



(12) Ausschließungspatent

Ertelt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 273 257 A5

4(51) C 07 D 417/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 314 099 4	(22)	16.04.80	(44)	08.11.89
(31)	80666/85	(32)	16.04.85	(33)	JP

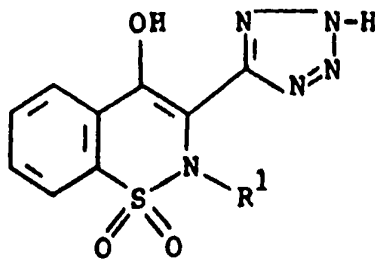
(71) siehe (73)
 (72) Nagakura, Issu, JP; Nakanishi, Susumu, US
 (73) Pfizer CORP., Colon, PA
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von bestimmten Benzothiazinen

(55) Herstellungsverfahren, Benzothiazine, Tetrazol-Derivate, selektive Inhibitoren, 5-Lipoxygenase
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bestimmten Benzothiazinen. Bestimmte substituierte 4-Hydroxy-2H-1,2-Benzothiazin-1,1-dioxide, deren 3-Position mit einer nicht-substituierten Tetrazol-5-yl-Gruppe besetzt ist, können als selektive Inhibitoren des 5-Lipoxygenase-Weges eingesetzt werden oder sie können als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von 2-substituierten oder 1-substituierten Tetrazol-5-yl-Verbindungen, welche ebenfalls als Inhibitoren für diesen Zweck eingesetzt werden können, dienen.

Erfindungsanspruch

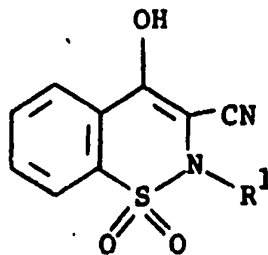
Verfahren zur Herstellung von bestimmten Benzothiazinen mit der Formel



II

worin R^1 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nOR^6$ ist, wobei m und n beide eine ganze Zahl von 1 bis 4 und R^6 Alkyl mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß es die Umsetzung einer Verbindung mit der Formel



V,

worin R^1 wie oben definiert ist, mit Natriumazid in Gegenwart eines Säureadditions-Salzes von Ammoniak oder von einem Amin in einem reaktionsinerten Solvens umfaßt.

Verfahren zur Herstellung von bestimmten Benzothiazinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von bestimmten 1,2-Benzothiazinen, die selektive Inhibitor-Aktivität gegenüber dem 5-Lipoxygenase-Weg (5-LO) zeigen. Genauer gesagt bezieht sie sich auf substituierte 4-Hydroxy-2H-1,2-Benzothiazin-1,1-dioxide, deren 3-Position mit einer nicht substituierten Tetrazol-5-yl-Gruppe besetzt ist. Diese in der 3-Position mit einer Tetrazol-5-yl-Gruppe substituierten 1,2-Benzothiazine können ferner als Ausgangsverbindungen verwendet werden, um an der 4-Hydroxygruppe gegebenenfalls substituierte und an der 1-Position oder der 2-Position der Tetrazol-5-yl-Gruppe substituierte, ebenfalls als Inhibitoren des 5-Lipoxygenase-Weges aktive Verbindungen herzustellen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Arachidonsäure ist der biologische Vorläufer einer Gruppe von endogenen Metaboliten, den Leukotrienen. Diese Metaboliten entstehen durch die Wirkung der Arachidonat-Lipoxygenase und führen zu allergischen Reaktionen. 5-Lipoxygenase beispielsweise katalysiert die Oxygenierung von Arachidonsäure am C-5-Atom. Dies ist die erste Stufe in der Biosynthese einer langsam reagierenden Substanz der Anaphylaxie (SRS-A), einem bronchokonstriktiven Mittel, von dem man annimmt, daß es allergisches Asthma in Menschen verursacht.

Obwohl die Entdeckung der entzündungshemmenden Aktivität von 1,2-Benzothiazinen zu intensiven Untersuchungen dieser Verbindungen, speziell ihrer 1,1-Dioxid-Derivate, worin der Substituent in 3-Position ein substituiertes Carboxamid ist, führte, scheint niemand 1,2-Benzothiazine mit einer heterocyclischen Einheit in 3-Position synthetisiert oder die Verwendung von 1,2-Benzothiazinen als Inhibitoren der 5-Lipoxygenase, offenbart zu haben.

28388-504603

Die inhibierende Wirkung einiger Strukturtypen von Verbindungen auf 5-LO ist in der Literatur beschrieben worden:

2,3,5-Trimethyl-6-(12-hydroxy-5,10-dodecadiinyl)-1,4-benzochinon (AA861);

Yoshimoto et al., Biochim. et Biophys. 713, 470-473 (1982),
und Analoga hiervon,

5,6-Methanoleukotrien-Derivate einschließlich KCN-TEI-6172,
und 5,8,11-Eicoatriinsäure (ETIA),

3-Amino-1-(m-trifluormethyl)phenyl-2-pyrazolin (Bw 755c),
Kriehshara et al., FEBS Letters 143, 13-16 (1982)

1-Phenyl-3-Pyrazolidon (Phenidon),
Carty et al., Prostaglandine 19, 671-679 (1980),

6,9-Pyrrolprostacyclin (U-60,257),
Bach et al., Prostaglandins, 23, 759-771 (1982), und

Tetrazol-, Acylhydroxylamin-, Hydroxymethylketon- und Amid-Derivate ungesättigter, mit Arachidonsäure verwandter Fettsäuren, EP-104.468, veröffentlicht am 14. April 1984.

Aus der umfassenden medizinischen Bedeutung der Probleme von Bronchokonstriktion und Lungenerkrankungen erwächst der Bedarf für selektive und wirksame Inhibitoren von 5-LO, damit die Bildung von SRS-A beim Menschen verhindert oder zumindest weitestgehend verringert wird, und, als Konsequenz, allergische Asthma-Reaktionen reduziert werden.

Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung werden Verfahren zur Herstellung bestimmter Benzothiazine zur Verfügung gestellt, die eine selektive

273257

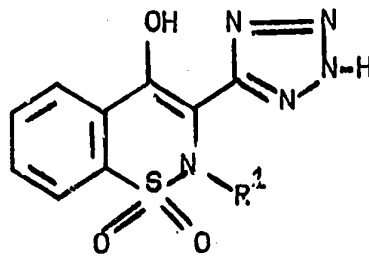
- 2a -

Inhibitor-Aktivität gegenüber 5-LO aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen bereitzustellen, die als wirksame selektive Inhibitoren von 5-LO eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen der Formel II hergestellt



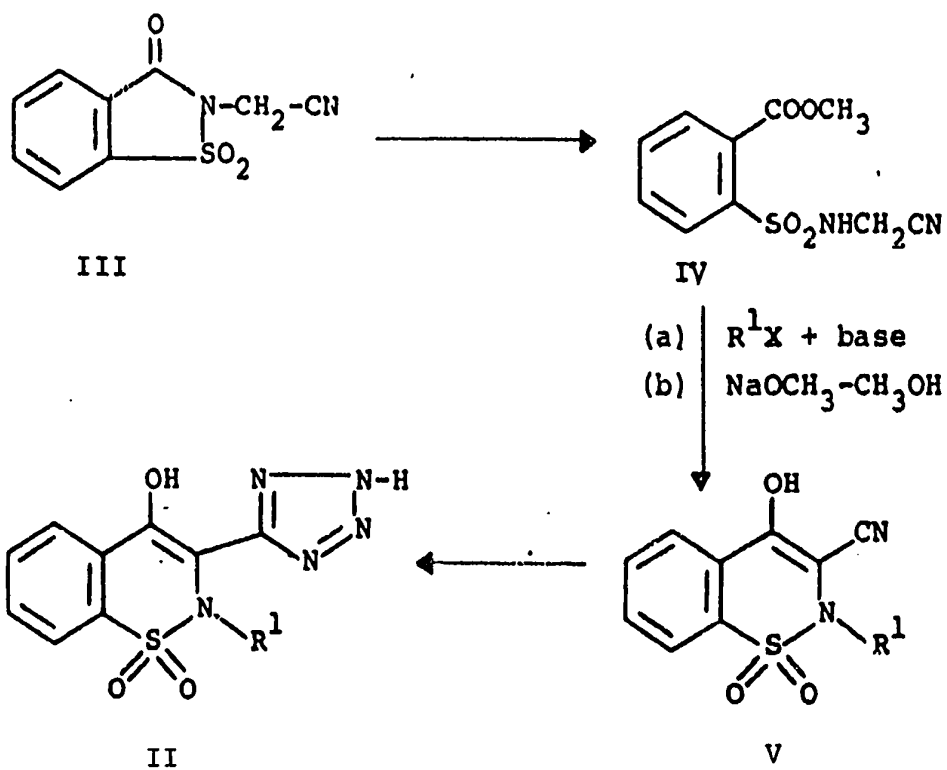
II

worin R^1 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nOR^6$ ist, wobei m und n beide eine ganze Zahl von 1 bis 4 und R^6 Alkyl mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen ist,

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind jene mit der Formel III, worin R^1 Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Methoxyethoxymethyl ist.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind jene, in denen R^1 der Ethylrest ist.

Die Verbindungen dieser Erfindung werden aus N-Cyanomethylsaccharin (2-Cyanomethyl-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid) durch die Reaktionsfolge hergestellt, die unten verkürzt vorgestellt ist:



Im ersten Schritt wird N-Cyanomethylsaccharin (III) durch Spaltung des cyclischen Imids mittels Reaktion mit einem Alkalimetallalkoholat, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, in einem C₁₋₄-Alkanol-Solvens in o-Carboalkoxy-N-cyanomethylbenzolsulfonamid (IV) umgewandelt. Natriummethanolat-Methanol repräsentiert das bevorzugte System für die Spaltungsreaktion. Im allgemeinen schwankt das molare Verhältnis von cyclischem Imid zu Alkalimetallalkoholat von etwa 1:1,5 bis etwa 1:0,5. Das molare Verhältnis dieser Reaktionskomponenten ist nicht entscheidend. In der Praxis wird jedoch ein Molverhältnis von 1:1,1 bis 1:0,5 für vorteilhaft gehalten. Methanol wird im allgemeinen als Solvens verwendet, ungeachtet des verwendeten Alkalimetallalkoholates. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von unterhalb Raumtemperatur und vorzugsweise von 5-10°C durchgeführt, um Nebenreaktionen möglichst gering zu halten.

Das Produkt (IV) wird durch Neutralisieren der Reaktionsmischung isoliert, wünschenswerterweise unterhalb von Raumtemperatur, d.h. von 10-15°C, und der ausgefallene Feststoff wird gewonnen.

Der zweite Schritt umfaßt die Alkylierung der Sulfonamid-Einheit von (IV) mit dem entsprechenden Halogenid R¹-X, worin X Iod, Chlor oder Brom ist, in Gegenwart eines Säureakzeptors und in einem reaktionsinerten Solvens. Die Reaktanden werden im allgemeinen in stöchiometrischen oder annähernd stöchiometrischen Mengen bei einer Temperatur von etwa 25°C bis 5°C miteinander umgesetzt. Als reaktionsinerte Solventien eignen sich jene, die nicht in einem gewissen Ausmaß mit den Reaktanden und/oder Produkten in einer solchen Weise abreagieren, daß sie die Ausbeute einer gegebenen Reaktion bedeutend verringern. Vertreter solcher Solventien sind Aceton, Wasser, N,N-Dimethylformamid, Methylenchlorid, Chloroform und Mischungen hieraus.

