ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207759
(11) (B2)

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

(22) Přihlášeno 29 01 79
(21) (PV 632-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 01 78
(993/78-7) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 03 84

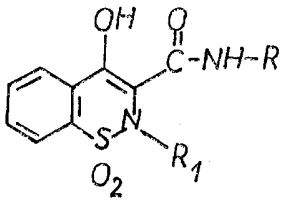
(72)
Autor vynálezu SELE ALEX, MUTTENZ, FERRINI PIER GIORGIO dr., HAAS GEORGES dr., BINNINGEN, JAEGGI KNUT A. dr., BASILEJ a ROSSI ALBERTO dr., OBERWILL (Švýcarsko)

(73)
Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových 3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxidů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů azathianaftalenu, zejména substituovaných 3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxidů obecného vzorce I



(I)

v němž

R znamená benzopyronový zbytek, který je popřípadě substituován nižší alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkenylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem a/nebo trifluormethylovou skupinou, a

R_1 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, hydroxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 4

2

atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, a jejich solí.

Popřípadě substituovaný benzopyronový zbytek ve významu symbolu R může být vázán v libovolné poloze a je jím například jak uvedeno popřípadě substituovaný, v poloze 4, 6 nebo především v poloze 3 nebo 7 vázaný 2-oxo-2H-1-benzopyranylový zbytek nebo v poloze 3 nebo v druhé řadě v poloze 6 nebo 7 vázaný 4-oxo-4H-1-benzopyranylový zbytek.

Nižší alkenylovou skupinou jako substituentem R je 3-nebo 4-členná nižší alkylenová skupina vázaná v poloze 5,6, 6,7 nebo 7,8 nebo v poloze 3,4 2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylového zbytku.

Shora a v dále uvedené části mají obecné výrazy následující význam:

Nižší zbytky obsahují 1 až 4 atomy uhlíku.

Nižším alkylem je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.butyl.

Nižším alkylenem je například 1,3-propylen.

Nižší alkoxyskupinou je například methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propyloxyskupina, isopropyloxyskupina nebo n-butyloxyskupina.

Nižším alkoxy(nižší)alkylem je například 2-methoxyethyl nebo 2-ethoxyethyl, zatím-

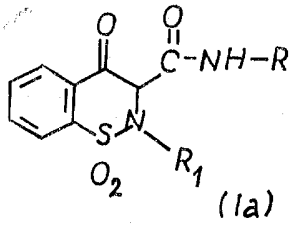
co hydroxy(nižší)alkylem je zejména 2-hydroxyethyl nebo 3-hydroxypropyl.

Sloučeniny vzorce I se mohou vyskytovat ve volné formě nebo ve formě svých solí, zejména ve formě svých farmaceuticky použitelných, netoxických solí.

Tak mohou sloučeniny vzorce I tvořit soli s bázemi, jako soli s kovy I. a II. skupiny periodického systému prvků, například soli s alkalickými kovy nebo soli s kovy alkalických zemin, zejména soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, soli mědi nebo soli zinečnaté, dále soli amoniové, jakož i soli s organickými bázemi, jako s vhodnými aminy, například

ethylaminem,
triethylaminem,
diethylaminoethanolem,
ethylendiaminem,
benzylaminem,
prokainem,
pyrrolidinem,
piperidinem,
morfolinem,
1-ethylpiperidinem nebo
2-piperidinoethanolem.

Sloučeniny vzorce I se mohou vyskytovat v několika tautomerních formách. Nejdůležitější z těchto tautomerních forem odpovídá obecnému vzorci Ia



(Ia)

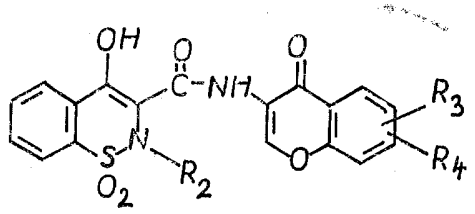
Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou dále vyskytovat ve formě směsí isomerů, jako racemáty nebo ve formě čistých isomerů, například jako antipody.

Azathianaftalenové deriváty podle vynálezu, zejména sloučeniny vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména protizánětlivé vlastnosti. Tyto vlastnosti lze prokázat například pomocí karageninového edému na tlapce krysy při perorální aplikaci dávky od asi 30 do asi 100 mg/kg, jakož i pomocí kaolinového edému na tlapce krysy při perorální aplikaci dávky od asi 100 do asi 300 mg/kg a pomocí adjuvans vyvolávajícího arthritidu u krysy při perorální aplikaci dávky od asi 30 do 100 mg/kg. Nové 3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxidy se mohou používat tudíž jako antiinflamatorika při zánětlivých pochodech různých příčin, především reumatických forem.

