fremstilledes analogt med eksempel 1 udfra 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethyl-ester-1,1-dioxid og 5-ethyl-2-amino-thiazol med et udbytte på 67% af det teoretiske, smp: 260°C (dekomposition) af Xylen.

30

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Beregnet: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

fundet: 49,20 4,19 11,30 17,63

35

Eksempel 7

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-n-propyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Fremstilledes analogt med eksempel 1 udfra 4-hy-

14

droxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethyl-
ester-1,1-dioxid og 2-amino-5-n-propyl-thiazol i Toluen
med et udbytte på 48% af det teoretiske, smp: 210°C
(dekomposition) af dioxan/petroleumsether.

5

$C_{16}H_{17}N_3O_4S_2$ (379,46)

Beregnet: C 50,64 H 4,52 N 11,07 S 16,90

fundet: 50,90 4,64 10,97 17,00

10

Eksempel 8

2,6-Dimethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

4,0 g (14 mmol) 4-hydroxy-2,6-dimethyl-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og

- 15 2,0 g (17 mmol) 2-amino-5-methyl-thiazol opvarmedes i
200 ml vandfrit xylen i 24 timer under tilbagesvaling.
Efter afkøling affiltreredes krystalliseret. Omkrystal-
lisation i ethylenchlorid gav 3,6 g (70% af teorien)
2,6-dimethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-
20 benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp: 257°C (dekom-
position).

¹H-NMR (CDCl₃ + TFA): δ = 7,98 (br s, 1, 5-H), 7,92

(d, 1, J=4Hz, 8-H), 7,7 (br d, 1, J=4Hz, 7-H), 7,47 (d,

- 25 1, J=1Hz, 4'-H), 2,96 (s, 3, N-CH₃) og 2,6 (br s, 6,6-
CH₃ og 5'-CH₃).

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,45)

Beregnet: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

- 30 fundet 49,40 4,24 11,45 17,35

Anvendes i stedet for xylen o-dichlorbenzen, te-
trahydronaphtalin eller diethylenglycoldimethylether,
som opløsningsmiddel opnås den samme forbindelse i ud-
bytter på henholdsvis 70, 60 og 75%.

35

Udgangsforbindelsen blev fremstillet på følgende
måde: 45 g (0,23 mol) 5-methyl-benzisothiazol-3(2H)-on-
1,1-dioxid sættes til en opløsning af 9,16 g (0,23 mol)
natriumhydroxid i 500 ml vand og opvarmedes til kogning.

Opløsningen filtreredes og reduceredes i vakuum. Resten tilsattes flere gange toluen og hver gang afdestilleredes toluenen, slutteligt tilsattes 200 ml dimethylsulfoxid og 34,72 g (0,32 mol) chloreddikesyremethylester. Reaktionsblandingen opvarmedes i 3 timer ved 120°C og efter afkøling sat til en opløsning af 42 g natriumacetat i 300 ml vand under omrøring. Det udfaldende bundfald sugedes af, vaskedes med vand, behandledes på ny med 200 ml vand, sugedes tørt og tørredes. Herved opnåedes 48,8 g (79% af teorien) 5-methyl-3-oxo-benzisothiazol-2(3H)-eddikesyremethylester-1,1-dioxid, smp.: 115°C.

38 g (0,14 mol) 5-methyl-3-oxo-benzisothiazol-2(3H)-eddikesyremethylester-1,1-dioxid og 23,9 g (0,44 mol) natriummethylat blandedes og tilsattes først 250 ml vandfrit toluen og derpå 42 ml vandfrit tert.butanol under kraftig omrøring. Derpå opvarmedes den gule reaktionsblanding i 1 time ved 65°C. Efter afkøling overførtes reaktionsblandingen til isvand og der tilsattes ether. Den vandige fase udrystedes endnu to gange med ether og derpå forsigtigt gjort sur med koncentreret vandig saltsyre. Efter fornyet udrystning med ether vaskedes etherfasen med vand, tørredes og reduceredes. Resten omkrystalliseredes i eddikesyreethylester og der opnåedes 27,6 g (73% af teorien) 4-hydroxy-6-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, smp.: 169°C.