Die Wahl des Säureakzeptors hängt in gewissem Maße von dem verwendeten Solvenssystem ab. Um eine optimale Entfernung von Nebenprodukten aus dem Reaktionsgemisch zu erreichen, ist es wünschenswert, einen Säureakzeptor zu gebrauchen, der im verwendeten Solvenssystem löslich ist. Man kann jedoch auch Säureakzeptoren verwenden, die im Solvens unlöslich sind. Wäßrige Systeme sind die vielseitigeren Systeme, da sowohl anorganische als auch organische Säureakzeptoren verwendet werden können. Wird ein nicht-wäßriges System benutzt, sind tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin, N-Ethylpiperidin und N,N-Dimethylanilin geeignete Säureakzeptoren. Wäßrige Systeme erlauben die Verwendung der schon genannten Basen und auch die von anorganischen Basen wie z.B. Alkalimetallhydroxiden und -carbonaten. Selbstverständlich können anorganische Basen in nicht-wäßrigen Solventien verwendet werden. Beispielsweise können die oben aufgezählten anorganischen Basen in N,N-Dimethylformamid benutzt werden, wie die Fachleute bemerken werden.

Die Verbindungen mit der Formel (IV) und N-substituierte Derivate mit der Formel (IV) können auf Wunsch nach bekannten Verfahren isoliert werden oder sie können in die cyclischen Verbindungen mit der Formel (V) umgewandelt werden. Es wird im allgemeinen bevorzugt, die Verbindung mit der Formel (IV) zumindest in konzentrierter Form zu erhalten, bevor sie zu einer Verbindung mit der Formel (V) cyclisiert wird.

Die Cyclisierung der Verbindungen mit der Formel (IV) (N-unsubstituierte oder N-substituierte Derivate hiervon) läßt sich mittels Alkalimetall(C_{1-4})alkoholat-(C_{1-4})Alkanol und insbesondere mittels Natrium- (oder Kalium-)methanolat-Methanol in einem Kohlenwasserstoff-Solvens wie Toluol, Benzol, Xylol, n-Hexan etwa bei Raumtemperatur leicht durchführen. Die cyclisierten Verbindungen mit der Formel (V) werden durch bekannte Verfahren gewonnen, wie z.B. durch

Einengen des Reaktionsgemischs, Zugabe von Wasser zum Konzentrat, gefolgt von dessen Ansäuerung, und Abtrennung des Produkts durch Filtration, sofern es als Niederschlag anfiel, oder durch Extraktion mit einem geeigneten, mit Wasser nicht mischbaren Solvens. Alternativ wird die Reaktionsmischung nicht eingengt, sondern mit Wasser extrahiert, und der Extrakt wird danach angesäuert.

Die Umwandlung der Verbindungen mit der Formel (V) in die Tetrazol-5-yl-Derivate mit der Formel (II) wird durch Reaktion der Cyanoderivate, Formel (V), mit Azidion in Gegenwart eines Säureadditions-Salzes von Ammoniak oder von Aminen und in einem reaktionsinerten Solvens durchgeführt. Das Azidion kann aus einer Vielzahl von Quellen stammen. Das einzige Kriterium ist offensichtlich, daß die jeweils ausgewählte Quelle in der Lage ist, unter den Bedingungen, d.h. Solvens, Temperatur einer gegebenen Reaktion in der Lage ist, Azid freizusetzen. Geeignete Quellen für Azidionen sind anorganische und organische Azide. Im Fall organischer Azide muß der organische Rest stark elektronenziehender Natur sein. Charakteristische Quellen für Azidionen sind Metallazide, insbesondere Alkalimetallazide, Trialkylsilylazide mit ein bis vier Kohlenstoffatomen in jeder der Alkylgruppen wie z.B. Trimethylsilylazid und Triethylsilylazid, Tetra-n-butylammoniumazid, Tetramethylguanidiniumazid, Stickstoffwasserstoffsäure, Ammoniumazid, Trifluormethylazid, N,N-Dimethylaniliniumazid, N-Methyl-morpholiniumazid und Triethylammoniumazid.

Das Molverhältnis von Azid zur Cyano-Reaktanden mit der Formel (V) wird im allgemeinen im Bereich von etwa 1:1 bis etwa 6:1 gehalten. Höhere Relationen können verwendet werden, sind jedoch im allgemeinen von verringerten Ausbeuten des gewünschten Tetrazol-Produkts begleitet. In der Praxis wurde gefunden, daß Molrelationen von 2:1 hohe Ausbeuten der gewünschten Tetrazol-5-yl-Verbindungen mit der Formel (II)

liefern.

Die Gegenwart von etwa 1 bis etwa 5 Mol Ammoniumchlorid oder Säureadditions-Salzen von Aminen während der Reaktion, bezogen auf die Azid-Reaktante, ist wünschenswert. Die Säureadditions-Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen können verwendet werden. Die Natur des Säureteils des Säureadditions-Salzes ist unwesentlich für die Funktionsfähigkeit dieses Verfahrens. Es werden jedoch bestimmte Säureadditions-Salze anderen aus solchen Gründen wie Verfügbarkeit, Einfachheit der Herstellung und Löslichkeit in der Reaktionsmischung vorgezogen. Die Eignung eines gegebenen Amin-Säureadditions-Salzes wird leicht durch Ausführen des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung dieses speziellen Amin-Säureadditions-Salzes ermittelt. Vorteilhafte Säureadditions-Salze sind die Salze mit Mineralsäuren und organischen Säuren wie z.B. Alkansulfonsäuren wie Methan- und Ethansulfonsäuren, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphtalinsulfonsäuren, Alkansäuren wie Essigsäure, n-Buttersäure, Octansäure, Benzoesäure und substituierte Benzoesäuren und Kationenaustauscher-Harze. Die bevorzugten Amin-Säureadditions-Salze sind die Hydrochlorid-Salze von tertiären Aminen wie z.B. Triethylamin, Tri-n-propylamin, Tri-n-butylamin, Trimethylamin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylpiperidin und N-Methylmorpholin wegen der zufriedenstellenden Umwandlung von Nitril zu Tetrazol, die sie in diesem Verfahren gewährleisten. Besonders bevorzugt ist Ammoniumchlorid.