Vynález se týká především sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená popřípadě nižším alkylem, nižší alkoxyskupinou nebo halogenem jednou nebo vícekrát substituovaný nebo na dvou sousedních atomech uhlíku nižší alkylenovou skupinou substituovaný 2-oxo-2H-1-benzopyranylový zbytek nebo 4-oxo-2H-1-benzopyranylový zbytek, a R_1 znamená vodík, nižší alkylový zbytek nebo nižší alkenylový zbytek a jejich solí s bázemi.

Vynález se týká zejména sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená v poloze 3, 4, 6 nebo 7 vázaný 2-oxo-2H-1-benzopyranylový zbytek nebo v poloze 3 nebo v druhé řadě v poloze 6 nebo 7 vázaný 4-oxo-2H-1-benzopyranylový zbytek, který je nesubstituován nebo je popřípadě substituován nižší alkylovou skupinou s až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou s až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinou nebo halogenem s atomovým číslem až 35, jako chlorem, jednou nebo několikráte nebo na dvou sousedních atomech uhlíku nižší alkylenovou skupinou s až 4 atomy uhlíku, jako 1,3-propylenovou skupinou nebo 1,4-butylenovou skupinou, a R_1 znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a jejich solí s bázemi.

Vynález se týká zcela zvláště sloučenin obecného vzorce Ib



(Ib)

v němž

R_2 znamená vodík nebo především nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R_3 a R_4 znamenají nezávisle na sobě vodík, nižší alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu nebo nižší alkoxyskupinu s až 4 atomy uhlíku, například methoxyskupinu, nebo společně znamenají 3- nebo 4-člennou nižší alkylenovou skupinu vázanou na sousedních atomech uhlíku, například 1,3-propylenovou skupinu nebo 1,4-butylenovou skupinu, a jejich solí s bázemi.

Vynález se týká především sloučenin obecného vzorce Ib, v němž

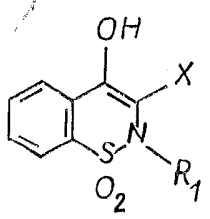
R_2 znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu,

R_3 a R_4 znamenají nezávisle na sobě vodík, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxyskupinu s až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu nebo methoxyskupinu, nebo společně znamenají výhodně v poloze 6, 7 vázanou 3- až 4-člennou nižší alkylenovou

skupinu s až 4 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina, a jejich solí s bázemi.

Vynález se týká dále sloučenin vzorce I jmenovitě uvedených v příkladech, zejména sloučenin vzorce Ib, a jejich solí s bázemi.

Nové sloučeniny vzorce I se mohou vyrábět o sobě známými metodami, například tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

v němž

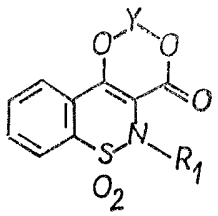
X znamená popřípadě funkčně obměněnou karboxylovou skupinu, nebo na její sůl, působí sloučeninou obecného vzorce III

$$R—NH_2 \qquad (III),$$

v němž

R má shora uvedený význam, popřípadě jejím reaktivním derivátem, načež se sloučenina získaná postupem podle vynálezu popřípadě převede na jinou sloučeninu vzorce I, a/nebo získaná sůl se popřípadě přemění na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl nebo se získaná sůl přemění na volnou sloučeninu.

Funkčními karboxyderiváty vzorce II jsou výhodně estery, jako nižší alkylestery, nebo popřípadě substituované fenylestery, jako fenylester nebo 4-nitro- nebo 2,4-dinitrofenylester, dále oligomerní, výhodně dimerní laktony, amidy, jako primární amidy, sekundární amidy, například anilidy nebo terciární amidy, například 1-imidazolidy, N-mono- nebo N,N-di(nižší)alkylamidy, pyrrolidiny, piperidiny nebo morfolidy, a anhydridy, výhodně smíšené anhydridy s minerálními kyselinami, jako s halogenvodíkovými kyselinami, například s chlorovodíkovou kyselinou, anhydridy s fosfonitými nebo s fosforitými kyselinami, například s difenylfosfonitou kyselinou, s karboxylovými kyselinami, jako s nižšími alkankarboxylovými kyselinami, například s kyselinou mravenčí nebo s kyselinou octovou, nebo anhydridované s poloestery kyseliny uhličité nebo s kyselými estery kyslíkatých kyselin fosforu, jejichž zbývající hydroxylová skupina popřípadě hydroxylové skupiny jsou esterifikovány například nižším alkanolem, například s halogenovodíkovou kyselinou nebo amidované sloučeninou vzorce II, v němž R1 znamená vodík, a která má atom dusíku v poloze 2. Takovými funkčními karboxyderiváty vzorce II jsou například anhydridy s monofenyl- nebo mono(nižší)alkylestery kyseliny uhličité, popřípadě s di(nižší)alkylestery kyseliny fosforité nebo kyseliny fosforečné nebo jejich cyklické anhydridy, jako sloučeniny vzorce IIa



(IIa)

v němž

Y znamená karbonylovou skupinu, thiokarbonylovou skupinu nebo sulfinylovou skupinu nebo znamená skupinu vzorce

$$>P—R_o,\ >P(=O)—R_o \text{ nebo}$$

$$>P(=O)(R_o)_2,$$

kde

R_o znamená organický zbytek jako nižší alkylový zbytek, například methylový zbytek, nebo popřípadě substituovaný fenylový zbytek.

