

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154646 B



(21) Patentansøgning nr.: 4394/82

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 279/02

(22) Indleveringsdag: 04 okt 1982

C 07 D 417/12

(41) Alm. tilgængelig: 06 apr 1983

(44) Fremlagt: 05 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 okt 1981 US 308746 02sep 1982 US 413036

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York, N. Y. 10017, US

(72) Opfinder: Paul Douglas *Weeks; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

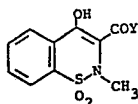
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af piroxicam og mellemprodukter, der fører til denne forbindelse

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4074048, 4289879

(57) Sammendrag: 4394-82

En fremgangsmåde til fremstilling af det antiinflammatoriske middel piroxicam eller mellemprodukter, der fører dertil, med formelen

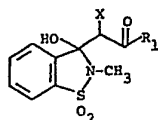


hvor Y er henholdsvis 2-pyridylamino og alkoxy eller 2-methoxyethoxy, bestående i at omsætte N-methylsaccharin med en forbindelse med formelen



hvor X er chlor, brom eller iod, i nærværelse af en egnet base til opnåelse af henholdsvis piroxicam og alkyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxider, mellemprodukter, der kan omdannes til

piroxicam, eller, til fremstilling af mellemprodukterne, bestående i at omsætte en forbindelse med formelen

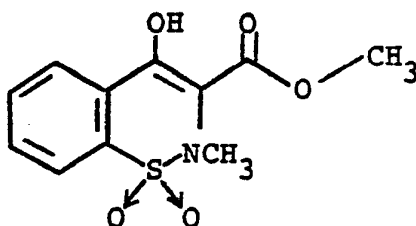


hvor X er chlor, brom eller iod, med et metalhydrid.

DK 154646 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af visse 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxylsyre-derivater, nemlig af det antiinflammatoriske middel piroxicam og af visse mellemprodukter, der kan omdannes til piroxicam.

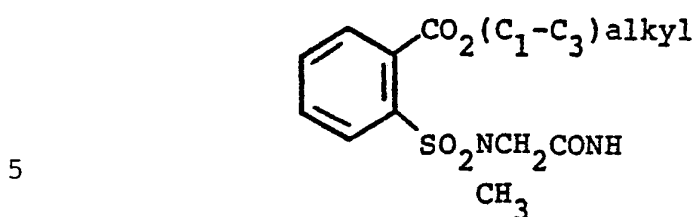
Piroxicam, et stærkt virkende antiinflammatorisk middel, blev først rapporteret af Lombardino i USA-patentskrift nr. 3.591.584. En af de i patentskriftet beskrevne fremgangsmåder til syntese af piroxicam består i at omsætte en 3-carboxylsyreester med 2-aminopyridin. Mere specielt er esteren omtalt som en (C₁-C₁₂)alkylester eller phenyl(C₁₋₃)alkylester. Den særlige ester, der er beskrevet er methylestere, nemlig



[se også Lombardino et al., J. Med. Chem. 14, s. 1171-1175 (1975)].

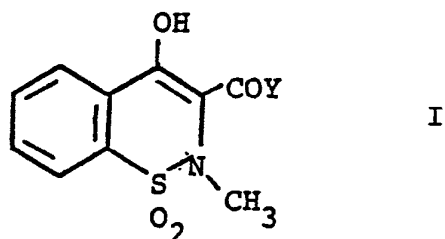
I et nyere USA-patentskrift, nr. 4 289 879 er oplyst, at den tilsvarende 2-methoxyethylester med visse fordele kan benyttes i stedet for 2-methylestere ved omsætningen med 2-aminopyridin.

Andre alternative synteser af piroxicam, der er blevet beskrevet i litteraturen, omfatter omsætning af 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid med 2-pyridylisocyanat (Lombardino, USA-patentskrift nr. 3.591.584), transamidering af 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-2-carboxanilider med 2-aminopyridin (Lombardino, USA-patentskrift nr. 3.891.637), cyclisering af

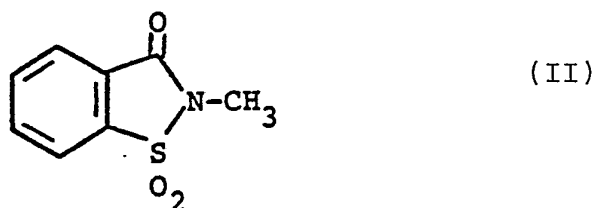


(Lombardino, USA-patentskrift nr. 3.853.862), kobling af et 4-(C₁-C₃)alkoxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre-1,1-dioxid med 2-aminopyridin efterfulgt af
 10 hydrolyse af enoetherbindingen (Lombardino, USA-patentskrift nr. 3.892.740), kobling af 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylsyre, via syrechloridet, med 2-aminopyridin (Hammen, USA-patentskrift nr. 4.100.347) og methylering af 4-hydroxy-N-2-pyridyl-
 15 2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid (canadisk patentskrift nr. 1.069.894)samt af 4-hydroxy-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Zinnes et.al. USA-patentskrift nr. 4 074 048)

20 Det er nu blevet konstateret, at visse 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxylsyrederivater med den almene formel



hvor Y er alkoxy med 1 til 4 carbonatomer, 2-methoxyethoxy eller 2-pyridylimino kan fremstilles ved en fremgangsmåde der er ejendommelig ved, at man ved en temperatur i området omkring 25^o-70^o C omsætter en
 30 forbindelse med formlen



Med en forbindelse med formlen



hvor X er chlor, brom eller iod, og Y har den ovenfor anførte betydning, i et polært reaktions-indifferent opløsningsmiddel i nærværelse af mindst to ækvivalenter af en base valgt blandt gruppen bestående af et metalhydrid, et alkalimetalkoxid med 1 til 4 carbonatomer, kaliumhexamethyldisilazan og kaliumdiisopropylamin, indtil omsætningen er i det væsentlige fuldstændig.