Geeignete reaktionsinerte Solventien für dieses Verfahren sind N,N-Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Trichlorethane, Chloroform und Methylchlorid, Ether, wie z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethyl- und Diethylether von Ethylenglycol und Diethylenglycol, makrocyclische Polyether (Kronenverbindungen), Benzol, Xylol,

Tetralin und Pyridin. DMF ist ein vorteilhaftes Solvens in Hinblick auf die erwünschten Ausbeuten, die es gewährleistet, und die Leichtigkeit der Gewinnung der Tetrazolprodukte hieraus.

Um die Reaktion zu beschleunigen, sollte wünschenswerterweise ein solches Solvens gewählt sein, das alle Reaktionspartner vollständig löst. Wie der Fachmann erkennt, ist jedoch vollständige Löslichkeit nicht notwendig. Partielle Löslichkeit der Reaktionspartner im Solvenssystem reicht aus, um die Reaktion mit einer annehmbaren Geschwindigkeit ablaufen zu lassen.

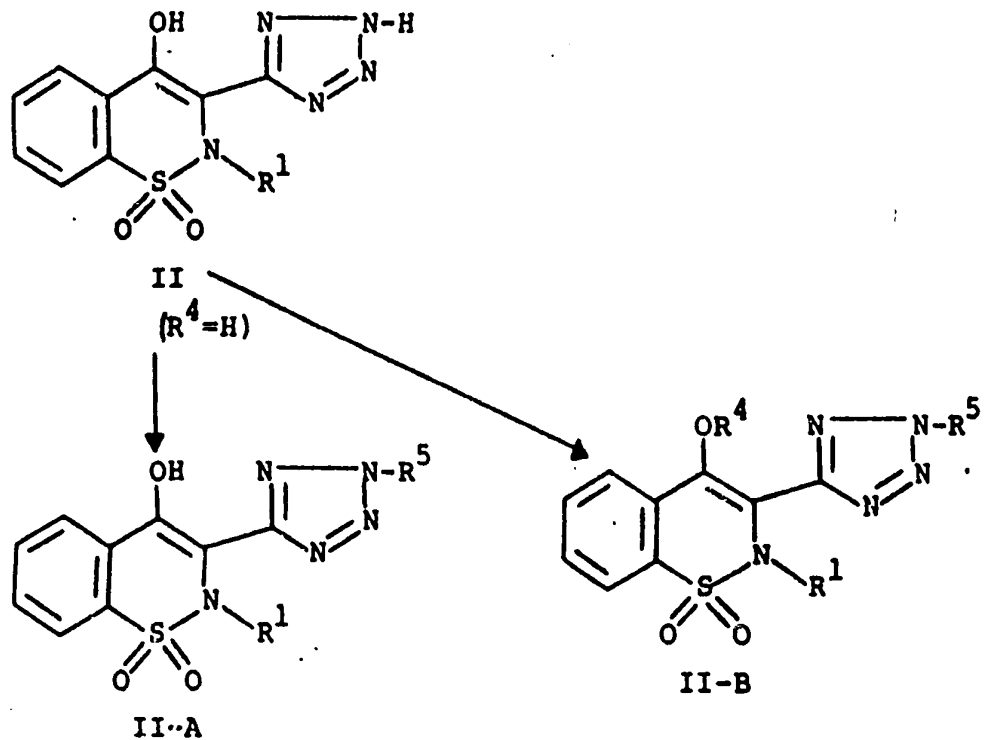
Die Reaktion wird im allgemeinen im Bereich von etwa 20°C bis etwa 110°C durchgeführt. Der vorteilhafte Temperaturbereich liegt zwischen etwa 25°C und etwa 80°C und der bevorzugte Bereich zwischen etwa 40°C und etwa 70°C. Die Temperatur ist kein entscheidender Faktor, und niedrigere und höhere Temperaturen können verwendet werden. Niedrigere Temperaturen erfordern natürlich längere Reaktionszeiten als dies die höheren tun. Temperaturen oberhalb von etwa 110°C werden normalerweise vermieden, um Zersetzung von Reaktionspartnern und Produkten möglichst gering zu halten.

Der Reaktionszeitraum hängt teilweise von den Reaktionspartnern und dem verwendeten Solvenssystem ab. Als allgemeine Regel gilt, daß die Reaktion innerhalb eines Zeitraums im Bereich von etwa 2 bis etwa 24 Stunden vollständig ist.

Bei der Umwandlung von Verbindungen mit der Formel (V) zu solchen mit der Formel (II) führt auch die Verwendung einer Säure anstelle von Säureadditions-Salzen des Ammoniak oder von Aminen zu zufriedenstellender Umsetzung. Säuren wie die oben bei den Säureadditions-Salzen von Aminen aufgezählten sind Vertreter geeigneter Säuren.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel II können in 4-Acyloxyverbindungen und in der 2-Position oder 1-Position der Tetrazolyl-Gruppe acylierte oder alkylierte bzw. aralkylierte Verbindungen umgewandelt werden, wobei ebenfalls Verbindungen mit selektiver Inhibitor-Aktivität gegenüber dem 5-Lipoxygenase-Weg erhalten werden.

Das Reaktionsschema für die Weiterverarbeitung durch Acylierung ist im folgenden wiedergegeben:



Diese Acylierung wird unter standardmäßigen Acylierungsbedingungen durchgeführt, wobei die passende Säure, das Acylhalogenid oder Acylanhydrid eingesetzt wird. Geeignete Solventien für die Acylierungsreaktion sind aromatische Kohlenwasserstoffe wie z.B. Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Dichlormethan und Chloroform. Wenn das Acylierungsmittel eine Flüssigkeit ist, z.B. Essigsäureanhydrid, wird es vorteilhaft im Überschuß eingesetzt, um sowohl als Reaktionspartner als auch als Solvens zu dienen. Wenn man die Isolierung des Acylderivats wünscht, führt man die Reaktion bei Temperaturen im Bereich von etwa 5°-25°C durch, um thermale Zersetzung des Tetraxolderivates unter Verlust von Stickstoff zu vermeiden.