Dalšími funkčními karboxyderiváty vzorce II jsou jejich iminoethery (iminoestery) nebo jejich adiční soli s kyselinami, jako iminoetherhydrohalogenidy s otevřeným řetězcem, například imido(nižší)alkylesterhydrochloridy, nebo cyklické iminoethery, jako odpovídající 4,4- nebo 5,5-di(nižší)alkyl-, například 4,4- nebo 5,5-dimethyl-4,5-dihydro-2-oxazoly nebo 4,4,6-tri(nižší)alkyl-, například 4,4,6-trimethyl-5,6-dihydro-2-oxaziny.

Reaktivní deriváty aminů vzorce III jsou zejména jejich poloestery s kyselinou uhličitou, popřípadě s halogenmravenčí kyselinou nebo poloestery organických sulfenových kyselin, jako amidy odvozené od (nižší)alkan- nebo popřípadě substituovaných benzensulfonových kyselin, například nižší alkoxy-, jako methoxy- nebo ethoxykarbonylderiváty, halogen-, jako chlorkarbonylderiváty, nižší alkan-, jako methansulfenyl- nebo benzensulfenylderiváty těchto sloučenin, nebo odpovídající karboxamidy, jako nižší alkanoyl-, například acetylderiváty.

Reakce sloučenin vzorců II a III, popřípadě jejich reaktivních derivátů, se provádí vždy obvyklým způsobem.

Při reakci kyselin vzorce II s aminy vzorce III nebo s jejich solemi se pracuje výhodně v přítomnosti bezvodého činidla, výhodně kysličníku fosforečného, nebo esteru pyrofosforité kyseliny, například tetrahydropyrofosfitu, nebo za destilativního, výhodně za azeotropně destilačního odstraňování reakční vody, popřípadě v inertním rozpouštědle, jako je toluen, a/nebo při zvýšené teplotě, například při teplotě asi 50 až 200 °C.

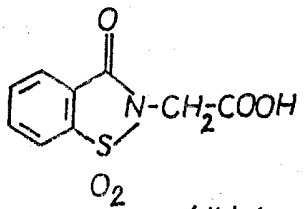
Reakce esterů nebo amidů nebo anhydridů

kyselin vzorce II s aminy vzorce III nebo s jejich solemi se provádí výhodně v inertním rozpouštědle, které je inertní vůči složkám směsi, například v toluenu, xylenu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, popřípadě v přítomnosti zásaditého kondenzačního činidla, jako terciární organické dusíkaté báze, jako je triethylamin nebo pyridin, a/nebo při snížené nebo zvýšené teplotě, například v rozmezí teplot od asi 0 do asi 150 °C.

Reakce kyselin vzorce II s acylderiváty aminů vzorce III se provádí výhodně za zahřívání, například asi na až 100 až 250 °C, popřípadě v rozpouštědle inertním vůči reakčním složkám, jako je xylen, zatímco reakce se sulfenylamidy, které jsou odvozeny od aminů vzorce III, se provádí výhodně při obvyklé teplotě, například při teplotě od asi 0 do asi 50 °C výhodně v inertním rozpouštědle, jako v N,N-di(nižší)alkylamidu, například dimethylformamidu, nebo N-methylpyrrolidonu, v pyridinu, v etheru, například v diethyletheru, dioxanu nebo tetrahydrofuranu, v benzenu, toluenu nebo xylenu.

Výchozí látky vzorce II a III se mohou vyrábět o sobě známým způsobem.

Tak lze estery vzorce II získat například tím, že se ester kyseliny vzorce IIb



(IIb)

v němž

Ph má shora uvedený význam,

uvádí v reakci s jedním ekvivalentem odpovídajícího alkoxidu alkalického kovu, například methoxidu sodného, výhodně v dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu.