Et foretrukket træk ved denne fremgangsmåde er anvendelsen af et reaktions-indifferent opløsningsmiddel valgt blandt dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphoramid og 1-methyl-2-pyrrolidon.

Et yderligere foretrukket træk ved denne fremgangsmåde er anvendelsen af et metalhydrid valgt blandt kaliumhydrid, natriumhydrid og calciumhydrid.

Et særligt foretrukket træk ved foreliggende fremgangsmåde er anvendelsen af forbindelsen $X-CH_2CO-Y$, hvor X er chlor eller brom, idet det reaktions-indifferente opløsningsmiddel er dimethylformamid eller dimethylsulfoxid, metalhydridet er natriumhydrid, og Y er methoxy, 2-methoxyethoxy eller 2-pyridylimino. Et andet særligt foretrukket træk ved foreliggende fremgangsmåde er anvendelsen af dimethylsulfoxid som opløsningsmiddel og kaliumhexamethyldisilazan som basen, idet Y er methoxy, og X er chlor.

Et andet foretrukket træk ved denne fremgangsmåde er anvendelsen af de ovenfor nævnte foretrukne opløsningsmidler, hvorhos basen er et alkalimetalkoxid med 1 til 4 carbonatomer. Særligt foretrukket er anvendelsen af kalium-*t*-butoxid som basen og dimethylsulfoxid som opløsningsmidlet, idet X er chlor, og Y er methoxy.

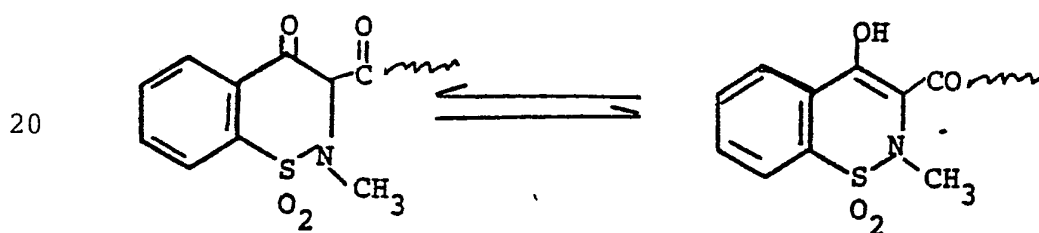
De forbindelser, hvor Y er alkoxy eller methoxyethoxy, er nyttige mellemprodukter, der fører til

piroxicam som beskrevet i de ovenfor nævnte litteratursteder, medens den forbindelse, hvori Y er 2-pyridylimino, er piroxicam, der er et nyttigt antiinflammatorisk middel.

- 5 Denne fremgangsmåde har klare fordele fremfor andre fremgangsmåder, der fører til piroxicam og til mellemprodukter derfor, idet methyleringstrinet bestående i methylering af 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazinring-systemet undgås, da methylgruppen er indført i det let
10 tilgængelige N-methylsaccharinudgangsmateriale.

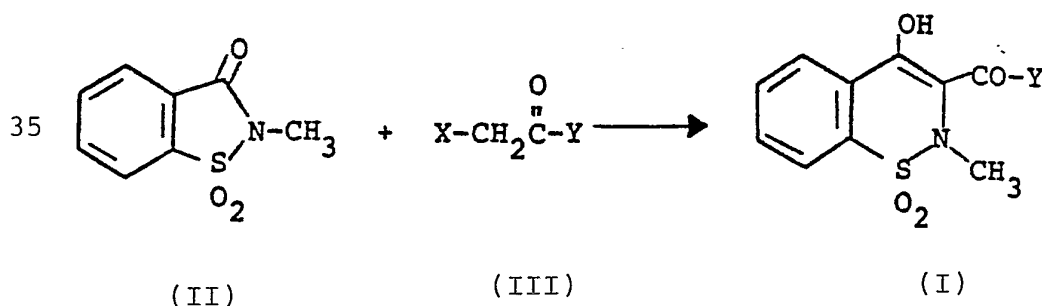
Desuden giver denne fremgangsmåde de ønskede produkter i et højt udbytte ved en 1-trins-fremgangsmåde.

- Som det vil være klart for fagmanden, kan de ved de her omhandlede fremgangsmåder fremstillede
15 forbindelser bestå i enten ketonformen eller den tautomere enolform:



- Det vil være klart for fagmanden, at disse former er ækvivalente. Den foreliggende opfindelse skal
25 omfatte begge tautomere former, men for simpelhedsskyld skrives kun den ene af disse.

- Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, hvilken fremgangsmåde leder til syntesen af det antiinflammatoriske middel piroxicam og mellemprodukter, der
30 er nyttige til fremstilling af dette middel ved en aminolysereaktion, kan anskueliggøres som følger:



hvor i X og Y har den tidligere angivne betydning.

Fremgangsmåden består i omsætning af et mol N-methylsaccharin med et mol af et halogenacetat- eller halogenacetamidderivat. Selvom der kræves 5 ækvimolære mængder af reaktanterne foretrækkes det, at der, for opnåelse af optimale udbytter, anvendes et overskud af halogenacetatet eller halogenacetamidet. Det foretrækkes yderligere, at der anvendes så meget som 100% overskud af disse reagenser. Der kan anven- 10 des større mængder, men dette har kun lille, om overhovedet nogen, virkning på udbyttet af produktet.