Die Acylierung mit dem geeigneten Acylhalogenid wird in Gegenwart eines Säureakzeptors wie z.B. Pyridin, Triethylamin, N-Methylmorpholin oder N,N-Dimethylanilin bei Temperaturen von 5°C-25°C in einem Solvens wie z.B. einem der oben aufgezählten durchgeführt. Alternativ kann ein Überschuß des Säureakzeptors, z.B. Pyridin, als Solvens verwendet werden. Die Acylierung mit einer Säure wird in einem Solvens wie z.B. einem der oben aufgezählten und in Gegenwart eines wasserentziehenden Verknüpfungsmittels wie z.B. Dicyclocarbodiimid nach bekannten Verfahren durchgeführt.

Die Produkte der Acylierung werden, wenn dies gewünscht wird, mittels üblicher Verfahren, wie z.B. Filtration oder, wenn sich kein Feststoff bildet, Einengen des Reaktionsgemischs zu einem Öl, isoliert. In vielen Fällen kann man das angefallene

ölige Produkt durch Zugabe von n-Hexan oder einem anderen Solvens als Feststoff oder als kristallines Produkt erhalten. Wenn ein Acylhalogenid als Acylierungsmittel in Gegenwart eines Überschusses an Säureakzeptor verwendet wird, werden die Produkte bequemerweise durch Verdünnen des Reaktionsgemischs mit wäßriger Säure, z.B. verdünnter Salzsäure, und Abtrennen des festen Produkts mittels Filtration gewonnen. Wenn kein Überschuß an Säureakzeptor verwendet wird, liefert das Verdünnen der Reaktionsmischung mit einem organischen Solvens und das Extrahieren der entstandenen Lösung mit wäßriger Säure (z.B. verdünnter HCl) und Wasser das acylierte Produkt.

Mono- oder diacylierte Produkte werden in Abhängigkeit vom stöchiometrischen Verhältnis von Acylierungsmittel zur Tetrazolreaktante mit der Formel (II) gebildet. Die Verwendung von bis zu einem Äquivalent des Acylierungsmittels pro Mol der Verbindung mit der Formel (II) liefert das Monoacylderivat als Hauptprodukt. Größere Mengen an Acylierungsmittel begünstigen die Diacylierung, d.h. Acylierung an der 4-Hydroxygruppe und an der Tetrazolgruppe. Die Verwendung von zwei oder mehr Äquivalenten begünstigt natürlich die Diacylierung.

Ein alternatives Verfahren zur Acylierung der Verbindungen mit der Formel (II) umfaßt das Umsetzen dieser Verbindungen mit der entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Verknüpfungsmittels wie z.B. einem Carbodiimid, Ethoxyacetylen, alpha-Chlorvinylethylether, N,N'-Carbonyldimidazol, N-Hydroxysuccinimid und 2-Ethyl-5-(3-sulfophenyl)-1,2-oxazolbetain. Bevorzugt als Verknüpfungsmittel ist Dicyclohexylcarbodiimid. Wenn man diese wasserentziehenden Verknüpfungsmittel zur Herstellung acylierter Produkte dieser Erfindung benutzt, werden sie den Standardverfahren gemäß angewendet. Beispielsweise werden die Verbindung mit der

Formel (II) und eine passende Säure in einem reaktionsinerten Solvens wie Toluol oder Xylol bei der Siedetemperatur in Gegenwart von Dicyclocarbodiimid umgesetzt. Um befriedigende Ausbeuten sicherzustellen, werden Überschüsse an Carbodiimid und Säure, bezogen auf die Verbindung mit der Formel (II), verwendet. In der Praxis wurde gefunden, daß Molrelationen von der Verbindung mit der Formel (VIII) zu Säure zu Dicyclocarbodiimid von 1:3:3 zufriedenstellend sind.

Verbindungen mit der Formel II-A und -B, worin R⁵ Benzyl, Methoxybenzyl oder Methylbenzyl ist, werden aus Verbindungen mit der Formel (II) durch Reaktion dieser Verbindung mit der Formel (II) mit dem passenden Aralkylhalogenid wie z.B. Benzylbromid, 2-Methoxybenzylchlorid und 4-Methylbenzylchlorid in einem reaktionsinerten Solvens in Gegenwart eines Säureakzeptors hergestellt. Es wird bevorzugt, ein Aralkylbromid als Reaktans zu verwenden. Wird ein Aralkylchlorid als Reaktans verwendet, so ist es wegen der relativ geringeren Reaktivität von Aralkylchloriden im Vergleich zu Aralkylbromiden von Vorteil, eine kleine Menge eines Alkalimetalliodides als Beschleunigungsmittel hinzuzufügen.

Die Substituenten R⁴ und R⁵ können hierbei folgende Bedeutungen besitzen:

R⁴ Alkanoyl mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen,
Benzoyl oder mit F, Cl, Br, I, CF₃, CH₃ oder CH₃O
ringsubstituiertes Benzoyl

R⁵ Alkyl mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen,
Alkanoyl mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, Alkenyl, Aralkyl,
Aralkenyl, Cyclohexyl, Phenylethyl, Furylmethyl, Thienyl-
methyl, Benzyl oder mit F, Cl, Br, I, CF₃, CH₃, NO₂ oder CH₃O
ringsubstituiertes Benzyl.

Die 5-LO-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch eine Zellkultur-Messung getestet, die die Wirksamkeit dieser Verbindungen auf den Metabolismus der Arachidonsäure und demzufolge ihre Fähigkeit, die Aktivität von 5-LO zu inhibieren, ermittelt. Das Verfahren ist von Jakschick et al., Prostaglandins 16, 733-748 (1978) beschrieben worden.