Z takto získaných esterů se pak mohou obvyklou hydolýzou vyrobit volné kyseliny, z těchto kyselin se mohou vyrobit jejich amidy, například jejich 1-imidazolidy reakcí s bis-(1-imidazolyl)močovinou, dehydratací se mohou vyrobit jejich laktony nebo laktamy nebo reakcí s dihalogenidem, esterhalogenidem nebo diesterem kyseliny uhličité nebo thiouhličité, jako s fosgenem, s (nižší)alkylestery nebo -fenylestery kyseliny halogenmravenčí, například kyseliny chlormravenčí nebo s thiofosgenem, nebo s di(nižší)alkyl- nebo difenylkarbonátem popřípadě -pyrokarbonátem, s esterem a/nebo halogenidem fosfonité kyseliny vzorce $(R_o)_2$ P—OH, jako s nižším alkylesterem, například s ethylesterem benzenfosfonité kyseliny, nebo s chloridem benzenfosfonité kyseliny, s diesterem, esterhalogenidem nebo dihalogenidem fosfonité kyseliny vzorce R_o-P(OH)$_2$, například s dichloridem, benzenfosforité kyseliny, s diesterem, esterhalogenidem nebo halogenidem kyseliny vzorce R_o-P(=O)(OH)$_2$, například s dichloridem benzenfosfonové kyseliny, nebo thionylchloridem, se pak mohou vyrobit jejich anhydridy.

Přitom se cyklické anhydridy vzorce IIa tvoří výhodně in situ a bez izolace se používají k další reakci. Iminoethery (iminoestery) vzorce II se mohou získat například tím, že se nitril vzorce II uvádí v reakci obvyklým způsobem, výhodně za katalýzy kyselinou, s odpovídajícím alkoholem, jako nižším alkanolem, fenolem, amino(nižší)alkanolem nebo nižším alkandiolem, například s methanolem, ethanolem, fenolem, 4-amino-2-methylpentan-2-olem nebo 2-methylpentan-2,4-diolem. Z nitrilů lze získat dále obvyklou hydrolýzou primární amidy vzorce II. Nitrily vzorce II se mohou získat analogickým způsobem, jako je popsán shora pro odpovídající estery, tím, že se jako výchozí látky použije nitrilu kyseliny vzorce IIb.

N-Nesubstituované estery vzorce II a odpovídající nitrily se mohou substituovat na atomu dusíku obvyklým způsobem, například působením činidla, zavádějícího zbytek R_1.

Výchozí látky vzorce III se mohou vyrábět například tím, že se v odpovídajícím derivátu nitrooxobenzopyranu redukuje nitroskupina obvyklým způsobem, například pomocí paládia na aktivním uhlí katalyticky aktivovaným vodíkem, například v dimethylformamidu při atmosférickém tlaku, na aminoskupinu.

Shora zmíněné výchozí látky jsou buď známé nebo se mohou vyrábět o sobě známými metodami, derivát 3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyranu například tím, že se odpovídající methylsulfinylacetofenon vzorce

HO—Ph—C(=O)—CH_2—S(=O)—CH_3

v němž

Ph má shora uvedený význam,

kondenzuje v přítomnosti báze, například uhličitanu draselného ve vodě s příslušným aldehydem, například s formaldehydem, z takto získaného derivátu 3-hydroxymethyl-3-methylsulfonyl-2,3-dihydro-4-oxo-4H-1-benzopyranu se tepelně odštěpí methansulfinová kyselina, například ve vroucím toluenu a takto získaný derivát 3-hydroxymethyl-4-oxo-4H-benzopyranu se zahřívá s koncentrovanou, například se 70% kyselinou dusičnou, na mírné teploty, například asi na 40 °C.

Přímá příprava zmíněných nitroderivátů spočívá v tom, že se odpovídající nitroacetofenon zahřívá v přítomnosti mravenčanu sodného se smíšeným anhydridem octové a mravenčí kyseliny, například na teplotu varu.

Z aminů vzorce III se mohou získat obvyklým způsobem, například reakcí s odpovídajícím esterem halogenmravenčí kyseliny,

popřípadě s anhydridem karboxylové kyseliny nebo reakcí s organickým disulfidem, například s di(nižší)alkyldisulfidem, v přítomnosti organické sloučeniny trojmocného fosforu, například trifenylfosfinu, jejich reaktivní deriváty.

Karboxamidy odvozené od 3-amino-4-oxo--4H-1-benzopyranů vzorce III se mohou vyrábět dále tím, že se odpovídající 4-oxo-2,3--dihydro-4H-1-benzopyran oximuje obvyklým způsobem, například reakcí s isoamylnitrilem, v poloze 3 a na takto získaný oxim se nechá působit vodík v přítomnosti příslušného anhydridu karboxylové kyseliny a jemu odpovídajícího karboxylátu alkalického kovu, jakož i paládia na síranu barnatém.

Sloučeninu vzorce I získanou postupem podle vynálezu lze přeměnit obvyklým způsobem na jinou sloučeninu vzorce I.