Ved denne fremgangsmåde til kondensation af N-methylsaccharin og halogenacetat- eller halogenacetamidderivater benyttes også et metalhydrid. For hvert 15 mol N-methylsaccharin anvendes to ækvivalenter af et metalhydrid. Der kan anvendes et vilkårligt metalhydrid omend alkalimetallhydrider foretrækkes, da mange af disse er tilgængelige i handelen eller let kan fremstilles.

20 Foruden metalhydrider letter også andre baser, når de benyttes på den for metalhydriderne foreskrevne måde, kondensationsreaktionen ifølge denne fremgangsmåde. Sådanne baser omfatter alkalimetallalkoxider, kaliumhexamethyldisilazan og kaliumdiisopropylamin.

25 Den foreliggende fremgangsmåde udføres også i et reaktions-indifferent opløsningsmiddel. Et sådant opløsningsmiddel, eller blandinger deraf, skal tjene til at opløseliggøre reaktanterne i en sådan udstræk- 30 ning, at reaktionen lettes, men må ikke reagere med reaktanterne eller produktet i kendelig grad. Sådanne opløsningsmidler bør også være stærkt polære med en dielektricitetskonstant (ϵ) ≥ 35 . Disse opløsningsmidler omfatter sådanne foretrukne opløsningsmidler 35 som dimethylformamid, dimethylacetamid, hexamethylphosphoramid, dimethylsulfoxid og 1-methyl-2-pyrrolidon.

Med hensyn til den måde, hvorpå reagenserne bringes sammen, foretrækkes det, at metalhydridet sættes til en opløsning af reaktanterne i det reaktions-indifferente opløsningsmiddel. I praksis sættes 5 hydridet til reaktionsblandingen, der er opvarmet til den ønskede reaktionstemperatur, i løbet af en periode på 1 til 2 timer eller med en sådan hastighed, at den varme, der udvikles under tilsætningen af hydridet, ikke bevirker overhedning af reaktionsblandingen.

10 Angående reaktionstemperaturen kan den foreliggende fremgangsmåde udføres ved en omgivende temperatur på ca. 25°C til ca. 70°C . Reaktionstemperaturer lavere end eller højere end det foretrukne temperatur-område vil resultere i produktet, men vil have en ska-
15 delig virkning på dette, og de frembyder ikke særlige fordele. Efter tilsætningen af metalhydridet holdes reaktionsblandingen i 2 til 6 timer for at sikre fuldendelse af reaktionen. Efter fuldendelse af reaktionen afkøles reaktionsblandingen hurtigt i kold 5%'s salt-
20 syre, og produktet enten filtreres og tørres eller ekstraheres med et med vand ublandbart opløsningsmiddel såsom methylenchlorid. Produktet kan, efter filtrering og tørring eller efter fjernelse af ekstraktionsopløsningsmidlet, renses på vilkårlig kendt måde, eller det
25 kan uden rensning anvendes i efterfølgende trin, der fører til piroxicam.

De følgende eksempler tjener til nærmere illustration af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. De kernemagnetiske resonansspektre (NMR) blev målt ved
30 60 MHz for opløsninger i deuteriochloroform (CDCl_3), perdeuterodimethylsulfoxid (DMSO-d_6) eller deuteriumoxid (D_2O), hvis ikke andet er angivet, og topstillingerne er udtrykt i dele pr. million (ppm) "downfield" fra

tetramethylsilan eller natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat. Der benyttes følgende forkortelser for topformer: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet.

5

Eksempel 1

2-Methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; $Y = -OCH_2CH_2OCH_3$)

A. 2-Methoxyethyl-2-chloracetat.

- Under opretholdelse af en temperatur fra -5
 10 til 5°C sættes 2-chloracetylchlorid (11,2 g, 0,10 mol)
 i 15 ml methylenchlorid i løbet af 1 time dråbevis til
 en kold opløsning af pyridin (8,0 g, 0,11 mol) og 2-methoxyethanol (7,6 g, 0,10 mol) i 35 ml methylenchlorid.
 Reaktionsblandingen blev omrørt i yderligere 1 time
 15 ved 0°C, opvarmet til stuetemperatur og ekstraheret med
 to 50 ml portioner vand. De to vandige ekstrakter blev
 forenet og tilbagevasket med 50 ml chloroform. Det oprindelige organiske lag og chloroform-tilbagevaskningen blev forenet og vasket med 50 ml 5%'s kobbersulfat.
 20 Den 5%'s kobbertilbagevask blev tilbagevasket med
 25 ml chloroform og atter forenet med den organiske fase. Til slut blev den organiske fase vasket med 50 ml
 saltopløsning, behandlet med aktivt carbon og vandfrit
 magnesiumsulfat, filtreret, koncentreret til en olie
 25 og destilleret, hvorved opnåedes 2-methoxyethyl-2-chloracetat (14,1 g; kp. 80-82°C).

B. 2-Methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid.

- Til en opløsning af 3,0 g (0,015 mol) N-methyl-
 30 saccharin og 2,3 g (0,015 mol) 2-methoxyethylchloracetat i 15 ml dimethylsulfoxid ved 40°C sættes i løbet af
 2 timer 810 mg (0,033 mol) natriumhydrid. Den resulterende reaktionsblanding blev omrørt i 2 timer ved
 40-50°C og reaktionen derpå dæmpet i 5%'s saltsyre-
 35 opløsning. Den resulterende suspension blev ekstraheret
 med methylenchlorid (2 x 100 ml) og de organiske lag

blev fraskilt, forenet og vasket med vand (50 ml) og en saltopløsning (50 ml). Det organiske lag blev tørret over magnesiumsulfat og koncentreret til en olie, 4,1 g. Produktet blev rensset ved opløsning af remanensen i 5 ml acetone og langsom tilsætning af acetonen til 125 ml 0,25 N saltsyre. Suspensionen blev omrørt i flere timer og blev derpå filtreret og tørret, 2,6 g (55%). Produktet kan ikke skelnes fra det der er rapporteret i USA-patentskrift nr. 4 289 879.