25 g (0,092 mol) 4-hydroxy-6-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 36,9 g (0,26 mol) methyliodid suspenderedes i 185 ml tetrahydrofuran og tilsattes en opløsning af 5,2 g (0,092 mol) kaliumhydroxid i 100 ml vand. Efter 24 timer tilføjedes yderligere 20 g methyliodid og efter yderligere 24 timers omrøring frafiltreredes 2,6-dimethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, dette vaskedes og tørredes, hvorved der opnåedes 9,9 g (38% af teorien, smp.: 186°C).

Eksempel 9

2,7-Dimethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

- 2,83 g (0,01 mol) 2,7-dimethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 1,25 g (0,011 mol) 2-amino-5-methyl-thiazol omsattes analogt med eksempel 8 i xylene og gav 3,1 g (84% af teorien) 2,7-dimethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp. 228°C af xylene.
- 10 Ved omsætning i toluen opnås samme produkt med et udbytte på 70%.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,45)

- beregnet: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55
- 15 fundet: 49,25 4,08 11,41 17,62

- Udgangsforbindelsen fremstilledes på følgende måde: 6-methyl-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid omsattes analogt med 5-methyl-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (se eksempel 8) med natriumhydroxid og chloreddikesyre-methylester til 6-methyl-3-oxo-benzisothiazol-2(3H)-eddikesyre-methylester-1,1-dioxid (smp.: 139°C af methanol). Den efterfølgende omlejring med natriummethylat i toluen/tert.butanol gav 4-hydroxy-7-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, der
- 20 omsattes med methyljodid, hvorved opnåedes 2,7-dimethyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid (smp.: 183°C).

Eksempel 10

- 30 4-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

- 5,2 g (0,017 mol) 4-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-2H-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2,2 g (0,019 mol) 2-amino-5-methyl-thiazol opvarmedes i
- 35 200 ml xylene i 24 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling frafiltreredes krystallerne og omkrystalliseredes i tetrahydrofuran: 5,8 g (89% af teorien) 4-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzo-

17

thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp.: 260°C.

1H-NMR(CDC1₃+TFA): δ = 7,95 (d, 1, J=4Hz, 8-H), 7,62
(d, 1, J=1,5 Hz, 5-H), 7,45 (d, 1, J=1Hz, 4'-H), 7,35
(dd, 1, J=4Hz og J'=1,5 Hz, 6-H), 4,00 (s, 3, OCH₃) 2,95
5 (s, 3, N-CH₃) og 2,55 (d, 3, J=1Hz, 5'-CH₃).

C₁₅H₁₅N₃O₅S₂ (381,45)

beregnet: C 47,23 H 3,96 N 11,02 S 16,81

fundet: 47,50 4,10 10,87 16,58

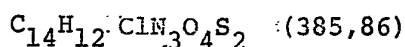
10 Udgangsforbindelsen fremstilledes på følgende
måde: 5-methoxy-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid om-
sattes analogt med 5-methyl-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-
dioxid (se eksempel 8) med natriumhydroxid og chloreddi-
kesyremethylester til 5-methoxy-3-oxo-benziothiazol-2(3H)-
15 eddikesyremethylester-1,1-dioxid. Den efterfølgende omlej-
ring med natriummethylat i toluen/tert.butanol gav 4-
hydroxy-6-methoxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-
methylester-1,1-dioxid (smp: 183°C, af eddikesyreethyl-
ester/cyklohexan) og ved den efterfølgende methylering
20 med methyliodid opnåedes 4-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.
Smp.: 164°C

Eksempel 11

6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-
25 1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

5,0 g (16,5 mmol) 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-
1,2-benzo-thiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid
og 2,1 g (18,5 mmol) 2-amino-5-methyl-thiazol opvarmedes
under tilbagesvaling i 300 ml vandfrit xylen i 24 timer
30 i et med en 4-Å-molekylsigte forsynet soxhletapparat.
Efter afkøling frafiltreredes det udkrystalliserede rå-
produkt og omkrystalliseredes i dioxan: 4,9 g (77% af
det teoretiske) 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-
2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid,
35 smp.: 285°C (dekomposition).