Tak například lze do sloučeniny vzorce I, která byla získána postupem podle vynálezu, a v němž R_1 znamená vodík, zavést nižší alkylový zbytek, nižší alkenylový zbytek, hydroxy(nižší)alkylový zbytek nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylový zbytek R_1, například reakcí s činidlem zavádějícím tento zbytek, jako s reaktivním esterem, například s esterem dotyčného alkoholu s minerální kyselinou nebo sulfonovou kyselinou nebo s epoxidem odvozeným od tohoto alkoholu. Estery minerálních kyselin jsou přitom především estery odvozené od halogenové kyseliny, jako od chlorovodíkové kyseliny, bromovodíkové kyseliny nebo jodovodíkové kyseliny, jakož i estery odvozené od sírové a sulfonové kyseliny především pak estery s aromatickými nebo alifatickými sulfonovými kyselinami, jako estery s methan-, ethan-, ethen-, benzen-, p-brombenzen- nebo p-toluensulfonové kyseliny.

Epoxidy jsou například představovány epoxidy odvozenými od nižších alkylových zbytků R_1 s alespoň dvěma atomy uhlíku v alkylové části. Analogickým způsobem lze etherifikovat také hydroxyskupinu jako substituent R nižším alkylovým zbytkem.

Shora uvedené reakce se provádějí obvyklým způsobem, popřípadě v přítomnosti bazického kondenzačního činidla, jako bazické sloučeniny s kovem, například hydroxidu alkalického kovu nebo hydroxidu kovu alkalické zeminy, uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, hydridu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo sloučeniny uhlovodíku s alkalickým kovem, dusíkaté báze, například terciárního aminu, popřípadě v inertním rozpouštědle a/nebo za chlazení nebo zahřívání, například v rozmezí teplot od asi —10 do asi 105 °C.

Bazickými sloučeninami kovů jsou zejména hydroxid popřípadě uhličitan sodný a draselný, methoxid sodný, hydrid sodný, diisopropylaminlithium a fenyl-, jakož i butyllithium. Dusíkatými bázemi jsou zejména pyridin, triethylamin nebo chinolin.

Shora uvedené reakce se provádějí obvyklým způsobem v přítomnosti nebo v nepřítomnosti ředidel, kondenzačních činidel a/ /nebo katalytických činidel, popřípadě při snížené nebo zvýšené teplotě, v uzavřené nádobě a/nebo v atmosféře inertního plynu.

Vždy podle reakčních podmínek a podle použitých výchozích látek se získají popřípadě solitvorné reakční produkty ve volné formě nebo ve formě svých solí, které se dají obvyklým způsobem vzájemně přeměňovat nebo se dají přeměňovat na jiné soli.

Tak lze sloučeniny vzorce I získat ve formě jejich solí s bázemi; tyto soli se mohou obvyklým způsobem, například reakcí volné sloučeniny s odpovídajícím bazickým činidlem jako s hydroxidem kovu I. a II. periodického systému prvků, například s hydroxidem, uhličitanem, hydrogenuhličitanem, amidem nebo hydridem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo s vhodným nižším alkoxidem alkalického kovu, s kysličníkem mědi nebo s kysličníkem zinečnatým, nebo s amoniakem nebo aminem převést na sůl, především na terapeuticky použitelnou sůl. Z odpovídajících solí se dají uvolnit volné sloučeniny vzorce I obvyklým způsobem, například reakcí s kyselými činidly.

Tyto a další soli se mohou používat k čištění nových sloučenin, například tím, že se volné sloučeniny převedou na své soli, ty se izolují a znovu se převedou na volné sloučeniny. V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí rozumí se v části předcházející i v části následující pod volnými sloučeninami podle smyslu a účelu popřípadě také odpovídající soli.

Získané směsi isomerů se mohou na základě fyzikálně-chemických rozdílů složek rozdělit známým způsobem na oba stereoisomery, tj. čisté isomery, například chromatograficky a/nebo frakční krystalizací. Výhodně se izoluje účinnější z isomerů.

Vynález se týká také těch forem provedení postupu, při nichž se jako výchozích látek používá sloučenin, které byly získány jako meziprodukt na některém libovolném stupni postupu a provedou se chybějící reakční stupně, nebo při nichž se výchozí látky tvoří za reakčních podmínek nebo při nichž se výchozí látky používají ve formě svých derivátů, jako svých solí a/nebo ve formě směsí isomerů nebo isomeru.

Účelně se používá pro provádění reakcí podle vynálezu takových výchozích látek, které vedou ke skupinám reakčních produktů, zvláště zmíněným na začátku, a především ke zvláště popsaným nebo zdůrazněným konečným látkám.

U farmaceutických přípravků podle vynálezu, které obsahují sloučeniny vzorce I nebo farmaceuticky použitelné soli takových sloučenin se solitvornými skupinami se jedná o přípravky k enterálnímu, jako orálnímu nebo rektálnímu, jakož i parenterálnímu podání teplokrevným, které obsahují farmako-

logicky účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosným materiálem.