10

Eksempel 2

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

2-Methoxy-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (28 g, 0,089 mol) og 2-aminopyridin (9,26 g, 0,098 mol) blev forenet med 500 ml xylen i en 1 liter kolbe forsynet med en tilførselstragt og et reflux-destillationshoved med variabelt udtræk. Den omrørte reaktionsblanding blev opvarmet til tilbagesvaling, og xylenen blev afdestilleret ved en hastighed på ca. 100 ml/time, medens beholderrumfanget blev opretholdt næsten konstant ved tilsætning af frisk xylen. Efter 6 timers forløb steg temperaturen i destillationshovedet, der havde holdt sig forholdsvis konstant ved 134°C, til 142°C, og tilbagesvalingshastigheden blev langsommere. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet i et isbad, og de udfældede faste stoffer blev udvundet ved filtrering, med hexan for overføring og vask, og tørret ved 45°C i vakuum til opnåelse af piroxicam (28,5 g, 96%, smp. 167-174°C).

For omkrystallisation blev ovennævnte piroxicam (25 g) optaget i 190 ml dimethylacetamid ved 70-75°C, behandlet med 1,26 g aktiveret carbon ved 75-80°C og filtreret gennem diatoméjord med 55 ml varm dimethylacetamid for overføring og vask. En blanding af 173 ml acetone og 173 ml vand blev afkølet til 510°C. Det carbonbehandlede filtrat blev langsomt i løbet af 10 til

15 minutter sat til den afkølede vandige acetone, og de resulterende krystaller granuleret ved 0 til 5°C i 5 minutter. Omkrystalliseret piroxicam blev vundet ved filtrering med 154 ml kold methanol for overføring og vask. Udbytte: 18,75 g, 75%; ir(nujol mull) identisk med autentisk piroxicam.

Eksempel 3

2-Methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; Y = $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)

10 På lignende måde som i eksempel 1 B sattes 1,0 g 91%'s natriumhydrid i løbet af 1 time til en opløsning af 3,0 g (0,015 mol) N-methylsaccharin og 2,6 g (0,017 mol) 2-methoxyethylchloracetat i 15 ml dimethylformamid ved 35°C. Reaktionsblandingen, hvori der
15 fandt en exoterm reaktion (55°C) sted, omrørtes i 2 timer efter, at tilsætningen var afsluttet, hvorpå reaktionen blev dæmpet i 5%'s saltsyreopløsning, og produktet blev ekstraheret med ethylenchlorid. Den efter fjernelse af opløsningsmidlet tilbageværende rest blev
20 opløst i 10 ml varm dimethylformamid og sat til 100 ml 2%'s saltsyre. Den afkølede suspension blev omrørt i 30 minutter og filtreret. Ved tørring af det filtrerede materiale opnåedes 1,12 g (24%) produkt, der var identisk med det ifølge eksempel 1 B fremstillede.

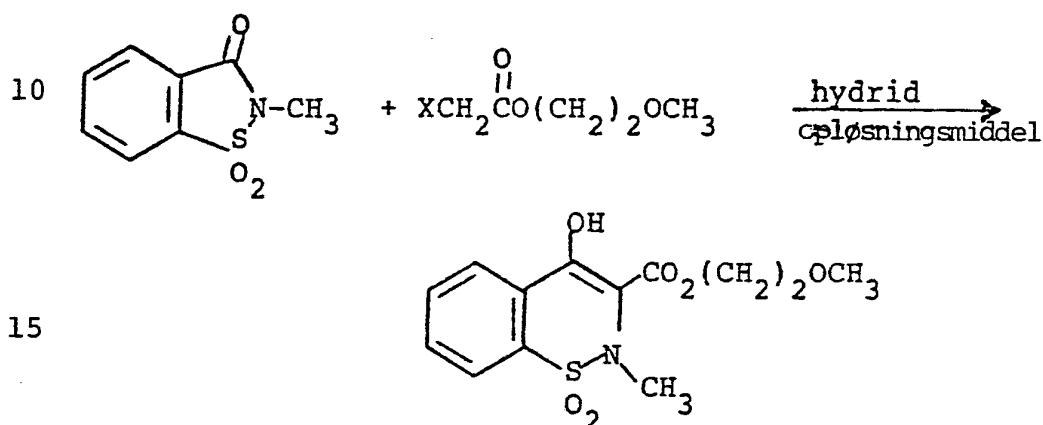
Eksempel 4

25 På lignende måde som i eksemplerne 1B og 3 sattes 864 mg 99%'s natriumhydrid i løbet af 1 time til 3,0 g (0,015 mol) N-methylsaccharin og 6,0 g (0,03 mol) methoxyethylbromacetat i 20 ml dimethyl-
30 formamid. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 40-45°C i 3 timer, hvorpå man lod den henstå ved stuetemperatur en week-end over. Reaktionsblandingen blev sat til 150 ml 5%'s saltsyreopløsning, og produktet blev frafiltreret og tørret, 1,9 g. Produktet blev
35 benyttet som mellemprodukt uden yderligere rensning.