Ihrer 5-LO-inhibierenden Wirkung wegen sind die Verbindungen mit den Formel II wirksame Mittel für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von bronchokonstriktiven Leiden und Lungenkrankheiten bei Menschen. Wenn sie für diesen Zweck verwendet werden, werden die genannten Verbindungen auf oralem, parenteralem oder topischem Weg verabreicht. Die Verbindungen können als solche gegeben werden, vorzugsweise werden sie jedoch in Form einer Zusammensetzung verabreicht, das heißt in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, wobei diese Zusammensetzungen in Übereinstimmung mit empfehlenswerter pharmazeutischer Praxis außerdem Arznei-

mittelträger, Aromastoffe, Adjuvantien etc. enthalten kann. Die Zusammensetzungen können in Form von festen, halbfesten oder flüssigen Dosierungsformen vorliegen, wie zum Beispiel als Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulvern, Suppositorien, Lösungen, Elixieren, Sirups, Suspensionen, Cremes, Rautenpastillen, Pasten und Sprays. Wie der Fachmann bemerkt wird, bestimmt der gewählte Weg der Verabreichung der hier beschriebenen 5-LO-Inhibitoren die Form der anzuwendenden Zusammensetzung. Im allgemeinen wird bevorzugt, eine Einheiten-Dosierungsform der hier beschriebenen Inhibitoren zu verwenden, um einfaches Behandeln und Verabreichen genauer Dosen der aktiven Verbindung zu erreichen. Im allgemeinen sind die therapeutisch wirksamen Verbindungen dieser Erfindung in solchen Dosierungsformen in Konzentrationen im Bereich von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 90 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung vorhanden, d.h. in einer Menge, die ausreicht, die gewünschte Dosis pro Einheit sicherzustellen.

Die 5-LO-inhibierenden Verbindungen dieser Erfindung können in einfachen oder mehrfachen Dosen verabreicht werden. Der jeweilige Weg der Verabreichung und das Dosierungsschema wird durch den behandelnden Arzt in Übereinstimmung mit dem Zustand der zu behandelnden Einzelperson und der Reaktion dieser Person auf die Behandlung festgelegt. Im allgemeinen sind für die orale Gabe Dosen von etwa 10 mg bis etwa 1000 mg pro Tag in einzelnen oder mehrfachen Dosen ausreichend. Für die parenterale Verabreichung werden Dosen von etwa 5 mg bis 750 mg pro Tag in einzelnen oder mehrfachen Dosen angewendet. In einigen Fällen können Dosierungshöhen unterhalb der unteren Grenze des vorgenannten Bereichs mehr als ausreichend sein, während in anderen Fällen noch größere Mengen angewendet werden können, ohne daß sie das Auftreten irgendwelcher schädlicher oder die Gesundheit angreifender Nebeneffekte verursachen, unter der Voraussetzung, daß solche höheren Dosismengen zuerst in mehrere kleinere Dosen geteilt werden, die über den Tag verteilt verabreicht werden müssen.

Für Zwecke der oralen Verabreichung können Tabletten verwendet werden, die verschiedene Arzneimittelträger, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Disintegrantien wie z.B. Stärke und vorzugsweise Kartoffel- oder Tapioka-Stärke, Alginsäure und bestimmte komplexe Silikate enthalten, zusammen mit Bindemitteln wie z.B. Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Gummi arabicum. Außerdem sind Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum häufig sehr wertvoll für Tablettierzwecke. Feste Zusammensetzungen ähnlicher Art können auch als Füllungen in weichen und harten gefüllten Gelatine kapseln verwendet werden; bevorzugte Substanzen könnten in diesem Zusammenhang auch Lactose oder Milchzucker wie auch Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht einschließen. Wünscht man wäßrige Suspensionen und/oder Elixiere für die orale Verabreichung, kann der wesentliche aktive Bestandteil darin mit verschiedenen süßenden oder aromatisierenden Mitteln, Farbstoffen oder färbenden Substanzen und auf Wunsch auch mit Emulgatoren und/oder Suspensionsmitteln zusammengegeben werden, zusammen mit solchen Verdünnungsmitteln wie Wasser, Ethanol, Propylenglycol, Glycerin und verschiedenen ähnlichen Kombinationen hiervon.

Zm Zweck der parenteralen Verabreichung können Lösungen entweder in Sesamöl, Erdnußöl oder in wäßrigem Propylenglycol verwendet werden, wie auch sterile wäßrige Lösungen der entsprechenden wasserlöslichen Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Salze, die vorangehend aufgezählt wurden. Solche wäßrigen Lösungen sollten, wenn notwendig, in geeigneter Weise gepuffert werden, und das flüssige Verdünnungsmittel sollte zuerst mit ausreichend Salzlösung oder Glucose isotonisch gemacht werden. Diese speziellen Lösungen sind besonders für Zwecke der intravenösen, intramuskulären und subcutanen Injektion geeignet. Außerdem ist es auch möglich,

die vorgenannten Verbindungen topisch anzuwenden, und dies kann vorzugsweise mit Hilfe von Cremes, Salben, Gelees, Pasten, Unguenta und ähnlichem in Übereinstimmung mit der pharmazeutischen Standardpraxis gemacht werden.

Diese Erfindung wird weiterhin noch durch die folgenden Beispiele erläutert, welche nicht als verpflichtende Einschränkungen ihres Rahmens ausgelegt werden dürfen. Ganz im Gegenteil sollte klar sein, daß sie die Möglichkeit für andere Ausführungsformen, Modifikationen und Entsprechungen in sich tragen könnte, die sich für den Fachmann leicht von selbst ergeben, ohne von der Idee der vorliegenden Erfindung und/oder dem Rahmen der zugehörigen Ansprüche abzuweichen.