Nové farmaceutické přípravky obsahují asi 10 % až asi 95 %, výhodně od asi 20 % do asi 90 % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu se mohou používat ve formě dávkovacích jednotek, jako dražé, tablety, kapsle, čípky nebo ampule.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísicích, granulačních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů. Tak lze farmaceutické přípravky pro orální aplikaci získat tím, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje a směs, popřípadě granulát, popřípadě nebo po přidání vhodných pomocných látek se lisuje na tablety nebo na jádra dražé.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózové přípravky a/nebo fosforečnany vápenaté, například fosforečnan vápenatý nebo střední fosforečnan vápenatý nebo pojidla, jako zmazovatělé škroby, například kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo bramborový škrob, želatina, tragant, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon, a/nebo popřípadě látky umožňující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylovaný škrob, příčně zesítěný polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl jako alginan sodný, pomocná činidla jako především regulátory tekutosti a lubrikátory, například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové a/nebo polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky popřípadě rezistentními vůči účinku žaludečních šťáv, přičemž kromě jiného obsahují koncentrované roztoky cukrů, které obsahují popřípadě arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo kysličník titaničitý. Dále se používá roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel, nebo k výrobě povlaků rezistentních vůči žaludečním šťávám, roztoků vhodných celulózových přípravků, jako ftalátu acetylcelulózy nebo ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy. Tablety nebo jádra dražé opatřené povlaky mohou obsahovat příměs barviv nebo pigmentů, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinné látky.

Dalšími, orálně aplikovatelnými farmaceutickými přípravky jsou zasouvací kapsle ze želatiny, jakož i měkké uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovadla, jako glycerolu nebo sorbitolu. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako laktózou, pojidly, jako škroby a/nebo kluznými látkami, jako mastkem nebo hořečnatou solí kyseliny stearové a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována výhodně ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo tekuté polyethylenglykoly, přičemž se mohou rovněž přidávat stabilizátory.

Pro parenterální aplikaci jsou vhodné především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve formě soli rozpustné ve vodě, dále suspenze účinné látky, jako jsou odpovídající olejovité injekční suspenze, přičemž se používá vhodných lipofilních rozpouštědel nebo dalších prostředků, jako jsou mastné oleje, například sezamový olej nebo syntetické estery mastných kyselin, například ethyloleát nebo triglyceridy, nebo se používá vodných injekčních suspenzí, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například natriumkarboxymethylcelulózu, sorbit a/nebo dextran a popřípadě také stabilizátory.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky použitelné soli se mohou jako farmakologicky účinné látky používat zejména jako antiflogistika, jakož i jako analgetika, výhodně ve formě farmaceutických přípravků. Dávka účinné dávky závisí na druhu teplokrevného jedince, na tělesné hmotnosti a stáří a na individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace. Průměrně se teplokrevnému jedinci o hmotnosti asi 70 kg aplikuje denní dávka od asi 50 do asi 200 mg, výhodně od asi 75 do asi 150 mg účinné látky.

Následující příklady ilustrují shora popsaný vynález. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném případě neomezují. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 500 mililitrů, která je spojena s destilačním nástavcem a kondenzátorem, se předloží 3,5 gramů (0,013 mol) 1,1-dioxidu methylesteru 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové kyseliny, 2,1 g (0,013 mol) 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu a 100 ml absolutního xylenu. Potom se do získané suspenze zavádí 5 minut dusík. Potom se reakční směs podrobí patnáctihodinové pomalé destilaci, přičemž již po 10 minutách zahřívání se veškeré složky rozpustí. Rozpouštědlo se nahradí každé 2 hodiny. Potom se směs ochladí na 50 °C, vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Po vysušení se získá 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid, ve formě nahnědlých krystalů o teplotě tání 290 °C (rozklad).

Příklad 2

Postupem podle příkladu 1 se mohou vyrobit také následující sloučeniny:

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4,6,7,8-tetrahydro-4-oxocyklopenta[g]-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

teplota tání 293 až 295 °C,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

teplota tání 272 až 275 °C,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-8-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

teplota tání 303 až 305 °C,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-6-methyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

teplota tání 279 °C (rozklad),

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-chlor-8-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

teplota tání 292 až 295 °C,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-4,1-dioxid,

teplota tání 292 až 297 °C,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methoxy-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

teplota tání 272 až 276 °C,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

teplota tání 286 až 291 °C (rozklad),

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-6-chlor-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

2-methyl-3,4-dihydro-3-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-6,8-dichlor-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid a

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-8-methyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid.