10

Eksempel 5

Udfra N-methylsaccharin og under anvendelse af det angivne 2-methoxyethylhalogenacetat, hydrid, den angivne temperatur og det angivne opløsningsmiddel og ved at følge fremgangsmåden ifølge eksempel 1B fremstilles 2-methoxyethyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzthiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid:



	<u>X</u>	<u>Metalhydrid</u>	<u>Temp. °C.</u>	<u>Opløsningsmiddel</u>
20	Cl	KH	25	DMSO ¹
	Cl	KH	50	DMAC ²
	Cl	KH	65	HMPA ³
	Cl	CaH ₂	70	DMSO
	Cl	NaH	60	1-M-2-P ⁴
25	Br	CaH ₂	45	DMF ⁵
	Br	KH	25	DMF
	Br	NaH	30	HMPA
	Br	CaH ₂	55	DMAC
	Br	CaH ₂	65	DMSO
30	I	NaH	50	DMF
	I	NaH	60	DMSO
	I	KH	50	1-M-2-P
	I	KH	65	HMPA
	I	CaH ₂	70	DMF
35	I	NaH	60	1-M-2-P

- 1 DMSO = dimethylsulfoxid
2 DMAC = dimethylacetamid
3 HMPA = hexamethylphosphoramid
4 1-M-2-P = 1-methyl-2-pyrrolidon
5 5 DMF = dimethylformamid

Eksempel 6

Methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; Y = OCH₃)

- Til en opløsning af 2,9 g (0,015 mol) N-methyl-
10 saccharin og 2,63 g (0,03 mol) methylchloracetat i
10 ml dimethylformamid ved 40°C sættes i løbet af 2 ti-
mer 864 mg (0,036 mol) 99%'s natriumhydrid. Omrøringen
blev fortsat i 2 timer under opretholdelse af en reak-
tionstemperatur på 40-50°C. Reaktionsblandingen blev
15 hældt ud i 150 ml 5%'s saltsyre, og det udfældede
produkt blev filtreret og tørret, 3,41 g (84%).

Produktet var identisk med det i USA-patent-
skrift nr. 3.591.584 angivne.

Eksempel 7

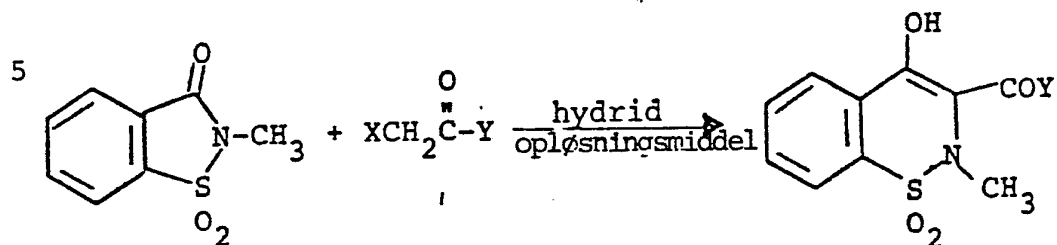
- 20 Methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carb-
oxylat-1,1-dioxid (I; Y = OCH₃).

- På lignende måde som i eksempel 6 sættes 864 mg
(0,036 mol) 99%'s natriumhydrid i løbet af to timer
til en opløsning af 2,9 g (0,015 mol) N-methylsaccharin
25 og 9,8 g (0,09 mol) methylchloracetat i 10 ml dimethyl-
sulfoxid ved 40°C. Omrøringen blev fortsat ved 40-45°C
i yderligere 2 timer, og reaktionsblandingen blev hældt
ud i 150 ml 5%'s saltsyreopløsning. Udfældningen blev
filtreret og tørret, hvorved opnåedes 3,07 g (76%)
30 af det ønskede produkt.

Eksempel 8

Under anvendelse af fremgangsmåden ifølge eksem-
pel 6 fremstilles ud fra N-methylsaccharin og det an-
givne alkylhalogenacetat, hydrid, den angivne reaktions-

temperatur og det angivne opløsningsmiddel det tilsvarende alkyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid:



	X	Y	Metal-hydrid	Temp. °C.	Opløsningsmiddel
10	Cl	-OCH ₂ CH ₃	KH	45	DMF ¹
	Cl	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	NaH	50	DMF
	Cl	-OCH(CH ₃) ₂	CaH ₂	60	DMSO ²
	Cl	-OCH ₃	CaH ₂	70	HMPA ³
15	Cl	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	NaH	30	DMAC ⁴
	Cl	-OC(CH ₃) ₃	KH	45	DMF
	Cl	-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	NaH	45	1-M-2-P ⁵
	Br	-OCH ₂	NaH	25	DMF
	Br	-OCH ₂ CH ₃	NaH	45	DMF
20	Br	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	KH	45	DMSO
	Br	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	CaH ₂	70	DMAC
	Br	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	KH	60	1-M-2-P
	Br	-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	NaH	45	DMSO
25	I	-OCH ₃	NaH	45	DMF
	I	-OCH ₂ CH ₃	KH	60	DMAC
	I	-OCH(CH ₃) ₂	KH	35	DMSO
	I	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	NaH	40	HMPA
	I	-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CaH	70	DMSO
30	I	-OC(CH ₃) ₃	NaH	45	DMAC

¹DMF = dimethylformamid

²DMSO = dimethylsulfoxid

³HMPA = hexamethylphosphoramid

35 ⁴DMAC = dimethylacetamid

⁵1-M-2-P = 1-methyl-2-pyrrolidon

Eksempel 9

4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ($Y = -NHC_5H_4N$) (piroxicam).