BEISPIEL

4-Hydroxy-2-methyl-3-(tetrazol-5-yl)-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-Semihydrat

Eine Mischung aus 3-Cyano-4-hydroxy-2-methyl-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (11,8 g), Natriumazid (3,9 g) und Ammoniumchlorid (3,2 g) in Dimethylformamid (100 ml) wurde 12 Stunden unter Stickstoff auf 60-70°C erhitzt. Die resultierende Mischung wurde unter Rühren in eine Mischung aus Wasser (400 ml), 6N HCl (30 ml) und Eis (100 g) gegossen und der Feststoff wurde abfiltriert, was ein schmutzig-weißes Produkt in 85 %iger Ausbeute ergab. Die reine Verbindung wurde in 90 %iger Ausbeute erhalten, indem man die Verbindung (3,53 g) in 0,5 N NaOH (400 ml) löste, mit Aktivkohle (1,0 g) behandelte und den pH mit 6 N HCl auf 2 einstellte.

Smp: 227°C (Zers.)
IR (KBr): 1610, 1570, 1345, 1335, 1180 cm⁻¹
NMR (Aceton-d₆): 8,3,06 (s, 3H, N-CH₃), 7.7-8,4 (m)
Massen (EI): m/e 279 (M), 215 (M-SO₂), 186 (M-SO₂N₂).
Analyse für C₁₀H₉N₅O₃S x 1/2 H₂O:
Berechnet: C 41,66 H 3,50 N 24,29 %
Gefunden: C 41,63 H 3,46 N 23,94 %

In ähnlicher Weise werden die Produkte der Herstellungsverfahren 4 und 5 in die entsprechenden folgenden Verbindungen umgewandelt:

(a) 2-Ethyl-4-Hydroxy-3-(tetrazol-5-yl)-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid in 86 %iger Ausbeute:

Smp.: 214°C
IR (KBr): 1615, 1570, 1340, 1175 cm⁻¹
NMR (Aceton-d₆): 0,79 (t, 3H), 3,58 (q, 2H), 7,8-8,4 (m), und

BEISPIEL (Forts.)

(b) 4-Hydroxy-2-(2-methoxyethoxymethyl)-3-(tetrazol-5-yl)-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid in 71,3 %iger Ausbeute:

Smp. (aus Aceton): 180-181,0°C

IR (KBr): 1610, 1565, 1350, 1185 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,82 (s, 3H), 3,8-4,3 (m, 4H)
4,96 (w, 3H), 7,6-8,4 (m).

(c) 4-Hydroxy-2-(n-propyl)-3-(tetrazol-5-yl)-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid:

Smp.: 181-183°C

IR (KBr): 1610, 1550, 1340, 1180 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) 0,52 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,05 (m, 2H),
3,56 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,5-8,5 (m, 4H)

(d) 4-Hydroxy-2-isopropyl-3-(tetrazol-5-yl)-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid:

Smp.: 220-222°C

IR (KBr): 1620, 1575, 1330, 1180 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) 0,96 (d, J = 7 Hz, 6H), 4,00 (m, 1H),
7,6-8,4 (m, 4H).

Im folgenden wird die Herstellung der bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangsverbindungen anhand der Herstellungsverfahren 1 bis 5 näher erläutert, ferner anhand eines sbeispieles die Verwendung einer erfindungsgemäß hergestellten Verbindung zu Weiterverarbeitung zu einer in der 2-Position der Tetrazolyl-Gruppe aralkylierten bzw. der zusätzlich in der 4-Position acylierten Verbindung.

HERSTELLUNGSVERFAHREN 1o-Carbomethoxy-N-cyanomethylbenzolsulfonamid

Zu einer Suspension von N-Cyanomethylsaccharin (276 g) in Methanol (1000 ml) wurde bei 5-10°C innerhalb von 30 min. tropfenweise 28 %iges Natriumethanolat (145 ml) zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei 5-10°C wurde unter Einhaltung einer Temperatur von 10-15°C 6N HCl (etwa 230 ml) zugetropft. Die entstandenen Kristalle wurden mittels Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 50°C im Vakuum 16 Stunden lang getrocknet, was 264 g (78,7 %) o-Carbomethoxy-N-cyanomethylbenzolsulfonamid ergab.

Smp.: 110°C
 IR (CHCl₃): 1720, 1170 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃): 4,05 (s, 3H), 4,10 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,6-8,4 (m)

HERSTELLUNGSVERFAHREN 2o-Carbomethoxy-N-cyanomethyl-N-methylbenzolsulfonamid

Zu einer Mischung aus o-Carbomethoxy-N-cyanomethylbenzolsulfonamid (116 g) und Natriumhydroxid (16,8 g) in Wasser (80 ml) und Aceton (400 ml) wurde bei 20-25°C Methyljodid (28 ml) gegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei 20°C wurde das Solvens unter Bildung eines viskosen Öls entfernt. Man fügte Wasser (400 ml) hinzu und extrahierte die Mischung mit Dichlormethan. Der entstandene Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, was das Produkt als viskoses Öl (108,2 g, 88 %) ergab.

IR (CHCl₃): 1730, 1355, 1290, 1165 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃): 8,02 (s, 3H, N-CH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,34 (s, 2H, -CH₂-CN), 7,5-8,2 (m, 4H).

HERSTELLUNGSVERFAHREN 33-Cyano-4-hydroxy-2-methyl-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid

Zu einer Lösung von o-Carbomethoxy-N-cyanomethyl-N-methylbenzolsulfonamid (108 g) in Toluol (600 ml) wurde unter heftigem Rühren 28 %ige Natriummethanolat-Methanol-Lösung (83 ml) zugegeben. Nach 2 Stunden wurde das Solvens auf etwa 400 ml eingedampft und Wasser (800 ml) hinzugefügt, um den viskosen Rückstand aufzulösen. Der pH wurde mit 6N HCl auf etwa 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle wurden 1 Stunde lang granuliert, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, was 77,2 g (81,1 %) Titelprodukt ergab. Gereinigtes Produkt erhielt man in 75 %iger Ausbeute durch Auflösen der Verbindung (3,3 g) in Isopropanol, gefolgt von tropfenweisem Zugabe von Wasser (35 ml).