1H-NMR([D₆]-DMSO): δ = 8,05 og 7,9 (m, 3, 5-H, 7-H og
8-H), 7,36 (d, 1, J=1Hz, 4'-H), 2,95 (s, 3, N-CH₃),
2,35 (d, 3, J=1Hz, 5'-CH₃) og 2 fraspaltelige protoner.



beregnet: C 43,58 H 3,13 Cl 9,19 N 10,89 S 16,62

fundet: 43,32 3,21 9,28 10,68 16,60

Udgangsforbindelsen fremstilledes på følgende

- 5 måde: 43,6 g (0,18 mol) 5-chlor-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid-natriumsalt (fremstillet af 5-chlor-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid og natriumcarbonatopløsning) og 35 ml (0,21 mol) chloreddikesyremethylester opvarmedes i 3 timer i 100 ml dimethylsulfoxid. Efter afkøling fjernes 10 80 ml dimethylsulfoxid fra reaktionsblandingen ved afdestillation i vakuum. Den tilbageblevne rest tilsættes 700 ml vand, indeholdende 100 g natriumacetat, under omrøring. Det udfældende 5-chlor-3-oxo-benzisothiazol-2(3H)-eddikesyremethylester-1,1-dioxid sugedes af, vaskes 15 des og tørredes (31,1 g svarende til 60% af teorien, smp: 118°C).

- 24,5 g (84,5 mmol) af denne forbindelse opvarmedes med 13,5 g (253 mmol) natriummethylat i 190 ml vandfrit toluen (under tilsætning af 17 ml tørt tert.butanol) ved 20 80°C i 45 minutter. Den afkølede reaktionsblanding sættes til isvand under omrøring og ekstraheredes med ether. Den vandige fase gjordes sur med saltsyre. Det hvide bundfald frafiltreredes, vaskedes 3 gange med vand og tørredes: 14,6 g (60% af teorien) 6-chlor-4-hydroxy-2H-25 1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid. Smp.: 221°C (dekomposition).

- 14,5 g (50 mmol) 6-chlor-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid omsættes med 21,3 g (150 mmol) methyliodid og 50 ml 1N natriumcarbonatopløsning i 165 ml methanol og der opnåedes 12,35 g 30 (81% af teorien) 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid. Smp.: 201°C.

35

Eksempel 12

7-Fluor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

0,29 g (1 mmol) 7-fluor-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-

benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og
 0,125 g (1,1 mmol) 2-amino-5-methyl-thiazol opvarmedes
 i 50 ml xylen i 24 timer under tilbagesvaling. Reaktions-
 blandingen reduceredes i vakuum til tørhed, og resten om-
 5 krystalliseredes i xylene/cyklohexan: 0,21 g (57% af teo-
 rien) 7-fluor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazo-
 lyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid;
 Smp.: 233°C.

Ved anvendelse af benzen som opløsningsmiddel op-
 10 nåedes efter 30 timers opvarmning det samme udbytte.