A. N-(2-Pyridyl)chloracetamid.

- 5 Til en opløsning af 9,42 g (0,1 mol) 2-amino-pyridin i 50 ml methylenchlorid sættes dråbevis 4,0 ml (0,05 mol) chloracetylchlorid i 20 ml af det samme opløsningsmiddel, idet reaktionstemperaturen blev holdt ved -20 til $-10^{\circ}C$ i 1 time. Efter omrøring ved stue-
10 temperatur i 10 timer tilsættes 50 ml vand, og det organiske lag blev fraskilt. Det organiske lag blev vasket med vand og en saltopløsning og blev tørret over magnesiumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum opnåedes 6,64 g (78%) af det ønskede produkt, smp. 114-
15 $117^{\circ}C$.

En lille prøve blev rensat til analyse ved omkrystallisation af acetonitril, smp. $122^{\circ}C$.

NMR ($CDCl_3$) spektret viste absorption ved 9,0 (s, 1H), 8,4-6,9 (m, 4H) og 4,15 (s, 2H) ppm.

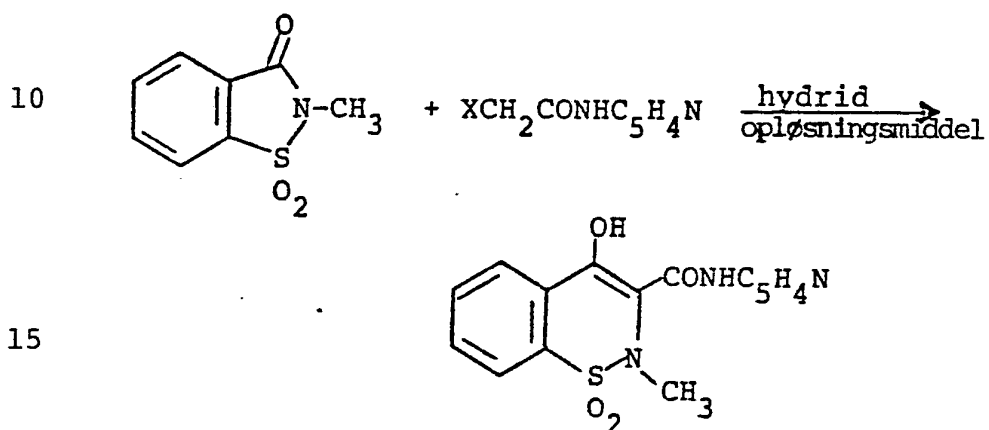
- 20 B. 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ($Y = NHC_5H_4N$) (piroxicam).

Til en opløsning af 590 mg (3 mmol) N-methyl-saccharin og 1,02 g (6 mmol) N-(2-pyridyl)chloracetamid i 3 ml dimethylformamid ved $40^{\circ}C$ sættes 250 mg (10,3
25 mmol) 99%'s natriumhydrid portionsvis i løbet af 1 time. Reaktionsblandingen blev omrørt ved $40^{\circ}C$ i 2 1/2 time og blev derpå sat til 100 ml 5%'s saltsyreopløsning og 300 ml is. Bundfaldet blev frafiltreret og tørret, hvorved opnåedes 24 mg.

- 30 Filtratet blev ekstraheret med methylenchlorid (6 x 50 ml), og ekstrakterne blev forenet, vasket med vand og en saltopløsning og tørret over magnesiumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet opnåedes 400 mg rå produkt. Produktet blev identificeret ved tyndtlags-
35 chromatografi og højtryksvæskechromatografi.

Eksempel 10

Ved anvendelse af fremgangsmåden ifølge eksempel 9 fremstilles ud fra N-methylsaccharin og det angivne N-(2-pyridyl)halogenacetamid og hydrid, den angivne temperatur og det angivne opløsningsmiddel 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (piroxicam).



X	Metalhydrid	Temp. °C.	Opløsningsmiddel
Cl	KH	50	DMSO ¹
20 Cl	KH	70	DMAC ²
Cl	CaH ₂	60	DMAC
Cl	NaH	45	HMPA ³
Cl	NaH	25	1-M-2-P ⁴
Br	NaH	40	DMF ⁵
25 Br	NaH	50	DMAC
Br	KH	40	DMF
Br	CaH ₂	70	DMSO
Br	CaH ₂	60	HMPA
I	NaH	45	DMF
30 I	KH	55	DMAC
I	KH	25	DMF
I	CaH ₂	60	1-M-2-P

¹DMSO = dimethylsulfoxid.

²DMAC = dimethylacetamid

35 ³HMPA = hexamethylphosphoramid

⁴1-M-2-P = 1-methyl-2-pyrrolidion

⁵DMF = dimethylformamid

Eksempel 11

Methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; $Y = OCH_3$).

Til 27 ml dimethylsulfoxid indeholdende 5,18 g
5 (26,3 mmol) N-methylsaccharin og 4,6 ml (52,5 mmol) methylchloracetat ved 25°C blev sat 14,1 g (126 mmol) kalium-t-butoxid i 44 ml af det samme opløsningsmiddel med en hastighed på 0,1 ml pr. minut. Efter at der var tilsat 42,2 ml af kalium-t-butoxidopløsningen
10 blev tilsætningen standset. Under tilsætningen holdtes reaktionstemperaturen på ca. 30-32°C.

Efter at tilsætningen var afsluttet, omrørtes reaktionsblandingen ved 30°C i 10 minutter. Reaktionen blev derpå standset i 262 ml 5% 's saltsyre ved 25°C,
15 og det udskilte produkt blev filtreret, vasket med vand og tørret, 6,53 g.

Eksempel 12

Methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; $Y = OCH_3$).