Smp.:	157,0-158,0°C
IR (KBr):	2220, (CN), 1350, 1180 (SO ₂) cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃):	3,23 (s, 3H, N-CH ₃), 7,6-8,4 (m, 4H)
Massen (EI):	m/e 235 (M), 172 (M-SO ₂).
Analyse für C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃ S:	
Berechnet:	C 50,84 H 3,41 N 11,86 %
Gefunden:	C 50,84 H 3,48 N 11,69 %

HERSTELLUNGSVERFAHREN 43-Cyano-2-ethyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid

Eine Mischung von o-Carbomethoxy-N-cyanomethylbenzolsulfonamid (6,25 g) (0,025 mol), Ethyliodid (2 ml) und Kaliumcarbonat (1,73 g) in Dimethylformamid (30 ml) wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden lang und bei 50°C 2 Stunden gerührt. Die entstandene Mischung wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Bildung eines Öls, 6,69 g, eingeengt. Das Öl wurde in Toluol (33 ml) gelöst, hierauf fügte man 28 %iges Natriummethanolat in Methanol (4,6 ml) hinzu. Nachdem die Mischung 16 Stunden bei 20°C gerührt worden war, wurde sie zu einem viskosen Öl eingeengt, zu dem Wasser (50 ml) und dann 6N HCl bis zum Erreichen von pH 2 gegeben wurde. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Bildung farbloser Kristalle (4,83 g) im Vakuum getrocknet. Umkristallisieren aus Dichlormethan lieferte 4,215 g (67,4 %) farblose Nadeln des gewünschten Produkts.

Smp.: 157°C
IR (KBr): 2310, 1360, 1180 cm⁻¹
NMR (Aceton-d₆): 0,96 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,65 (q, J = 7, 2H), 7,8-8,2 (m, 4H).

HERSTELLUNGSVERFAHREN 4 (Forts.)

In ähnlicher Weise, jedoch unter Verwendung von n-Propyliodid oder Isopropyliodid anstelle von Ethyliodid, werden die entsprechenden 2-n-Propyl- und 2-Isopropyl-Verbindungen hergestellt:

3-Cyano-2-n-propyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid

Smp.: ölige Substanz
IR (CHCl₃): 2310, 1360, 1180 cm⁻¹
NMR (CDCl₃): 0,77 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,48 (sext, J =
7 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,5-8,2
(m, 4H)

3-Cyano-2-isopropyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid

Smp.: 149-153°C
IR (KBr): 2240, 1350, 1185 cm⁻¹
NMR (CDCl₃): 1,16 (d, J = 7 Hz, 6H), 4,37 (quint, J =
7 Hz, 1H), 7,5-8,3 (m, 4H).

HERSTELLUNGSVERFAHREN 5

3-Cyano-4-hydroxy-2-(2-methoxyethoxymethyl)-
1,2-benzothiazin-1,1-dioxid

Zu einer Lösung von o-Carbomethoxy-N-cyanomethylbenzolsulfonamid (6,25 g) in Dichlormethan (50 ml) wurde bei 5-10°C Triethylamin (2,5 g) und nachfolgend beta-Methoxyethoxymethylchlorid (3,12 g) gegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zu dem entstandenen Öl gab man Toluol (33 ml) und anschließend 28 %iges Natriummethanolat in Methanol (4,6 ml) und setzte das Rühren weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur fort. Die Mischung wurde mit Wasser (50 ml) extrahiert und die wäßrige Phase wurde mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die resultierende organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem viskosen Öl eingeeengt, welches einer Silicagel-Säulenchromatographie (SiO₂, 100 g) unterworfen und mit einer Solvens-Mischung (CH₂Cl₂:CH₃OH 4:1) eluiert wurde, wobei man das Titelprodukt als viskoses Öl erhielt.

IR (CHCl₃): 2220, 1360, 1185 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 3,23 (s, 3H), 3,1-3,7 (m, 4H), 5,1 (s, 3H), 7,5-8,2 (m).

273257

Anwendungsbeispiel

4-Acetoxy-3-(2-benzyltetrazol-5-yl)-2-methyl-
1,2-benzothiazin-1,1-dioxid

(a) 3-(2-Benzyltetrazol-5-yl)-4-hydroxy-2-methyl-
1,2-benzothiazin-1,1-dioxid

Zu einer Mischung aus 4-Hydroxy-2-methyl-3-(tetrazol-5-yl)-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-Semihydrat (2,88 g) und Kaliumcarbonat (0,69 g) in Dimethylformamid (10 ml) gab man Benzylbromid (1,80 g) und setzte das Rühren für 16 Stunden fort. Die Mischung wurde in 0,15N HCl (75 ml) gegossen und der entstandene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser und anschließend mit n-Hexan gewaschen und lieferte so ein Rohprodukt (3,59 g), das aus Toluol umkristallisiert wurde und 2,81 g (74,4 %) farblose Kristalle ergab.

Smp.: 135-136,0°C
IR (KBr): 1620, 1610, 1340, 1180 cm⁻¹
NMR (CDCl₃): 3,09 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,48 (s, 5H),
a7,6-8,4 (m).

Analyse für C₁₇H₁₅N₅O₃S:

Berechnet: C 55,27 H 4,09 N 18,96 %
Gefunden: C 55,16 H 4,16 N 18,77 %

(b) Acylierung der Verbindung (a):

Eine Mischung aus Verbindung(a) (0,30 g) und Essigsäureanhydrid (5 ml) wurde 4 Stunden lang rückflußgekocht und anschließend eingeeengt. Das entstandene Öl wurde nach Zugabe von n-Hexan fest. Nach Abtrennen des Solvens durch Abgießen wurde der Feststoff aus Toluol kristallisiert, abfiltriert und im Vakuum getrocknet und ergab so 0,275 g (90,5 %) der Titelverbindung.

Smp.: 173°C
IR (KBr): 1780, 1350 cm⁻¹
NMR (CDCl₃): 2,34 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,85 (s, 2H),
7,3-8,1 (m).

Analyse für C₁₉H₁₉N₅O₄S:

Berechnet:	C 55,46	H 4,17	N 17,02 %
Gefunden:	C 55,71	H 4,20	N 17,04, %