Příklad 3

8,1 g 1,1-dioxidu methylesteru 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové kyseliny a 5,7 g 4-methyl-7-aminokumarinu se rozpustí ve 280 ml xylenu a tento roztok se za účelem odstranění methanolu vzniklého při reakci (destilací) zahřívá 2 1/2 hodiny na lázni o teplotě 170 stupňů Celsia. Dále se nechá směs vařit 5 hodin pod zpětným chladičem, ochladí se a sraženina se odfiltruje. Tato sraženina se za tepla digeruje se 100 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové, poté se přidá 100 ml chloroformu a směs se protřepává. Zbytek se odfiltruje, postupně se promyje vodou, ethanolem, methylenchloridem a diethyletherem a vysuší se. Získá se 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-methyl-2H-1-benzopyran-7-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid o teplotě tání přes 285 °C.

Příklad 4

5 g 2-methyl-4-oxo-(N-4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu se rozpustí ve směsi 125 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného a 100 ml methanolu při 50 °C. Roztok se ochladí na 5 °C a žluté krystaly monohydrátu sodné soli 2-methyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu o teplotě tání 240 až 245 °C (rozklad) se izolují.

Příklad 5

5 g monohydrátu sodné soli 2-methyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu se rozpustí v 900 ml methanolu a 400 ml vody a k tomuto roztoku se přidá roztok 1,65 g dihydrátu síranu zinečnatého v 50 ml vody. Získá se zinečnatá sůl 2-methyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu o teplotě tání 280 stupňů Celsia (rozklad).

Příklad 6

5 g monohydrátu sodné soli 2-methyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu se rozpustí v 1000 ml methanolu a 200 ml vody a k tomuto roztoku se přidá roztok 1,2 g octanu měďnatého. Získá se

měďnatá sůl 2-methyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu o teplotě tání nad 300 °C.

Příklad 7

12,7 g 1,1-dioxidu methylesteru 4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxylové kyseliny a 9,7 g 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu se v 500 ml xylenu po dobu 5 minut podrobí uvádění dusíku, potom se směs pomalu zahřeje k varu a 15 hodin se destiluje za příležitostného doplnění rozpouštědla. Směs se nechá ochladit na 50 °C, pevný podíl se odfiltruje a promyje se ethanolem. Po vysušení se získá 4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid o teplotě tání 288 až 290 °C.

Reakcí této sloučeniny s reaktivním esterem ethanolu, například s ethyljodidem, se získá 2-ethyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid a reakcí s reaktivním esterem allylalkoholu, například s allylbromidem, se získá 2-allyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid, teplota tání 200 °C.

Příklad 8

Tablety obsahující 25 mg 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu se mohou vyrobit například následujícím způsobem:

Složení (pro 10 000 tablet)

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid (účinná látka)	250 g
laktóza	460 g
kukuřičný škrob	650 g
polyvinylpyrrolidon	20 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	10 g
koloidní kysličník křemičitý	10 g
voda	podle potřeby

Účinná látka, laktóza a 450 g kukřičného škrobu se smísí a směs se zvlhčí vodný roztokem polyvinylpyrrolidonu. Směs se granuluje, granulát se vysuší a potom se přimísí hořečnatá sůl kyseliny stearové, koloidní kysličník křemičitý a zbytek kukuřičného škrobu. Směs se protluče sítem, slisuje se do tablet o hmotnosti 140 mg (průměr: 7 mm).

Příklad 9

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 8, se mohou vyrobit také tablety obsahují vždy 25 mg

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4,6,7,8-tetrahydro-4-oxocyklopenta[g]-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-8-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-6-methyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methoxy-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-6-chlor-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-3-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-6,8-dichlor-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-4,6,7,8-tetracyklopenta[g]-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hydroxy-8-methyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu a

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-4-methyl-2H-1-benzopyran-7-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu.

Příklad 10

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 8 se mohou vyrobit také tablety obsahující 25 mg

2-methyl-N-(6-chlor-8-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydro-4H-1-benzopyran-3-yl)-3-karboxamid-1,1dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(6-chlor-7-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

monohydrátu sodné soli 2-methyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

hydrátu sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4,6,7,8-tetrahydro-4-oxocyklopenta[g]-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

hydrátu sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1-dioxidu,

hydrátu sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methoxy-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

hydrátu sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-8-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

hydrátu sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-8-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

hydrátu sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

2-ethyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu a

2-allyl-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,3-benzopyran-3-yl)-3,4-dihydro 2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu.