20 Til en opløsning af 9,86 g (50 mmol) N-methylsaccharin og 10,8 ml methylchloracetat (123,8 mmol) i 50 ml dimethylsulfoxid sættes med en hastighed på 0,15 ml/minut 9,2 g (170 mmol) natriummethoxid i 30 ml methanol. Efter at tilsætningen var afsluttet tilsættes
25 yderligere 2,7 g (50 mmol) natriummethoxid i 11 ml methanol med samme hastighed, idet den samlede tilsætningstid var ca. 6 timer.

Reaktionsblandingen blev sat til 800 ml 0,25 N saltsyre, og det udfældede produkt blev filtreret,
30 vasket med vand og tørret, 3,8 g.

Eksempel 13

Methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; $Y = OCH_3$).

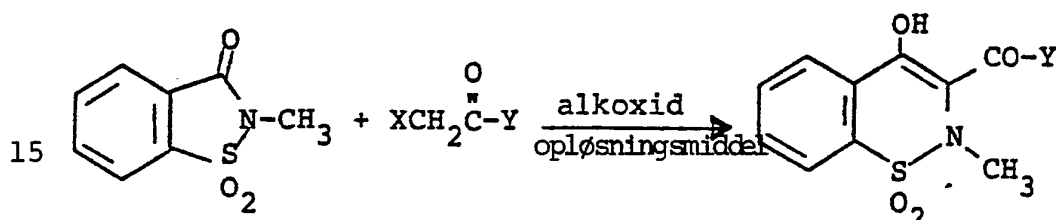
På lignende måde som i eksemplerne 11 og 12
35 sættes der til en opløsning 2,86 g (50 mmol) N-methylsaccharin og 10,8 ml (100 mmol) methylchloracetat i

17 ml dimethylsulfoxid 11,56 g (170 mmol) natriumethoxid i 63 ml dimethylsulfoxid i løbet af 2 1/2 time.

Reaktionsblandingen blev sat til 800 ml 0,25 N saltsyre, og det udfældede produkt blev filtreret, vasket med vand og tørret, 3,0 g.

Eksempel 14

Ved at gå ud fra N-methylsaccharin og de angivne estere, alkoxider, temperaturer og opløsningsmidler og anvende fremgangsmåden ifølge eksempel 13 fremstilles følgende 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxidestere:



	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Alkoxid</u>	<u>Temp. °C.</u>	<u>Opløsningsmiddel</u>
	Cl	OC ₂ H ₅	KO-t-C ₄ H ₉	35	DMSO ¹
20	Cl	OC ₃ H ₇	NaOC ₂ H ₅	40	DMAC ²
	Cl	OCH ₃	KO-i-C ₃ H ₇	30	HMPA ³
	Cl	O-n-C ₄ H ₉	Na-n-C ₄ H ₉	45	DMSO
	Cl	OCH ₃	KO-t-C ₄ H ₉	60	1-M-2-P ⁴
	Br	OCH ₃	NaOCH ₃	25	DMF ⁵
25	Br	O-n-C ₃ H ₇	NaOC ₂ H ₅	35	DMF
	Br	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	KO-t-C ₄ H ₉	30	DMSO
	Br	OC ₂ H ₅	NaOC ₂ H ₅	35	DMF
	Br	OC ₂ H ₅	NaOC ₂ H ₅	30	1-M-2-P
	I	OCH ₃	NaOCH ₃	30	DMSO
30	I	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	KO-t-C ₄ H ₉	30	HMPA
	I	OC ₂ H ₅	LiOC ₂ H ₅	35	DMF
	I	O-n-C ₄ H ₉	KOCH ₃	60	1-M-2-P

¹DMSO = dimethylsulfoxid

²DMAC = dimethylacetamid

35 ³HMPA = hexamethylphosphoramid

⁴1-M-2-P = 1-methyl-2-pyrrolidon

⁵DMF = dimethylformamid

Eksempel 15

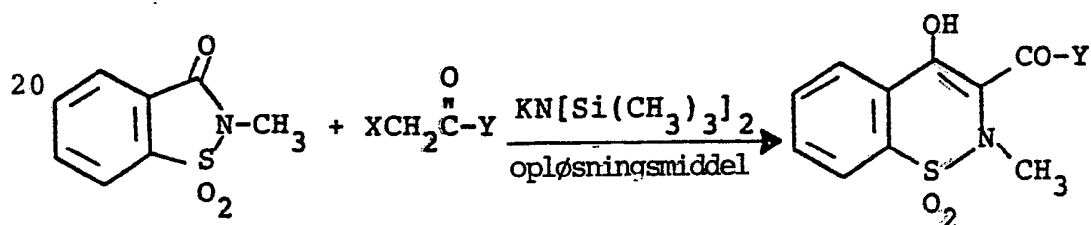
Methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; $Y = OCH_3$).

- Til 870 mg (4,4 mmol) N-methylsaccharin og
 5 0,95 ml (10,89 mmol/ methylchloracetat i 3 ml dimethylsulfoxid under nitrogen sættes med en hastighed på 0,084 ml/minut 3,99 g (20 mmol) kaliumhexamethyldisilazan i 9,98 ml dimethylsulfoxid.

- Reaktionsblandingen blev derpå dæmpet i 1130 ml
 10 1 N saltsyre og det udfældede produkt blev filtreret, vasket med vand og tørret, 1,05 g. Produktet var identisk med det i eksempel 6 isolerede produkt.

Eksempel 16

- Ved anvendelse af de angivne udgangsmaterialer
 15 og reaktionstemperaturer og ved at følge fremgangsmåden ifølge eksempel 15 fremstilles følgende 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxidestere.