$C_{14}H_{12}FN_3O_4S_2$ (369,40)

Beregnet: C 45,52 H 3,27 N 11,38 S 17,36

Fundet: 45,40 3,18 11,42 17,18

15 Udgangsforbindelsen fremstilledes på følgende
 måde:

6-Fluor-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid omsat-
 tes analogt med 5-chlor-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-
 dioxid (se eksempel 11) med natriumcarbonatopløsning og
 20 chloreddikesyremethylester til 6-fluor-3-oxo-benzisothia-
 zol-2(3H)-eddikesyremethylester-1,1-dioxid (smp.: 86°C,
 af isopropanol/petroleumsether). Den påfølgende omlej-
 ringsreaktion med natriummethylat gav 7-fluor-4-hydroxy-
 2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid
 25 (smp.: 206°C) hvorefter der ved omsætning med methylodid
 opnåedes 7-fluor-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-
 3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid (smp.: 191°C af
 ethylenchlorid).

30 Eksempel 13

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-
 benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra 4-
 hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyreethyl-
 35 ester-1,1-dioxid og 2-amino-5-methyl-thiazol, men under
 anvendelse af o-dichlorbenzen som opløsningsmiddel med
 et udbytte på 76% af det teoretiske, smp.: 254°C (dekom-
 position) af ethylenchlorid,

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Beregnet: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Fundet: 47,91 3,78 11,80 18,42

5 Eksempel 14

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

1,23 g (4,5 mmol) 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyrechlorid -1,1-dioxid opløstes i 10 ml demethylformamid og tilsattes portionsvis 1,0 g (9 mmol) 2-amino-5-methylthiazol. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur i 24 timer, hvorpå der tilsattes 40 ml vand. Der omrørtes 20 minutter ved stuetemperatur, hvorefter bundfaldet frafiltrerendes, vaskedes og 15 tørredes. Ved omkrystallisation i ethylenchlorid opnåedes 0,4 g (25% af teorien) 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp.: 254°C (dekomposition).

20 $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Beregnet: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Fundet: 47,75 3,88 11,69 17,98

Eksempel 15

25 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

1,0 g (3 mmol) 4-hydroxy-2-methyl-N-phenyl-2H-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid opvarmedes sammen med 1,15 g (10 mmol) 2-amino-5-methylthiazol og 0,1 g 30 p-toluensulfonsyre i 250 ml xylene i 72 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling vaskedes reaktionsblandingen først med 2N saltsyre og derpå med vand, tørredes og reduceredes i vakuum. Den tilbageblevne rest rensedes ved søjlechromatografi (Merck-kieselgel 60, kornstørrelse: 35 0,2-0,5 mm, elueringsmiddel: chloroform/ethanol, 95:5) hvorved der opnåedes 0,25 g (24% af teorien) 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid;

Smp.: 254°C (dekomposition) af ethylenchlorid.

	$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)					
	Beregnet:	C	47,85	H	3,73	N 11,96 S 18,21
5	Fundet:		47,70		3,78	11,86 18,01

Eksempel 16

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

- 10 Fremstilledes analogt med eksempel 15 udfra 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og 2-amino-5-methyl-thiazol og p-toluensulfonsyre med et udbytte på 48% af det teoretiske.
Smp.: 254°C (af ethylenchlorid).

15

	$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)					
	Beregnet:	C	47,85	H	3,73	N 11,96 S 18,21
	Fundet:		47,80		3,79	12,00 18,05

20

Eksempel 17

2-Ethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

- Til en opløsning af 0,7 g (2 mmol) 4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid i 30 ml methanol og 2,0 ml 1N natriumcarbonatopløsning sættes 0,94 g (6 mmol) ethyliodid. Reaktionsblandingen omrørtes i 24 timer ved stuetemperatur, hvorpå den neutraliseredes og reduceredes i vakuum. Resten rensedes ved søjlechromatografi (Merck-kieselgel 60, kornstørrelse 0,2-0,5 mm, elueringsmiddel: chloroform/ethanol 95:5), hvorved der efter omkrystallisation i xylene opnåedes 0,35 mg (48% af teorien) 2-ethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.
- 35 Smp.: 247°C (dekomposition) af xylene.

Ved erstatning af natriumcarbonatopløsningen med kaliumcarbonatopløsning, natriummethylat og kaliumtert.butylat opnåedes tilsvarende udbytter.