Příklad 11

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 4, se mohou dále vyrobit následující sloučeniny:

hydrát sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methoxy-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

teplota tání 235 až 239 °C,

hydrát sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

teplota tání 234 až 236 °C,

hydrát sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-8-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

teplota tání 239 až 241 °C,

hydrát sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6-methyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

teplota tání 235 až 239 °C,

monohydrát sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

teplota tání 240 až 241 °C,

hydrát sodné soli 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimethyl-4H-1-benzopyran-3-yl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

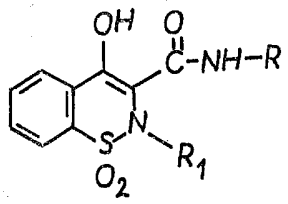
teplota tání 260 až 261 °C,

monohydrát sodné soli 2-methyl-N-(6-chlor-7-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydro-4H-1-benzopyran-3-yl)-3-karboxamid-1,1-dioxidu,

teplota tání 239 až 241 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových 3,4-dihydro-2H--1,2-benzothiazin-1,1-dioxidů obecného vzorce I

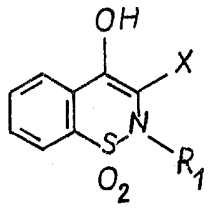


(I)

v němž

R znamená benzopyronový zbytek, který je popřípadě substituován jednou nebo několikrát nižší alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkylenovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem a/nebo trifluormethylovou skupinou, a

R_1 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, hydroxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, a jejich solí, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

v němž

X znamená popřípadě funkčně obměněnou karboxylovou skupinu, nebo na její sůl, působí sloučeninou obecného vzorce III

$$R—NH_2 \qquad (III),$$

v němž

R má shora uvedený význam, nebo jejím reaktivním derivátem, načež se popřípadě získaná sůl přemění na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl nebo se získaná sůl přemění na volnou sloučeninu.

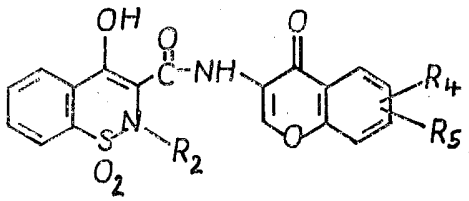
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na sloučeninu vzorce II, v němž X znamená esterifikovanou karboxylovou skupinu a R^1 má shora uvedený význam, nebo na její sůl, působí aminem vzorce III, v němž R má shora uvedený význam.

3. Způsob podle jednoho z bodů 1 a 2 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž

R znamená 2-oxo-2H-1-benzopyranylový zbytek, který je vázán v poloze 3, 4, 6 nebo 7 nebo 4-oxo-4H-1-benzopyranylový zbytek, který je vázán v poloze 3 nebo 6 nebo 7, přičemž tento zbytek je popřípadě substituován nižší alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem s atomovým číslem až 35 a to jednou nebo několikrát nebo je na dvou sousedních atomech uhlíku popřípadě substituován nižší alkylenovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_1 znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich solí s bázemi, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin vzorců II a III, v nichž R a R_1 mají shora uvedené významy a X má výnam uvedený v bodě 1 nebo 2, nebo jejich solí.

4. Způsob podle jednoho z bodů 1 a 2 k výrobě sloučenin obecného vzorce Ib

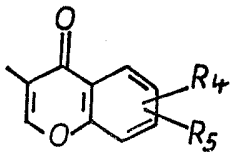


(Ib)

v němž

R_2 znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně znamenají 3- až 4-členný nižší alkylenový zbytek vázaný na sousední atomy uhlíku s až 4 atomy uhlíku, a jejich solí s bázemi, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá odpovídajících sloučenin vzorců II a III nebo jejich solí, v nichž R_1 má význam uvedený shora pro R_2 a R znamená zbytek obecného vzorce IIIa



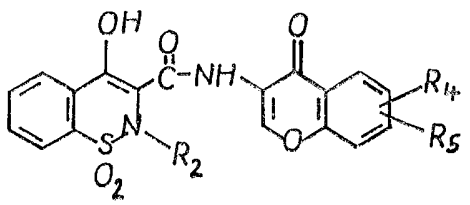
(IIIa)

v němž

R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně znamenají 3- nebo 4-členný nižší alkylenový zbytek s až 4 atomy uhlíku vázaný na sousedních atomech uhlíku, a

X má význam uvedený v bodě 1 nebo 2.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 a 2 k výrobě sloučenin obecného vzorce Ib

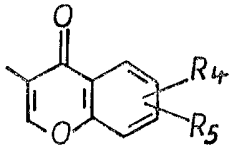


(Ib)

v němž

R_2 znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich solí s bázemi, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá odpovídajících sloučenin vzorců II a III nebo jejich solí, v nichž R_1 má výnam uvedený shora pro symbol R_2, X má význam uvedený v bodě 1 nebo 2 a R znamená zbytek obecného vzorce IIIa



(IIIa)

v němž

R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 a 2 k výrobě 2-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-N-[4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl]-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu nebo jeho soli s bází, vyznačující se tím, že se používá jako výchozích látek odpovídajících sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž R znamená 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-ylový zbytek, R_1 znamená methylovou skupinu a X má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, nebo jejich solí.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se získané sloučeniny převedou na své sodné soli nebo na zinečnaté soli.

Severografia, n. p., závod 7, Most