	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Temp. °C.</u>	<u>Opløsningsmiddel</u>
	Cl	OCH ₃	35	DMF ¹
	Cl	OC ₂ H ₅	45	DMSO ²
	Cl	O-i-C ₃ H ₇	30	HMPA ³
5	Cl	O-t-C ₄ H ₉	35	DMSO
	Cl	O-i-C ₃ H ₇	60	DMAC ⁴
	Br	OCH ₃	30	1-M-2-P ⁵
	Br	O-n-C ₃ H ₇	30	DMSO
	Br	O-n-C ₄ H ₉	40	1-M-2-P
10	Br	OC ₂ H ₅	50	DMF
	Br	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	30	DMAC
	I	OCH ₃	30	DMSO
	I	OC ₂ H ₅	30	HMPA
	I	O-n-C ₃ H ₇	45	1-M-2-P
15	I	O-n-C ₄ H ₉	45	DMF

¹DMF = dimethylformamid

²DMSO = dimethylsulfoxid

³HMPA = hexamethylphosphoramid

20 ⁴DMAC = dimethylacetamid

⁵1-M-2-P = 1-methyl-2-pyrrolidon

Eksempel 17

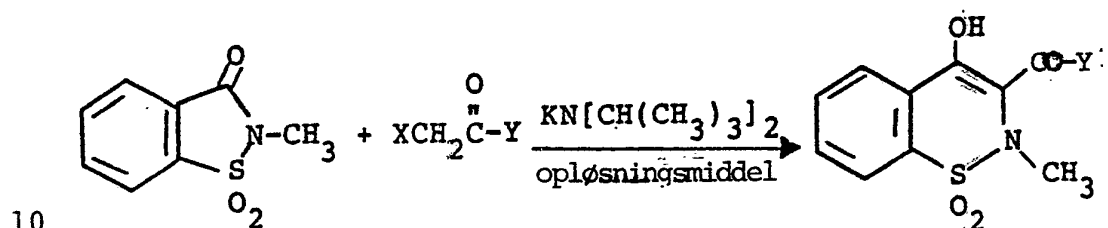
Methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (I; Y = OCH₃).

25 Til en opløsning af 4,64 g (23,5 mmol) N-methyl-saccharin og 5,18 ml (58,19 mmol) methylchloracetat i 20 ml dimethylsulfoxid sættes med en hastighed på 0,3 ml/minut 13,9 g (100 mmol) kaliumdiisopropylamin i 40 ml dimethylsulfoxid og 18 ml nonan.

30 Da tilsætningen var afsluttet blev reaktionsblandingen undersøgt ved væskechromatografi. Ved anvendelse af en standardprøve af methyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid var udbyttet af produkt 67%.

Eksempel 18

Ved at følge fremgangsmåden ifølge eksempel 17 og anvende de angivne udgangsmaterialer og reaktions-temperaturer fremstilles følgende 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxidestere:



	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Temp. °C.</u>	<u>Opløsningsmiddel</u>
	Cl	OCH ₃	40	DMSO ¹
15	Cl	OC ₂ H ₅	60	DMAC ²
	Cl	O-n-C ₃ H ₇	30	DMSO
	Cl	O-n-C ₃ H ₇	35	HMPA ³
	Cl	O-t-C ₄ H ₉	35	DMSO
	Br	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	35	1-M-2-P ⁴
20	Br	OCH ₃	60	DMSO
	Br	O-i-C ₃ H ₇	70	DMAC
	Br	O-n-C ₄ H ₉	45	DMF ⁵
	Br	OCH ₃	55	DMSO
	I	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	60	1-M-2-P
25	I	OCH ₃	25	1-M-2-P
	I	OC ₂ H ₅	25	DMSO

¹DMSO = dimethylsulfoxid

²DMAC = dimethylacetamid

³HMPA = hexamethylphosphoramid

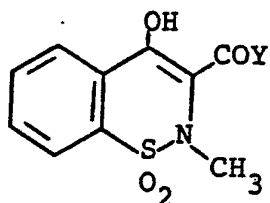
30 ⁴1-M-2-P = 1-methyl-2-pyrrolidon

⁵DMF = dimethylformamid

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af visse 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-3-carboxylsyre-derivater med den almene formel

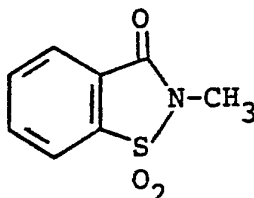
5



(I)

10 hvori Y er alkoxy med 1 til 4 carbonatomer, 2-methoxyethoxy eller 2-pyridylimino, k e n d e t e g n e t ved, at man ved en temperatur i området ca. 25-70°C omsætter en forbindelse med formlen

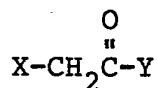
15



(II)

med en forbindelse med formlen

20



(III)

hvori X er chlor, brom eller iod, og Y har den ovenfor anførte betydning i et polært reaktionsindifferent opløsningsmiddel i nærværelse af en base

25 valgt fra gruppen bestående af mindst to ækvivalenter af et metalhydrid, mindst to ækvivalenter af et alkali-metalalkoxid med 1 til 4 carbonatomer, mindst to ækvivalenter kaliumhexamethyldisilazan og mindst to ækvivalenter kaliumdiisopropylamin indtil reaktionen er i
30 det væsentlige fuldstændig.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det polære reaktions-indifferente opløsningsmiddel vælges fra gruppen bestående af dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid,
35 hexamethylphosphoramid og 1-methyl-2-pyrrolidon.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e -
t e g n e t ved, at det polære reaktions-indifferente
opløsningsmiddel vælges fra gruppen bestående af
5 dimethylsulfoxid og dimethylformamid, og at metalhydri-
det er natriumhydrid.

10

15

20

25

30

35