22

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Beregnet: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Fundet: 49,20 4,24 11,60 17,42

5 Eksempel 18

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 17 udfra 4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og methyljodid med et udbytte på 40% af det teoretiske, ved anvendelse af ethanol som opløsningsmiddel opnåedes et udbytte på 30% af det teoretiske.

Smp.: 254°C (dekomposition) af ethylenchlorid.

15

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Beregnet: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Fundet: 48,00 3,69 12,02 18,01

Ved anvendelse af methylbromid opnås der efter 6 timers opvarmning ved den methanoliske opløsnings tilbagesvalingstemperatur det samme produkt.

Omsætningen gennemførtes også i n-propanol, dimethylformamid, dimethylacetamid og hexamethylphosphorsyretriamid ved temperaturer fra 40 til 60°C, de opnåede udbytter lå omkring 20% af det teoretiske.

25

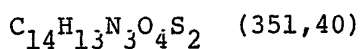
Eksempel 19.

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Til 0,2 g (0,55 mmol) 4-methoxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid sættes 1 ml iseddikesyre og 0,5 ml 48%ig hydrogenbromidsyre. Efter 24 timer opvarmedes reaktionsblandingen i 2 timer på vandbad og reduceredes derpå i vakuum til tørhed. Resten optoges i methylenchlorid og vaskedes med vand. Ved tørring og inddampning af den organiske fase opnåedes 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid:

35

0,1 g (52% af teorien), smp.: 254°C (dekomposition af ethylenchlorid).



5	Beregnet:	C	47,85	H	3,73	N	11,96	S	18,21
	Fundet:		47,82		3,67		11,80		18,01

Udgangsforbindelsen fremstilledes på følgende måde:

- 26,9 g (0,1 mol) 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 85,1 g (0,616 mol) kaliumcarbonat og 71 g (0,5 mol) methyliodid opvarmedes i 1000 ml acetone under tilbagesvaling i 16 timer. Hver 4. time tilsattes den kogende reaktionsblanding 14 g (0,1 mol) methyliodid. Derpå omrørtes reaktionsblandingen i 12 timer ved stuetemperatur. Det fremkomne bundfald frafiltreredes og vaskedes med acetone. Filtratet reduceredes i vakuum og efter omkrystallisation i carbontetrachlorid opnåedes 23,5 g (83% af teorien) 4-methoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.
- 20 Smp.: 78°C.

- Til 7,8 g (28 mmol) 4-methoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid opløst i 75 ml ethanol sattes 42 ml 1N kaliumcarbonatopløsning.
- 25 Reaktionsblandingen opvarmedes i 6 timer under tilbagesvaling, omrørtes natten over ved stuetemperatur og derpå reduceret i vakuum. Resten optoges i vand og rystedes med ether. Den vandige fase gjordes sur under afkøling, og det fremkomne bundfald frafiltreredes og vaskedes
- 30 med vand: 6,3 g (84% af teorien) 4-methoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxid.
- Smp.: 220°C.

- Til 6,2 g (23 mmol) 4-methoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxid suspenderet i
- 35 60 ml benzen sattes 8,2 ml (0,11 mmol) thionylchlorid og 0,5 ml vandfrit dimethylformamid. Reaktionsblandingen opvarmedes i 6 timer under tilbagesvaling, omrørtes natten over ved stuetemperatur og derpå indampedes i vakuum.

Resten optoges i en smule toluen, inddampedes på ny, hvorved opnåedes 6,9 g (100% af teorien) 4-methoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyrechlorid-1,1-dioxid. Smp. 117°C.

- 5 Til en opløsning af 1,8 g (16 mmol) 2-amino-5-methyl-thiazol og 1,6 g (16 mmol) triethylamin i 100 ml tørret benzen dryppedes indenfor 1,5 timer ved en temperatur mellem 20 og 30°C en opløsning af 4,7 g (16 mmol) 4-methoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyrechlorid-1,1-dioxid i 150 ml tørret benzen. Derpå omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur og 1 time under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen filtreredes varm, og filtratet tilsattes petroleumsether. Ved afkøling udkrystalliseredes 3,1 g 2,5-dimethyl-5H,6H-thiazolo[2',
15 3'-2,3]pyrimido[4,5-c]-1,2-benzothiazin-5-on-7,7-dioxid, smp. 305°C, dekomposition af eddikesyreethylester.

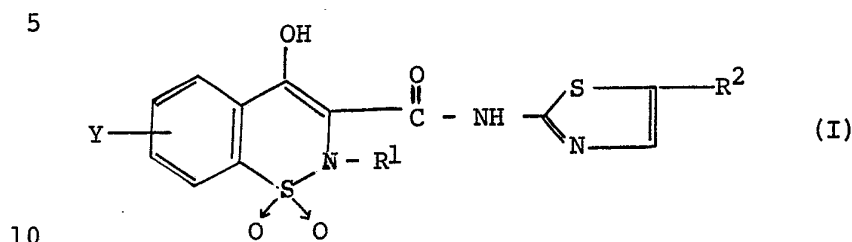
- Efter frafiltrering inddampedes remanensen til tørhed og ved omkrystallisation i eddikesyreethylester opnåedes 1,8 g (31% af teorien) 4-methoxy-2-methyl-N-
20 (5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Smp. 201°C.

	$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,44)			
	Beregnet:	C 49,30	H 4,14	N 11,50 S 17,55
25	Fundet:	49,45	4,07	11,43 17,70

- De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I kan ved simpel farmaceutiske forarbejdningsmetoder bringes til anvendelse indenfor farmacien. Enkelt-
30 dosis for voksne er ca. 2 til 100 mg, fortrinsvis 5 til 25 mg, dagsdosis 5 til 200 mg fortrinsvis 10 til 50 mg.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel I,



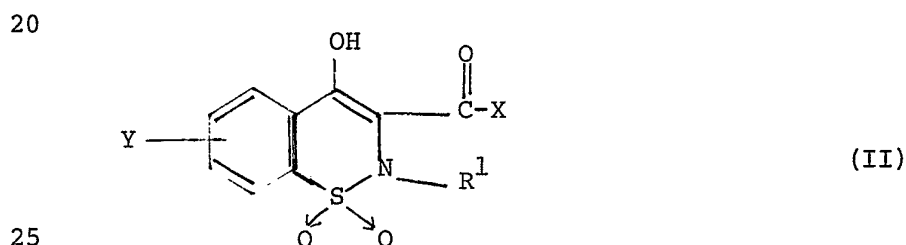
hvor

R^1 er et hydrogenatom, en methyl- eller ethylgruppe,

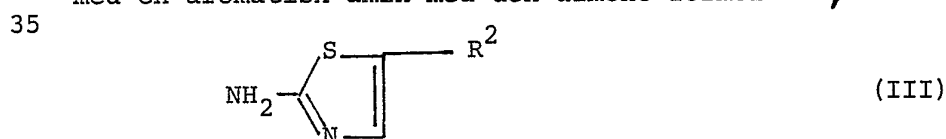
R^2 en methyl-, ethyl- eller n-propylgruppe og

Y et hydrogenatom, en methyl- eller methoxygruppe eller
15 et fluor- eller chloratom, eller fysiologisk forenelige
salte heraf med uorganiske eller organiske baser, k e n
d e t e g n e t v e d , a t m a n

a) omsætter et 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-
3-carboxylsyrederivat med den almene formel II,

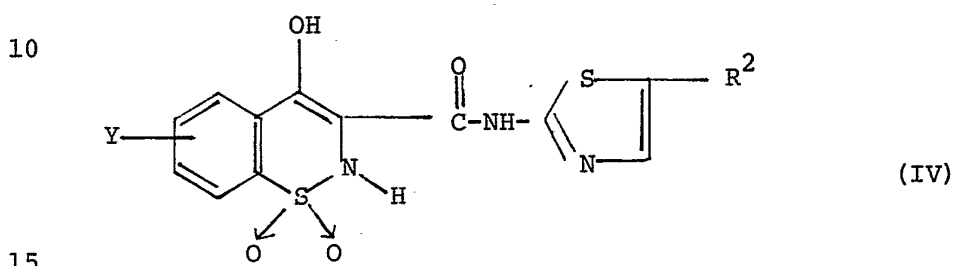


hvor X er en nucleophil fraspaltelig gruppe, især en
alkoxygruppe med fra 1 til 8 carbonatomer, en phenylal-
koxygruppe med ialt 7 til 10 carbonatomer, en phenyloxy-
gruppe, et halogenatom, en fri aminogruppe, en alkylam-
30 inogruppe med fra 1 til 8 carbonatomer, en cykloalkyl-
aminogruppe med fra 3 til 10 carbonatomer, en phenyl-
alkylaminogruppe med ialt 7 til 10 carbonatomer eller
en anilinogruppe, og R^1 og Y er defineret som ovenfor,
med en aromatisk amin med den almene formel III,



hvor R^2 har den ovennævnte betydning i et inert organisk opløsningsmiddel eller i overskud af aminen med den almene formel III ved temperaturer mellem 20 og 200°C, eller

- 5 b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R^1 er en methyl- eller ethylgruppe og R^2 er som defineret ovenfor, omsætter et 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med den almene formel IV,



hvor R^2 og Y har de ovennævnte betydninger, med et alkylhalogenid med den almene formel V,



- 20 hvor Hal er et halogenatom og R^{11} en methyl- eller ethylgruppe, i nærværelse af en base ved temperaturer mellem 0 og 80°C, og eventuelt beskytter 4-hydroxygruppen i forbindelser med den almene formel II eller IV med en beskyttende gruppe før gennemførelsen af denne omsætning,
- 25 idet en beskyttende gruppe efter omsætningens afslutning atter fraspaltes, og, om ønsket, derpå omdanner en forbindelse med den almene formel I, opnået ved en af de nævnte fremgangsmåder, til dens salt med en uorganisk eller organisk base.

- 30 2. Fremgangsmåde ifølge krav la, k e n d e - t e g n e t ved, at såfremt X i den almene formel II er en alkoxygruppe fjernes den fremkomne tilsvarende alkohol ved azeotrop destillation.

- 35 3. Fremgangsmåde ifølge krav lb, k e n d e - t e g n e t ved, at der som baser anvendes alkali- eller jordalkalihydroxider, -carbonater eller -alkoholater eller tertiære aminer i vandige, alkoholiske eller vand- alkoholiske medier eller alkali- eller jord-

alkalimetallhydriden i aprotiske organiske opløsningsmidler, hvorved der ved anvendelse af alkali- eller jordalkalicarbonater også kan være tale om alifatiske ketoner som opløsningsmiddel.

4. Fremgangsmåde ifølge krav la, kendet ved, at man ~~såfremt~~ X i den almene formel II er en aminogruppe eller en alkylamino-, cykloalkylamino-, phenylalkylamino- eller anilinogruppe, gennemfører omsætningen i xylene ved kogepunktstemperatur og under tilsætning af katalytiske mængder p-toluensulfonsyre.

5. Fremgangsmåde ifølge krav la og lb, kendet ved, at den frie 4-hydroxygruppe i en forbindelse med den almene formel II og IV før omsætningen omdannes til en alkoxy- eller phenylalkoxygruppe ved forethering og at en sådan beskyttende gruppe efter omsætningen atter fraspaltes ved hjælp af mineralsyre ved temperaturer mellem 0°C og 100°C eller ved hjælp af borttrihalogenider ved temperaturer mellem -80°C og +80°C.

Fremdragne publikationer:
