



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 247 451 A5

4(51) C 07 D 279/02  
C 07 D 417/14

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 290 676 4  
(31) 738805(22) 28.05.86  
(32) 29.05.85(44) 08.07.87  
(33) US

(71) siehe (73)

(72) Lombardino, Joseph G., US

(73) PFIZER INC., New York, N. Y. 10017, US

## (54) Verfahren zur Herstellung von Benzothiazindioxid-Derivate

(57) Bestimmte neue p-Aminomethylbenzoyl-Derivate von

4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und einige andere eng verwandte Verbindungen wurden hergestellt. Diese besonderen Verbindungen sind für therapeutische Zwecke als Arzneimittelvorläufer-Formen der bekannten entzündungshemmend und analgetisch wirkenden Oxicame von Wert. Bevorzugte Vertreter dieser Verbindungen umfassen

2-Methyl-4-[4-(morpholinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid,  
2-Methyl-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid,  
2-Methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid,  
2-Methyl-4-[4-(4-methylpiperazinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid  
und 2-Methyl-4-[4-(pyridiniummethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen aus bekannten Ausgangsverbindungen werden zur Verfügung gestellt.

- 1 -

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung bezieht sich auf neue und nützliche Benzothiazindioxid-Derivate. Insbesondere befaßt sie sich mit bestimmten neuartigen p-Aminomethylbenzoyl-Derivaten von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und verschiedenen anderen eng verwandten Oxicamen, die in Hinblick auf ihre außergewöhnlichen chemotherapeutischen Eigenschaften als Arzneimittelvorläufer von besonderem Wert sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der Vergangenheit sind verschiedene Versuche unternommen worden, neue und bessere entzündungshemmende Mittel zu gewinnen. Zum größten Teil ging es bei diesen Bemühungen um die Synthese und Untersuchung verschiedener Steroid-Verbindungen wie z.B. der Corticosteroide oder nichtsteroidaler Verbindungen saurer Natur wie z.B. Phenylbutazon, Indomethazin und

- 2 -

28.MAI 1986 \* 249840

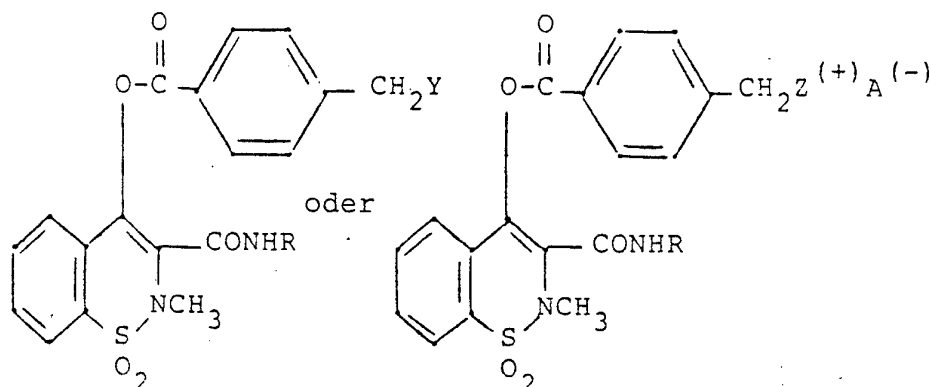
ähnlichen einschließlich eines neuen, als Piroxicam bekannten Arzneimittels. Die letztgenannte Verbindung gehört zu einer Klasse entzündungshemmend/analgetisch wirkender N-Heteroaryl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide (als Oxicame bekannt), die im US-Patent Nr. 3,591,584 beschrieben und beansprucht werden, und ist genau gesagt 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Andere Arzneimittel dieser Art sind in den US-Patenten Nr. 3,787,324, 3,822,258, 4,180,662 und 4,376,768 offenbart. Im US-Patent Nr. 4,434,164 sind die Ethylendiamin-, Monoethanolamin- und Diethanolaminsalze von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ausdrücklich beschrieben und beansprucht, welche in pharmazeutischen Dosierungsformen als nichtsteroidale therapeutische Mittel für die Behandlung von schmerzhaften entzündlichen Zuständen wie z.B. solchen, die durch rheumatische Arthritis verursacht werden, besonders wertvoll sind, da sie alle kristalline, nicht-hygroscopische, sich schnell auflösende Feststoffe mit hoher Wasserlöslichkeit sind. Im US-Patent Nr. 4,309,427 sind bestimmte neue Acylderivate von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid bzw. 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid offenbart, die als nichtsteroidale therapeutische Mittel zur Linderung verschiedener entzündlicher Zustände einschließlich jener der Haut von Wert sind, insbesondere, wenn sie über den topischen Anwendungsweg verabreicht werden. Bei der fortgesetzten Suche nach noch weiter verbesserten entzündungshemmend/analgetisch wirkenden Mitteln gibt es jedoch einen Bedarf für Arzneimittel gegen Arthritis, die oral gegeben werden können und trotzdem gleichzeitig in verdünnter Säure löslich, in Säure stabil und therapeutisch hochwirksam sind, wenn sie in einer einzelnen Tagesdosis verabreicht werden.

Ziel der Erfindung

Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde nun festgestellt, daß bestimmte neue p-Aminomethylbenzoyl-Derivate von 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und einige andere eng verwandte, bekannte Oxicame bei therapeutischen Maßnahmen als Arzneimittelvorläuferformen der bekannten entzündungshemmend/analgetisch wirkenden Oxicame nützlich sind. Als Folge sind die erfindungsgemäßen Verbindungen bei therapeutischen Maßnahmen als nichtsteroidale therapeutische Mittel zur Linderung von schmerzhaften entzündlichen Zuständen wie solchen, die zum Beispiel durch rheumatische Arthritis verursacht werden, von Wert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die neuen p-Aminomethylbenzoyl-Derivate dieser Erfindung haben die Formel:



und umfassen deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditions-Salze, worin

R 2-Pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 6-Fluor-2-pyridyl, 6-Chlor-2-pyridyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl oder 2-Thiazolyl ist, Y N,N-Dialkylamino mit bis zu drei Kohlenstoffatomen in jeder Alkyleinheit, N-Methyl-N-benzylamino, N-Ethyl-N-benzylamino, N-Methyl-N-(β-phenylethyl)amino, N-Ethyl-N-(β-phenyl-

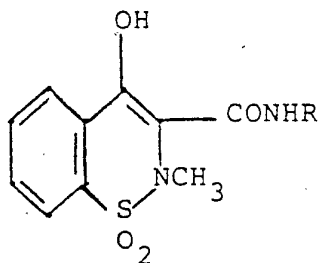
ethyl)amino, N-Methyl-N-cycloalkylamino und N-Ethyl-N-cycloalkylamino mit jeweils bis zu sechs Kohlenstoffatomen in der Cycloalkyleinheit, N-Methyl-N-phenylamino, N-Ethyl-N-phenylamino, N-Methyl-N-(p-chlorphenyl)amino, N-Ethyl-N-(p-chlorphenyl)amino, N-Methyl-N-(N',N'-dimethylcarbamylmethyl)amino, N-Methyl-N-(N',N'-diethylcarbamylmethyl)amino, Pyrrolidino, Piperidino, 2-Methylpiperidino, 2-Ethylpiperidino, Homopiperidino, 1-Azacyclooctyl, N-Methylpiperazino, Morpholino oder Thiomorpholino ist, Z Pyridinium, 2-Methylpyridinium, 3-Methylpyridinium, 4-Methylpyridinium, 2,6-Dimethylpyridinium, 2,4,6-Trimethylpyridinium, 3-Ethylpyridinium, 4-Ethylpyridinium, 3-Ethyl-4-methylpyridinium, 4-Ethyl-2-methylpyridinium oder 5-Ethyl-2-methylpyridinium ist und A ein pharmakologisch annehmbares Anion ist.

Alle erfindungsgemäßen Verbindungen sind, wie schon erwähnt, für therapeutische Maßnahmen als Arzneimittel-Vorläuferformen der bekannten entzündungshemmend und analgetisch wirkenden Oxicame von Wert, von denen sie sich ableiten. Der Ausdruck "Arzneimittel-Vorläufer" bezieht sich, wenn er in diesem Zusammenhang benutzt wird, auf Verbindungen, die Vorläufer von Arzneimitteln sind, welche in Folge von Verabreichung und Absorption das Arzneimittel in vivo über einen bestimmten metabolischen Weg oder einen solchen Prozeß wie z.B. Hydrolyse freisetzen. Dementsprechend sind diese neuen Verbindungen insbesondere als nichtsteroidale therapeutische Mittel für die Behandlung von schmerzhaften entzündlichen Zuständen wertvoll, besonders von solchen, die von rheumatischer Arthritis verursacht werden, und sind für den Gebrauch in verschiedenen pharmazeutischen Dosierungsformen, einschließlich derer, die für orale, topische oder parenterale Verabreichung konzipiert sind, besonders angepaßt. Darüberhinaus sind die Arzneimittel-Vorläufer dieser Erfindung in der Hinsicht ungewöhnlich, daß sie in verdünnter Säure leicht löslich sind (und deshalb in Magensaft leicht aufgelöst werden), in Säure stabil und als entzündungs-

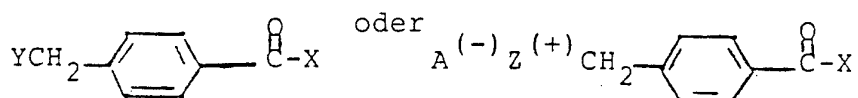
hemmend/analgetisch wirksame Mittel auf der Grundlage einer einzigen Tagesdosis für (tierische) Lebewesen hoch aktiv sind. Daher ist der bevorzugte Weg der Verabreichung für die hier beanspruchten Verbindungen der orale, obwohl parenterale Formulierungen mit diesen löslichen Verbindungen ebenfalls leicht hergestellt werden können.

In diesem Zusammenhang von besonderem Interesse sind solche typischen und bevorzugten Vertreter von erfindungsgemäßen Verbindungen wie 2-Methyl-4-[4-(morpholinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 2-Methyl-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 2-Methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, 2-Methyl-4-[4-(4-methylpiperazinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und 2-Methyl-4-[4-(pyridiniummethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-Chlorid einschließlich ihrer Hydrochlorid-Säureadditions-Salze. Diese speziellen Verbindungen sind beim Behandeln vieler schmerzhafter entzündlicher Zustände besonders wirksam, wenn sie auf oralem oder parenteralem Weg verabreicht werden.

Im Verfahren zur Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen wird die Oxicam-Stammverbindung mit der Formel



worin R wie vorgenannt definiert ist, mit einer zumindest äquivalenten Molmenge eines Acylhalogenids mit der Formel



oder einem Hydrochlorid-Säureadditions-Salz hiervon umgesetzt, worin Y, Z und A jeweils wie voranstehend definiert sind und X entweder Chlor oder Brom ist. Diese Reaktion wird normalerweise in einem reaktionsinerten Solvens unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen in Gegenwart von zumindest einer äquivalenten Menge einer geeigneten Standard-Base durchgeführt. Im allgemeinen wird die Reaktion bei einer Temperatur von etwa 0°C bis hin zu etwa 50°C innerhalb eines Zeitraums von etwa einer halben bis zu etwa 125 Stunden durchgeführt, obwohl es üblicherweise am bequemsten ist, die Reaktion bei oder etwa bei Raumtemperatur ablaufen zu lassen, nachdem man die Reaktionspartner bei einer erniedrigten Temperatur, z.B. 0-10°C, zusammengegeben hat. Obwohl jedes beliebige organische Solvens verwendet werden kann, ist es im allgemeinen besonders wünschenswert, solche Solventien wie aromatische Kohlenwasserstoffe, halogenierte niedere Kohlenwasserstoffe, niedere Alkylketone, niedere Alkylester von niederen Alkan-Kohlenwasserstoff-Carbonsäuren, niedere Dialkylether, Dioxan und Tetrahydrofuran zu verwenden. Bevorzugte aromatische Kohlenwasserstoffe umfassen Benzol, Toluol und Xylol; bevorzugte halogenierte niedere Kohlenwasserstoffe umfassen Methylenchlorid, Chloroform, Ethylen-dichlorid und s-Tetrachlorethan; bevorzugte niedere Alkylketone umfassen Aceton, Methylethylketon und Methylisobutylketon; bevorzugte niedere Alkylester umfassen Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, Methylpropionat und Ethylpropionat, während bevorzugte niedere Dialkylether Diethylether, Diisopropylether und Di-n-butylether umfassen. Geeignete Standard-Basen für die Verwendung in diesem Verfahren umfassen die Alkalimetall- und Erdalkalimetalloxide, -hydrogencarbonate und -carbonate, wie z.B. Magnesiumoxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und Magnesiumcarbonat, wie auch tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin, N,N-

Dimethylanilin und Pyridin. Es sollte bemerkt werden, daß die verwendete Standard-Base in einer ausreichenden Menge vorliegen sollte, um den in der Reaktion freigesetzten Halogenwasserstoff zu neutralisieren. Triethylamin wird am meisten bevorzugt, da es in Form eines unlöslichen festen Halogenwasserstoff-Präzipitats leicht aus der Reaktionsmischung entfernt werden kann.

Die Umsetzung wird bequemerweise durch Dünnschichtchromatographie verfolgt, um hierbei die Reaktionszeiten zu ermitteln, die genügen, um vollständige Umsetzung zu erreichen, und um gleichzeitig unnötige Heizkosten und überlange Reaktionszeiten zu vermeiden, die die Menge an Nebenprodukten steigern und die Ausbeuten verringern können.

Alle zum Herstellen der neuen 4-Acyloxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-Derivate benötigten Ausgangssubstanzen sind bekannte Verbindungen. Zum Beispiel sind 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Piroxicam), 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid alle sowohl im US-Patent Nr. 3,591,584 von J.G. Lombardino als auch in der Veröffentlichung von J.G. Lombardino et al., erschienen im Journal of Medicinal Chemistry, Bd. 16, S. 493 (1973) vollständig beschrieben, einschließlich ihrer Synthese aus leicht verfügbaren organischen Substanzen. Die anderen, eng verwandten Oxicame, die als Ausgangssubstanzen für das erfindungsgemäße Verfahren benötigt werden, sind vermittels dem Fachmann gut bekannter Methoden leicht verfügbar, siehe z.B. die Patentzitate bezüglich anderer Oxicame, die im Abschnitt über die Charakterisierung der bekannten technischen Lösungen in der vorliegenden Beschreibung genannt sind.



Die Acylhalogenid-Verbindungen, die im hier beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren als Acylierungsmittel verwendet werden, sind andererseits selbst neue Verbindungen, die durch das Behandeln der entsprechenden 4-Aminomethylbenzoesäure oder eines Halogenwasserstoffsäure-Additions-Salzes hiervon mit einem geeigneten Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid oder -bromid oder Oxalsäurechlorid in Übereinstimmung mit den klassischen Methoden der organischen Synthese hergestellt werden, was hier im folgenden in den Ausführungsbeispielen dieser Beschreibung detaillierter beschrieben wird (siehe Herstellungsverfahren N-Y). Die 4-Aminomethylbenzoesäure-Verbindungen sind größtenteils ebenfalls neue Verbindungen, die man durch Umsetzen der bekannten  $\alpha$ -Chlor-p-toluol-carbonsäure mit dem entsprechenden organischen Amin in Übereinstimmung mit organischen Standardverfahren erhält, was hier im folgenden zu Beginn der Ausführungsbeispiele dieser Beschreibung genauer beschrieben wird (siehe Herstellungsverfahren A-M).

Alle Oxicam-Arzneimittel-Vorläufer der vorliegenden Erfindung lassen sich leicht für den therapeutischen Gebrauch als Mittel gegen Arthritis anpassen. Beispielsweise entwickelt 2-Methyl-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, ein typisches und bevorzugtes Arzneimittel der vorliegenden Erfindung, entzündungshemmende Aktivität im Standard-Test mit durch Carageenin induzierten Rattenpfoten-Ödemen (beschrieben von C.A. Winter et al., Proc. Exp. Biol. Med., Bd. 111, S. 544 (1962)), wo es nach den Befunden bei einer Höhe der Dosis von 32 mg/kg eine Inhibition der Schwellung von 47 % verursachte, wenn es auf oralem Weg gegeben wurde. Die hier beschriebenen p-Aminomethylbenzoyl-Derivate zeigen zusätzliche Vorteile. Beispielsweise hat 2-Methyl-4-[4-(piperidinomethyl)-benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid einen biologischen Verfügbarkeitsgrad von 84 % in Ratten, ist löslich in verdünnter Säure und ist außerdem in

verdünnter Säure bei 37°C über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden hinweg stabil, zusätzlich zu seiner hohen Wirksamkeit als entzündungshemmendes/analgetisches Arzneimittel auf der Grundlage einer einzelnen Tagesdosis an (tierische) Lebewesen. Die anderen Arzneimittel-Vorläufer dieser Erfindung liefern ähnliche Ergebnisse.

Die hier beschriebenen, erfindungsgemäßen Oxicam-Arzneimittel-Vorläufer können entweder auf oralem, parenteralem oder auf topischem Wege verabreicht werden. Im allgemeinen ist es höchst wünschenswert, diese Verbindungen in Dosen im Bereich von etwa 5,0 mg bis hin zu etwa 1000 mg pro Tag zu verabreichen, obwohl notwendigerweise Abweichungen in Abhängigkeit vom Gewicht und Zustand der behandelten Person und vom speziellen Weg der Verabreichung, der gewählt wurde, auftreten werden. Die Verwendung einer Dosismenge, die im Bereich von etwa 0,08 mg bis etwa 16 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag liegt, ist jedoch höchst wünschenswert. Trotzdem können noch Abweichungen in Abhängigkeit von der zu behandelnden Tierspezies und ihrer individuellen Reaktion auf dieses Medikament wie auch von der Art der gewählten pharmazeutischen Formulierung und dem Zeitraum und Zeitabstand, innerhalb dessen bzw. mit dem die Verabreichung durchgeführt wird, auftreten. In einigen Fällen können Dosismengen unterhalb der unteren Grenze des vorgenannten Bereichs mehr als ausreichend sein, während in anderen Fällen noch größere Mengen verwendet werden können, ohne daß sie irgendwelche schädlichen Nebenwirkungen verursachen, unter der Voraussetzung, daß solche größeren Dosismengen zur Verabreichung über den Tag hinweg zuerst in mehrere kleinere Dosen geteilt werden.

Die Oxicam-Arzneimittel-Vorläufer dieser Erfindung können allein oder in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern auf einem der drei Wege verabreicht werden, die voranstehend aufgezeigt wurden. Insbesondere können die neuen

therapeutischen erfindungsgemäßen Mittel in einer großen Variationsbreite verschiedener Dosierungsformen verabreicht werden, d.h. sie können mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Rauten- und Rundpastillen, Bonbons, Pulvern, Sprays, Cremes, Salben, Suppositorien, Gelees, Pasten, Lotionen, Unguenta, wäßrigen Suspensionen, injizierbaren Lösungen, Elixieren, Sirups und ähnlichem zusammengegeben werden. Solche Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, sterile wäßrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Solventien etc. Darüberhinaus können orale pharmazeutische Zusammensetzungen in geeigneter Weise gesüßt und/oder aromatisiert werden. Im allgemeinen liegen die therapeutisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen in solchen Dosierungsformen in Konzentrationsmengen im Bereich von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 90 Gew.-% vor.

Für die orale Verabreichung können Tabletten mit verschiedenen Arzneimittelträgern wie z.B. mikrokristalliner Zellulose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat und Glycin verwendet werden, gemeinsam mit verschiedenen Disintegrantien wie z.B. Stärke und vorzugsweise Mais-, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure und bestimmten komplexen Silikaten, zusammen mit Granulierungsbindemitteln wie Polyvinylpyrrolidon, Gelatine und Gummi arabicum. Zusätzlich sind Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum häufig für Tablettierzwecke sehr nützlich. Feste Zusammensetzungen ähnlicher Art können auch als Füllmittel in Gelatine kapseln verwendet werden; bevorzugte Substanzen umfassen auch sowohl Lactose oder Milchzucker als auch Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht. Wenn wäßrige Suspensionen und/oder Elixiere für die orale Verabreichung gewünscht werden, kann der aktive Bestandteil mit verschiedenen Süß- oder Aromastoffen, färbenden Substanzen oder Farbstoffen und auf Wunsch auch mit Emulgatoren und/oder die Suspension stabilisierenden Mitteln zusammengegeben

werden, zusammen mit solchen Verdünnungsmitteln wie Wasser, Ethanol, Propylenglycol, Glycerin und verschiedenem, wie Kombinationen hiervon.

Für die parenterale Verabreichung können Lösungen dieser Oxicam-Arzneimittel-Vorläufer entweder in Sesam- oder Erdnuß-öl oder in wäßrigem Propylenglycol verwendet werden. Die wäßrigen Lösungen sollten, wenn nötig, in geeigneter Weise gepuffert werden (pH 8) und das flüssige Verdünnungsmittel sollte zuerst isotonisch gemacht werden. Diese wäßrigen Lösungen sind für Zwecke der intravenösen Injektion geeignet. Die öligen Lösungen sind für interartikuläre, intramuskuläre und subkutane Injektionszwecke geeignet. Außerdem ist es auch möglich, die genannten Oxicam-Arzneimittel-Vorläufer topisch zu verabreichen, wenn man entzündliche Zustände der Haut oder des Auges behandelt, und dies kann man, in Übereinstimmung mit pharmazeutischer Standardpraxis, vorzugsweise mit Hilfe von Cremes, Gelees, Pasten, Salben, Lösungen und ähnlichem tun.

Die entzündungshemmende Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich in dem oben erwähnten Standard-Test mit durch Carageenin induzierten Rattenpfoten-Ödemen zeigen. In diesem Test wird die entzündungshemmende Aktivität als Prozentsatz an Inhibierung der Ödembildung in der Hinterpfote von männlichen Albinoratten (mit einem Gewicht von 150-190 g) in Reaktion auf eine subplantare Injektion von Carageenin bestimmt. Das Carageenin wird als 1 %ige wäßrige Suspension (0,05 ml) eine Stunde nach der oralen Verabreichung des Arzneimittels injiziert, welches normalerweise in Form einer wäßrigen Suspension gegeben wird. Die Ödembildung wird dann bestimmt, indem das Volumen der mit der Injektion versehenen Pfote sowohl zu Anfang als auch drei Stunden nach der Carageenin-Injektion gemessen wird. Die Volumenvergrößerung drei Stunden nach der Carageenin-Injektion stellt die individuelle Reaktion dar. Verbindungen werden als aktiv

angesehen, wenn die Differenz der Reaktion zwischen mit dem Arzneimittel behandelten Tieren (sechs Ratten pro Gruppe) und einer Kontrollgruppe, die nur den Träger allein erhält, im Vergleich mit den Ergebnissen signifikant ist, die von einer Standardverbindung wie z.B. Phenylbutazon bei einer Dosis von 33 mg/kg auf oralem Weg der Verabreichung erbracht werden.

Ausführungsbeispiele:HERSTELLUNGSVERFAHREN A

Unter kräftigem Rühren wurde zu einer Suspension aus 51,2 g (0,30 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-Toluolcarbonsäure in 500 ml Ethanol unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) innerhalb eines Zeitraums von 30 min eine Lösung aus 112,4 g (1,32 mol) Piperidin (130,5 ml) in 100 ml Ethanol zugetropft. Die entstandene Lösung wurde für 22,5 Stunden rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Das Solvens wurde unter Bildung eines bernsteinfarbenen Gummis im Vakuum entfernt. Dieses Material wurde dann mit 150 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid versetzt, was eine gelbe Lösung lieferte, und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die basische wäßrige Phase wurde in einem Bad aus Eiswasser abgeschreckt und mit 65 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Dies führte zur Bildung eines weißen, festen Niederschlags, der 15 min lang in der Kälte gerührt, filtriert, mit einer geringen Wassermenge gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet wurde, was 77,71 g eines schmutzig-weißen Feststoffs ergab. Ausrühren des Rohprodukts mit 1500 ml heißem Isopropanol über einen Zeitraum von 5 min hinweg, gefolgt von Filtration und Trocknen, lieferte dann 31,44 g (41 %) des reinen 4-(Piperidinomethyl)benzoesäure-Hydrochlorids, Smp. 290-292°C (Zers.). Später wurde weiteres reines Produkt (Ausbeute 18,85 g) aus den Isopropanol-Mutterlaugen gewonnen, sodaß die Gesamtausbeute des Endproduktes auf 50,29 g (66 %) gebracht wurde. Das reine Produkt wurde mittels Dünnschichtchromatographie, Infrarot-Absorptionsspektren und Elementaranalyse charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{13}H_{17}NO_2 \times HCl$ :

C 61,06 H 7,09 N 5,48 %

Gefunden:

C 60,92 H 6,99 N 5,34 %

HERSTELLUNGSVERFAHREN B

Unter kräftigem Rühren wurden zu einer Suspension aus 17,1 g (0,10 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-Toluolcarbonsäure in 200 ml Ethanol unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) über einen Zeitraum von zwanzig Minuten hinweg 38,3 g (0,44 mol) Morpholin (38,1 ml) gegeben. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 23 Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt, wobei ein lohfarbener Feststoff im Gemisch mit etwas Öl anfiel. Dieses Material wurde anschließend mit 100 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid versetzt und die entstandene Lösung wurde nacheinander dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die basische wäßrige Phase wurde in einem Eisbad gekühlt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und filtriert, was einen lohfarbenen Feststoff (Ausbeute 24,7 g) mit einem Schmelzpunkt von 271-273°C ergab. Der Feststoff wurde aus etwa 300 ml heißem Ethanol zur Kristallisation gebracht, wobei man 11,85 g (46 %) reines 4-(Morpholinomethyl)benzoesäure-Hydrochlorid, Smp 274-276°C, erhielt. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{12}H_{15}NO_3 \times HCl$ :

C 55,93    H 5,87    N 5,43    %

Gefunden:            C 55,50    H 6,27    N 5,31    %

HERSTELUNGSVERFAHREN C

Zu einer Suspension aus 17,1 g (0,10 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-Toluolcarbonsäure in 150 ml absolutem Ethanol, die kräftig gerührt wurde, wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtem-

peratur (ca. 20°C) eine Lösung aus 44,1 g (0,44 mol) N-Methylpiperazin in 50 ml Ethanol zugetropft. Die entstandene Reaktionsmischung wurde für einen Zeitraum von 16 Stunden rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde unter Kühlen im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand wurde zwischen 100 ml Diethylether und 100 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid aufgetrennt. Die abgetrennte wäßrige Phase wurde anschließend dreimal mit 100 ml Diethylether gewaschen, in einem Bad aus Eiswasser gekühlt und im folgenden mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und an der Luft getrocknet, gefolgt von Ausrühren mit 150 ml siedendem Isopropylalkohol und zweiminütigem Rühren. Nachdem das Produkt in heißem Zustand filtriert und dann getrocknet worden war, erhielt man 9,4 g (35 %) des reinen 4-(4-Methylpiperazinomethyl)benzoesäure-Dihydrochlorids als Semihydrat, Smp. 310-312°C. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{13}H_{18}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0,5 H_2O$ :

C 49,37    H 6,69    N 8,86    %

Gefunden:            C 49,41    H 6,37    N 8,70    %

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN D

Zu einer Suspension aus 11,9 g (0,07 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-Toluolcarbonsäure in 140 ml Ethanol wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) innerhalb eines Zeitraums von zwanzig Minuten unter kräftigem Rühren 17,0 g (0,15 mol) 2-Ethylpiperidin zugetropft. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 23 Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Solvens wurde unter Bildung eines schmutzig-weißen Feststoffs im Vakuum entfernt. Dieses Material wurde in 100 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid gelöst,



wobei man eine trübe Lösung erhielt, die mit 50 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 75 ml Diethylether extrahiert wurde. Die wäßrige Phase wurde in einem Bad aus Eiswasser abgeschreckt und vorsichtig mit 30 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert, worauf man für einen Zeitraum von 20 min in der Kälte rühren ließ. Dies führte zur Bildung eines gelben Öls, das abgetrennt und in Isopropanol gelöst wurde. Konzentrieren dieser Lösung im Vakuum lieferte einen gummiartigen weißen Feststoff, der unter Bildung eines weißen Feststoffs (Ausbeute 2,75 g), Smp. 243-245°C, mit etwa 20 ml Ethanol ausgerührt wurde. Dieses Produkt wurde mit Fraktion A bezeichnet.

Manchmal fiel in der verbliebenen wäßrigen Phase ein Niederschlag aus, den man mittels Filtration sammelte, was einen reinen weißen Feststoff (Ausbeute 3,35 g) mit einem Schmelzpunkt von 242-244°C ergab. Dieses Produkt wurde mit Fraktion B bezeichnet.

Die Fraktionen A und B (beides leicht unreine Produkte) wurden dann vereinigt (Gesamtausbeute 6,10 g) und aus etwa 100 ml Ethanol umkristallisiert, wobei man 3,05 g (15 %) reines 4-(2-Ethylpiperidinomethyl)benzoesäure-Hydrochlorid, Smp. 247-248°C, erhielt. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{21}NO_2 \times HCl$ :

C 63,48    H 7,81    N 4,93    %

Gefunden:            C 63,19    H 7,76    N 5,15    %

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN E

Zu einer Suspension aus 11,9 g (0,07 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluol-

carbonsäure in 140 ml Ethanol wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) innerhalb eines Zeitraums von zwanzig Minuten unter kräftigem Rühren 17,5 g (0,155 mol) Heptamethylenimin zugegeben. Die entstandene Lösung wurde 27,5 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Daraufhin ließ man sie für 64 Stunden bei Umgebungstemperatur stehen. Das Solvens wurde unter Bildung eines orangefarbenen Gummis im Vakuum entfernt. Der Gummi wurde mit 100 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid versetzt, was eine trübe Lösung ergab, die dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert wurde. Die basische wäßrige Phase wurde über eine kalte Mischung aus 30 ml konzentrierter Salzsäure mit 50 g Eis gegossen. Die entstandene Mischung wurde daraufhin 30 min lang in der Kälte gerührt, worauf man beobachtete, daß sich ein unlösliches Öl abschied. Die wäßrige Phase wurde von dem Öl abgegossen und im Vakuum unter Bildung einer wachsartigen weißen Festsubstanz eingeengt, die zweimal mit etwa 50 ml Ethanol gewaschen und an der Luft getrocknet wurde, wobei man 38,15 g eines schmutzig-weißen Feststoffs erhielt. Der Feststoff wurde mit 400 ml heißem Ethanol gewaschen, um unlösliche anorganische Bestandteile zu entfernen. Das ethanolische Filtrat wurde auf ein Volumen von etwa 175 ml eingeengt und für 16 Stunden in einen Kühlschrank gestellt, um Kristallisation zu induzieren. Das entstandene blaßrosa-weiße kristalline Produkt wurde anschließend durch Filtration gesammelt, was 2,32 g (12 %) reines 4-(1-Azacyclooctylmethyl)benzoesäure-Hydrochlorid als Viertelhydrat, Smp. 224-226°C, ergab. Zusätzliches reines Produkt (Ausbeute 9,85 g) wurde im folgenden aus den Ethanol-Mutterlaugen gewonnen, was die Gesamtausbeute des Endproduktes auf 12,17 g (61 %) steigerte. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{21}NO_2 \times HCl \times 0,25 H_2O$ :

C 62,49 H 7,87 N 4,86 %

Gefunden: C 62,53 H 7,63 N 4,85 %

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN F

Eine Mischung aus 17,1 g (0,10 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluolcarbon-säure, 15,0 g (0,33 mol) Dimethylamin und 200 ml Ethanol (500 ml) wurden in einen Behälter/aus rostfreiem Stahl gegeben. Der verschlossene Behälter wurde in ein Ölbad gebracht, das auf 90°C aufgeheizt worden war, und das gesamte System wurde 21 Stunden lang auf 85-90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend eine Stunde lang in einem Eisbad abgekühlt. Der Autoklav wurde geöffnet und sein Inhalt wurde filtriert, um eine geringe Menge eines unlöslichen weißen Feststoffs zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, was einen wachsartigen, schmutzig-weißen Feststoff ergab, der eine kleine Menge eines Öls enthielt. Der Rückstand wurde in 50 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid gelöst und dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die basische wäßrige Phase wurde schnell abgekühlt und mit 13,5 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die entstandene Suspension wurde dann in der Kälte für einen Zeitraum von 30 min gerührt, worauf sie filtriert wurde, was einen hellbraunen Feststoff (Ausbeute 15,1 g) ergab. Dieser war nicht das gewünschte Produkt. Das Filtrat wurde im Vakuum unter Bildung eines festen Rückstand eingeeengt, der mit etwa 40 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde, wobei man eine schmutzig-weiße feste Verbindung erhielt. Der Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert und erbrachte 2,63 g (12 %) des reinen 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)benzoesäure-Hydrochlorids als Viertelhydrat, Smp. 225°C (Zers.). Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

- 19 -

Analyse berechnet für  $C_{10}H_{13}NO_2 \times HCl \times 0,25 H_2O$ :

C 54,55    H 6,64    N 6,36    %

Gefunden:            C 54,26    H 6,61    N 6,46    %

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN G

Zu einer Suspension aus 17,1 g (0,10 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluol-carbonsäure in 200 ml Ethanol wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) innerhalb eines Zeitraums von 20 min unter kräftigem Rühren 32,2 g (0,44 mol) Diethylamin zugetropft. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde 17 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Solvens wurde unter Bildung einer Ölig-festen Mischung im Vakuum entfernt. Dieser Rückstand wurde daraufhin in 50 ml 1N wäßrigem Natriumhydroxid gelöst und mit etwa 50 ml Diethylether extrahiert. Die basische wäßrige Phase wurde mit 3N Salzsäure auf pH 3,0 angesäuert, worauf die entstandene saure Lösung unter vermindertem Druck eingengt wurde, um letztendlich ein festes hellbraunes Rohprodukt zu liefern. Das Produkt wurde hierauf in etwa 300 ml Ethanol aufgenommen und filtriert, um unlösliches Natriumchlorid zu entfernen, wonach das Einengen des Filtrats im Vakuum zu einem rohen weißen Feststoff (Ausbeute 33,5 g) folgte. Diese Substanz wurde aus etwa 50 ml Isopropanol umkristallisiert und filtriert, was 15,0 g eines bei 140-160°C schmelzenden Materials ergab (Fraktion A). Man gewann weitere 1,8 g Produkt aus der Mutterlauge, und dieses Material schmolz bei 125-140°C (Fraktion B). Die Fraktionen A und B wurden vereinigt und in 175 ml Isopropanol aufgenommen, worauf man die alkoholische Lösung auf 125 ml einengte. Das entstandene kristalline Produkt wurde durch Filtration gesammelt und ergab 13,0 g (54 %) reines 4-(N,N-Diethylaminomethyl)benzoesäure-Hydrochlorid, Smp. 193-195°C (Literatur-Smp. 185°C, wie in Annalen der Chemie, Bd 310, S. 207 (1900) berichtet). Das reine Produkt wurde außer durch

Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN H

Zu einer Suspension aus 14,3 g (0,084 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluolcarbonsäure in 200 ml absolutem Ethanol wurden unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) unter kräftigem Rühren 25 g (0,185 mol) N-Methyl-N-( $\beta$ -phenylethyl)amin, gelöst in 50 ml absolutem Ethanol, zugegeben. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der entstandene Rückstand wurde dreimal zwischen 100 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid und 100 ml Diethylether aufgetrennt. Die basische wäßrige Phase wurde in einem Eisbad gekühlt, worauf sie unter Bildung eines weißen, festen Niederschlags mit konzentrierter Salzsäure vorsichtig angesäuert wurde. Dieses Produkt wurde durch Filtration gewonnen und danach in Acetonitril 30 min lang heftig gerührt. Nachdem man die Mischung filtriert und getrocknet hatte, erhielt man letztendlich 20,26 g (79 %) 4-[N-Methyl-N-( $\beta$ -phenylethyl)-aminomethyl]benzoesäure-Hydrochlorid, Smp. 268-269°C, in Form eines weißen kristallinen Pulvers. Das Produkt wurde durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert. Es wurde als solches im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt, ohne daß weitere Reinigung nötig war.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN I

Zu einer Suspension aus 20,0 g (0,117 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluolcarbonsäure in 150 ml absolutem Ethanol wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) eine

Lösung aus 27,7 g (0,245 Mol) N-Methyl-N-cyclohexylamin, gelöst in 50 ml absolutem Ethanol, zugetropft. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 20 Stunden lang rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die kalte Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde zwischen 100 ml Diethylether und 100 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid aufgetrennt. Dann wurde die basische wäßrige Phase abgetrennt und dreimal mit Diethylether extrahiert und daraufhin in einem Bad aus Eiswasser gekühlt, wonach vorsichtiges Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1,0 folgte. Dies führte zur Bildung eines Öls, und das entstandene Öl/Wasser-System wurde mit 200 ml Methylenchlorid heftig gerührt. Eine schmale Schicht Öl bildete sich sodann zwischen den zwei Phasen des wäßrigen organischen Systems, und dieses Öl wurde abgetrennt und danach mit Diethylether ausgerührt, um schließlich ein weißes, festes Produkt zu liefern. Dieses Produkt wurde im folgenden mit Hilfe von Saugfiltration gewonnen, mit heißem Isopropanol ausgerührt und nochmals filtriert, wonach es getrocknet wurde und 13,5 g (41 %) reines 4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminomethyl)-benzoesäure-Hydrochlorid als Hydrat, Smp. 266-268°C, ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{20}NO_2 \times HCl \times H_2O$ :

C 59,89 H 7,37 N 4,66 %

Gefunden: C 59,67 H 7,14 N 4,45 %

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN J

Unter kräftigem Rühren wurde zu einer Suspension aus 15,4 g (0,0905 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluolcarbonsäure in 150 ml absolutem Ethanol unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) eine Lösung aus 30 g (0,2125 mol) 4-Chlor-N-methylanilin in 50 ml absolutem Ethanol zugetropft. Die entstandene Mischung wurde für einen Zeitraum von 20 Stunden rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand wurde zwischen 100 ml Diethylether und 100 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid aufgetrennt. Die basische wäßrige Phase wurde abgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert und danach in einem Bad aus Eiswasser abgekühlt, worauf sie vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1,0 angesäuert wurde, wobei ein schwachgelblich-weißer, fester Niederschlag anfiel. Dieses Produkt wurde durch Saugfiltration isoliert und mit heißem Isopropanol ausgerührt, worauf es nochmals abfiltriert und getrocknet wurde und schließlich 16,0 g (64 %) reines 4-[N-Methyl-N-(p-chlorphenyl)aminomethyl]benzoesäure, Smp. 188-191°C, lieferte. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{14}ClNO_2$ :

C 65,34    H 5,12    N 5,08    %

Gefunden:

C 65,28    H 5,11    N 4,98    %

HERSTELLUNGSVERFAHREN K

In einen Vierhals-Rundkolben mit einem Fassungsvermögen von 300 ml, versehen mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer, Tropftrichter und Thermometer, wurde eine 40 %ige wäßrige Methylamin-Lösung (24,18 g Methylamin, 0,78 mol, 61 ml) gegeben, die in einem Bad aus Eis, Wasser und Salz auf 5°C gekühlt wurde. Dann wurde N,N-Dimethylchloracetamid (24,3 g, 0,20 mol) innerhalb eines Zeitraums von 30 min zu der Lösung zugetropft, wobei man die Reaktionsmischung während dieses Schritts auf 0-10°C hielt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei 0-5°C sieben Stunden lang gerührt und anschließend über Nacht in einen Kühlschrank gegeben (für 16 Stunden). Das Wasser und überschüssiges Methylamin wurden durch Abdestillieren unter vermindertem Druck entfernt, und das als Rückstand erhaltene hellgelbe Öl wurde einer Vakuumdestillation unterworfen. Nachdem man 3,4 g einer bei 25-30°C/20 mm Hg siedenden Fraktion abgetrennt hatte, verfestigte sich die Substanz im Kolben zu einem wachsartigen, schmutzig-weißen Festkörper, der aus 125 ml Isopropanol umkristallisiert wurde. Dieses Produkt (Ausbeute 19,5 g) wurde anschließend aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Die auf diese Weise hergestellte, resultierende weiße, kristalline Substanz wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, was schließlich 10,4 g (34 %) reines N,N-Dimethyl-2-methylaminoacetamid-Hydrochlorid als Viertelhydrat, Smp. 171-173°C, ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_5H_{12}N_2O \times HCl \times 0,25 H_2O$ :

C 38,22 H 8,66 N 17,83 %

Gefunden: C 38,31 H 8,38 N 18,01 %



#### HERSTELLUNGSVERFAHREN L

Eine Lösung aus 9,16 g (0,06 mol) N,N-Dimethyl-2-methylamino-acetamid-Hydrochlorid (als Viertelhydrat im Herstellungsverfahren K erhalten) in 24 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid wurde bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 20 min lang gerührt. Die Lösung wurde zur Entfernung des Wassers im Vakuum eingeengt und der Rückstand wurde unter Bildung eines öligen, weißen Feststoffs dreimal mit etwa 30 ml Ethanol gewaschen. Ethanol (40 ml) wurde darauf zu dem Rückstand gegeben und die entstandene Mischung wurde bis zum Siedepunkt erhitzt und dann filtriert, um Natriumchlorid zu entfernen.

Das oben erhaltene ethanolische Filtrat wurde innerhalb eines Zeitraums von 5 min unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren zu einer Suspension aus 4,43 g (0,026 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluolcarbonsäure in 40 ml Ethanol getropft. Die entstandene Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 10 min lang gerührt und dann zum Rückfluß erhitzt, wonach man 20 ml Ethanol zugab und weiter 18,5 Stunden lang rückflußkochte. Die schließlich entstandene Reaktionsmischung wurde heiß filtriert, um unlösliches Material zu entfernen, und dann auf Raumtemperatur gekühlt, bevor sie im Vakuum zu einem Öl/Feststoff-Rückstand eingeengt wurde. Dann wurde der Rückstand in 50 ml 3N wäßrigem Natriumhydroxid gelöst und zweimal mit 40 ml Diethylether extrahiert. Die basische wäßrige Phase wurde auf 17,5 ml konzentrierte Salzsäure in etwa 35 ml Eiswasser gegossen. Nachdem man die Mischung in einem Bad aus Eiswasser abgekühlt und filtriert hatte, um eine weiße, feste Verunreinigung zu entfernen, wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt und der entstandene Rückstand mit etwa 30 ml Ethanol gewaschen und dann vom Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene weiße Feststoff wurde daraufhin in etwa 150 ml heißem Ethanol gelöst und zur Entfernung von anorganischem Material filtriert und das erhaltene

Filtrat wurde unter Bildung eines weißen, festen Produkts unter vermindertem Druck eingedampft. Anschließend wurde das Rohprodukt in etwa 175 ml heißem Isopropanol aufgeschlämmt und filtriert, was 2,55 g (34 %) reines 4-[N-Methyl-N-(N',N'-dimethylcarbamylmethyl)aminomethyl]benzoesäure-Hydrochlorid als Semihydrat mit einem Schmelzpunkt von 230°C (Zers.) ergab. Weiteres reines Produkt (Ausbeute 1,98 g) erhielt man später aus der Isopropanol-Mutterlauge, sodaß die Gesamtausbeute des Endproduktes auf 4,53 g (61 %) gebracht wurde. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{13}H_{18}N_2O_3 \times HCl \times 0,5 H_2O$ :

C 52,79    H 6,82    N 9,47    %

Gefunden:        C 52,97    H 6,37    N 9,35    %

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN M

Zu einer gut gerührten Suspension aus 8,5 g (0,05 mol)  $\alpha$ -Chlor-p-toluolcarbonsäure in 100 ml Ethanol wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur (ca. 20°C) innerhalb eines Zeitraums von 15 min 7,9 g (0,10 mol) Pyridin zugegeben. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde filtriert und das gewonnene Produkt getrocknet, wodurch man schließlich 9,72 g (78 %) reines 1-(4-Carboxybenzyl)pyridiniumchlorid, Smp. 252-253°C, erhielt. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{13}H_{12}ClNO_2$ :

C 62,53    H 4,84    N 5,61    %

Gefunden:            C 62,60    H 4,87    N 5,66    %

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN N

Zu 9,21 g (0,035 mol) 4-(Piperidinomethyl)benzoesäure-Hydrochlorid (dem Produkt des Herstellungsverfahrens A) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre 55 ml Thionylchlorid (89,65 g, 0,753 mol) gegeben, wobei sich eine weiße Suspension bildete. Die Reaktionsmischung wurde 2,75 Stunden lang am Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur (ca. 20°C) gekühlt. Die entstandene gelbe Lösung wurde zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit etwa 30 ml Benzol und dann mit etwa 30 ml Methylenchlorid gewaschen, was einen schmutzig-weißen Feststoff ergab. Das so erhaltene rohe 4-(Piperidinomethyl)-benzoylchlorid wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war, im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Es wurde angenommen, daß die Ausbeute des Produkts quantitativ war.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN O

Zu 1,8 g (0,007 mol) 4-(Morpholinomethyl)benzoesäure-Hydrochlorid (dem Produkt des Herstellungsverfahrens B) wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 10 ml Thionylchlorid (16,3 g, 0,137 mol) hinzugefügt, worauf sich eine hellgelbe Mischung bildete, die anschließend 22 Stunden lang rückflußgekocht wurde. Die entstandene trübe, gelbe Lösung wurde zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid im Vakuum eingedampft und der so erhaltene rohe, weiße feste Rückstand wurde mit etwa 10 ml Methylenchlorid (einmal) und dann mit etwa 10 ml Benzol (zweimal) gewaschen, was einen weißen, kristallinen Feststoff ergab. Auf diese Weise ließen sich leicht 1,88 g

(99 %) im wesentlichen reines 4-(Morpholinomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid, Smp. 227-230°C (Zers.) erhalten. Diese Substanz wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war, im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Die Ausbeute an Produkt war nahezu quantitativ.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN P

Zu 20 g (0,065 mol) 4-(4-Methylpiperazinomethyl)benzoesäure-Dihydrochlorid (erhalten als Semihydrat im Herstellungsverfahren C) wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 119 ml Thionylchlorid (194 g, 1,625 mol) gegeben, wobei man eine beige-weiße Suspension erhielt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden lang rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur (ca. 20°C) gekühlt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und der so gewonnene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet, was schließlich 17,0 g (81 %) reines 4-(4-Methylpiperazinomethyl)benzoylchlorid-Dihydrochlorid, Smp. 260-263°C, ergab.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN Q

Zu einer Suspension aus 1,4 g (5,0 mmol) 4-(2-Ethylpiperidino-methyl)benzoesäure-Hydrochlorid (Produkt des Herstellungsverfahrens D) in 25 ml Methylenchlorid wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre innerhalb eines Zeitraums von 10 min unter kräftigem Rühren eine Lösung aus 1,4 g (11,0 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml Methylenchlorid zugetropft. Die entstandene Reaktionsmischung wurde drei Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur (ca. 20°C) abgekühlt. Die erkaltete farblose Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der resultierende Rückstand wurde zweimal mit etwa 30 ml Benzol gewaschen und anschließend vom Solvens befreit, was ein weißes, festes Produkt ergab. Ausrühren dieses Materials

mit etwa 50 ml Isopropylether, nachfolgendes Filtrieren und Trocknen lieferten 1,55 g im wesentlichen reines 4-(2-Ethylpiperidinomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid, Smp. 164-166°C. Dieses Produkt wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war, im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Es wurde angenommen, daß die Produktausbeute quantitativ war.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN R

Zu einer Suspension aus 2,0 g (7,0 mmol) 4-(1-Azacyclooctylmethyl)benzoesäure-Hydrochlorid-Viertelhydrat (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren E) in 35 ml Methylenchlorid wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre im Verlauf von 10 min unter kräftigem Rühren tropfenweise eine Lösung aus 1,9 g (0,0154 mol) Oxalylchlorid in 15 ml Methylenchlorid zugegeben. Die entstandene Reaktionsmischung wurde drei Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur (ca. 20°C) abgekühlt. Die so erhaltene rosafarbene Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der entstandene Rückstand wurde zweimal mit etwa 30 ml Benzol gewaschen und anschließend vom Solvens befreit, was einen schmutzig-weißen Feststoff ergab. Ausrühren dieser Substanz mit etwa 50 ml Isopropylether, anschließendes Filtrieren und Trocknen ergaben dann 2,26 g im wesentlichen reines 4-(1-Azacyclooctylmethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid, Smp. 173-175°C. Dieses Produkt wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war, als solches im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Es wurde angenommen, daß die Produktausbeute quantitativ war.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN S

Zu einer Suspension aus 2,2 g (0,01 mol) 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)benzoesäure-Hydrochlorid-Viertelhydrat (dem Produkt aus Herstellungsverfahren F) in 70 ml Methylenchlorid, die

kräftig gerührt wurde, wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 2,8 g (0,022 mol) Oxalylchlorid gegeben. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 3,5 Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur (ca. 20°C) gekühlt. Die so erhaltene farblose Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde zweimal mit etwa 40 ml Benzol/Methylenchlorid (Volumenverhältnis 1:1) gewaschen und anschließend vom Lösungsmittel befreit, was ein weißes, festes Produkt ergab. Ausrühren dieser Substanz mit etwa 30 ml Diethylether und anschließendes Filtrieren und Trocknen lieferten schließlich 2,15 g (92 %) reines 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid, Smp. 187°C. Dieses Produkt wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war, als solches im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN T

Zu einer gut gerührten Suspension aus 1,34 g (5 mmol) 4-(N,N-Diethylaminomethyl)benzoesäure-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren G) in 25 ml Methylenchlorid wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre innerhalb eines Zeitraums von 5 min eine Lösung aus 1,5 g (0,0118 mol) Oxalylchlorid in 5 ml Methylenchlorid gegeben. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 17 Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur (ca. 20°C) abgekühlt. Die so erhaltene farblose Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der entstandene Rückstand wurde zweimal mit Methylenchlorid gewaschen und anschließend vom Solvens befreit, was ein weißes, festes Produkt ergab. Auf diese Weise ließ sich leicht im wesentlichen reines 4-(N,N-Diethylaminomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid erhalten, das im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war. Es wurde angenommen, daß die Produktausbeute quantitativ war.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN U

Zu einer Suspension aus 4,0 g (0,0131 mol) 4-[N-Methyl-N-( $\beta$ -phenylethyl)aminomethyl]benzoesäure-Hydrochlorid (dem Produkt aus Herstellungsverfahren H) in 100 ml Methylenchlorid, die kräftig gerührt wurde, wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 3,49 g (0,0275 mol) Oxalylchlorid (2,4 ml) zugegeben, wobei sich eine weiße Suspension bildete. Diese Mischung wurde zwei Stunden lang rückflußgekocht, und an diesem Punkt wurden weitere 7,28 g (0,0574 mol) Oxalylchlorid (5 ml) hinzugefügt und das Rückflußerhitzen wurde für nochmals fünf Stunden fortgesetzt. Die so erhaltene Suspension wurde unter vermindertem Druck eingeengt, bis sie beinahe trocken war, und der verbliebene Rückstand wurde zweimal mit Benzol azeotropiert und danach mit Diethylether ausgerührt und filtriert, was ein weißes, festes Produkt ergab. Auf diese Weise erhielt man im wesentlichen reines 4-[N-Methyl-N-( $\beta$ -phenylethyl)aminomethyl]benzoylchlorid-Hydrochlorid. Dieses Produkt wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war, im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Es wurde angenommen, daß die Produktausbeute quantitativ war.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN V

Zu 2,83 g (0,01 mol) 4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminomethyl)-benzoesäure-Hydrochlorid (erhalten als das Hydrat im Herstellungsverfahren I) wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 10,25 g (0,10 mol) Thionylchlorid (7,3 ml) zugegeben. Die gelbe Lösung wurde drei Stunden lang rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur (ca. 20°C) abgekühlt. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt und der verbliebene Rückstand wurde daran anschließend zweimal mit Benzol azeotropiert, worauf er unter Bildung eines weißen, festen Produkts mit Diethylether ausgerührt wurde. Nachdem man diese

Substanz mittels Filtration gesammelt, gut mit Diethylether gewaschen und getrocknet hatte, erhielt man 2,4 g (80 %) reines N-(N-Methyl-N-cyclohexylaminomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid. Dieses Produkt wurde als solches, ohne daß weitere Reinigung nötig war, im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN W

Zu 3,12 g (0,011 mol) 4-[N-Methyl-N-(p-chlorphenyl)aminomethyl]benzoesäure (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren J) wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 10,25 g (0,10 mol) Thionylchlorid (7,3 ml) gegeben, was eine gelbe Lösung lieferte. Diese Mischung wurde anschließend für einen Zeitraum von 2,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und schließlich auf Raumtemperatur (ca. 20°C) gekühlt. Die so erhaltene fertige Reaktionsmischung wurde daraufhin im Vakuum eingeengt, bis sie fast trocken war, und der entstandene Rückstand wurde danach zweimal mit Benzol unter Bildung eines Öls azeotropiert. Ausrühren dieses Materials mit Diethylether und anschließendes Saugfiltrieren und Trocknen im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ergab dann 1,3 g (36 %) reines 4-[N-Methyl-N-(p-Chlorphenyl)aminomethyl]benzoylchlorid-Hydrochlorid in Form eines hellbraunen, kristallinen Feststoffs. Dieses Produkt wurde, ohne daß weitere Reinigung nötig war, als solches im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN X

Zu 1,43 g (0,005 mol) 4-[N-Methyl-N-(N',N'-dimethylcarbamylmethylaminomethyl]benzoesäure-Hydrochlorid (erhalten als Semihydrat im Herstellungsverfahren L) wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 15 ml Thionylchlorid (24,45 g, 0,205 mol) zugegeben, wobei sich eine gelbe Suspension



bildete. Diese Mischung wurde für einen Zeitraum von 1,5 Stunden rückflußgekocht und dann auf Raumtemperatur (ca. 20°C) abgekühlt. Die so erhaltene gelbe Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen, und der verbliebene Rückstand wurde zweimal mit 10 ml Methylenchlorid unter Bildung eines schmutzig-weißen Schaums azeotropiert. Auf diese Weise erhielt man leicht im wesentlichen reines 4-[N-Methyl-N-(N',N'-dimethylcarbamylnmethyl)aminomethyl]benzoylchlorid-Hydrochlorid, das als solches, ohne daß weitere Reinigung nötig war, im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde. Es wurde angenommen, daß die Produktausbeute quantitativ war.

#### HERSTELLUNGSVERFAHREN Y

Zu 1,37 g (0,005 mol) 1-(4-Carboxybenzyl)pyridiniumchlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren M) wurden unter einer Stickstoff-Atmosphäre 10 ml Thionylchlorid (16,3 g, 0,137 mol) gegeben, was zum Teil eine Lösung ergab. Diese Mischung wurde für einen Zeitraum von 23,5 Stunden rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur (ca. 20°C) gekühlt. Die so erhaltene klare, gelbe Lösung wurde zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid im Vakuum eingeeengt und der verbliebene Rückstand (ein gelbes Gummi) wurde nachfolgend zweimal mit ca 50 ml Benzol gewaschen und dann vom Lösungsmittel befreit, was ein weißes, festes Produkt ergab. Auf diese Weise erhielt man leicht im wesentlichen reines 1-(4-Chlorcarbonylbenzyl)pyridiniumchlorid (Smp. 201-203°C unter Zersetzung), das als solches, ohne daß weitere Reinigung nötig war, im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde. Es wurde angenommen, daß die Produktausbeute quantitativ war.

BEISPIEL 1

Eine Lösung aus 9,94 g (0,03 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (hergestellt wie im US-Patent Nr. 3,591,584 beschrieben) in 500 ml Methylenchlorid wurde unter einer trocknenen Stickstoff-Atmosphäre in einem Bad aus Eiswasser unter Rühren gekühlt und mit 10,93 g (0,108 mol) Triethylamin (15,1 ml) versetzt, wonach 9,87 g (0,036 mol) 4-(Piperidinomethyl)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (das Produkt aus dem Herstellungsverfahren N) zugegeben wurde, das innerhalb eines Zeitraums von fünf Minuten portionsweise beigefügt wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde in der Kälte 15 min und dann bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 19,5 Stunden lang gerührt. Unter Rühren wurde die Mischung nacheinander zweimal mit 250 ml Wasser, zweimal mit 250 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 250 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die verbliebene organische Phase wurde anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat fünf Stunden lang getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration und des Solvens durch Eindampfen unter vermindertem Druck erhielt man zuletzt einen lohfarbenen Feststoff als rohen Rückstand. Dieser Rückstand wurde mit etwa 100 ml Ethylacetat ausgerührt und etwa zwei Stunden lang in Suspension gehalten, bevor er filtriert wurde. Man löste das Rohprodukt in 250 ml Ethylacetat, filtrierte, engte das entstandene Filtrat auf ein Volumen von etwa 175 ml ein und ließ es bei Raumtemperatur stehen, wobei man ein weißes, festes Produkt erhielt, das anschließend filtriert und getrocknet wurde und dabei 6,45 g (44 %) reines 2-Methyl-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. 171°C (Zers.) ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{28}H_{28}N_4O_5S$ :

C 63,14    H 5,30    N 10,52 %

Gefunden:            C 63,08    H 5,18    N 10,45 %

## BEISPIEL 2

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 17,3 g (0,05 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (hergestellt wie im US-Patent Nr. 3,591,584 beschrieben) in 850 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 18,21 g (0,18 mol) Triethylamin versetzt. Diese Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser gekühlt und anschließend mit 17,82 g (0,065 mol) N-(Piperidinomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid versetzt, das innerhalb eines Zeitraums von fünf Minuten portionsweise zugegeben wurde. Die entstandene Lösung wurde bei 5°C 20 min und anschließend bei Raumtemperatur (ca. 20°C) eine Stunde lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander zweimal mit 250 ml Wasser, zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die resultierende organische Phase wurde dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert und das Solvens wurde hiervon durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit 150 ml Ethylacetat ausgerührt und filtriert, was 23,85 g Rohprodukt ergab. Umkristallisieren dieses Materials aus 200 ml einer Chloroform/Hexan-Mischung (Volumenverhältnis 1:1) lieferte dann 9,07 g (33 %) reines 2-Methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-4-[4-(piperidinomethyl)-benzoyloxy]-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. 178°C (Zers.). Eine zusätzliche Ausbeute von 7,4 g (27 %) reinem Produkt wurde aus dem Filtrat gewonnen. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{29}H_{30}N_4O_5S$ :

C 63,72    H 5,53    N 10,25 %

Gefunden:        C 63,95    H 5,61    N 10,47 %

### BEISPIEL 3

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 6,0 g (0,018 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 150 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 6,07 g (0,06 mol) Triethylamin (8,4 ml) versetzt. Die entstandene gelbe Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser gekühlt, während 5,52 g (0,02 mol) 4-(Morpholinomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid (das Produkt aus dem Herstellungsverfahren D) portionsweise über einen Zeitraum von 15 min hinweg zugegeben wurden. Eine weitere 50-ml-Portion Methylenchlorid wurde zu der Reaktionsmischung hinzugefügt, die in der Kälte 30 min und dann bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 19 Stunden lang gerührt wurde. Unter Rühren wurde die Lösung nacheinander zweimal mit 200 ml Wasser, zweimal mit 200 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem hellgelben Schaum eingengt. Der Schaum wurde mit 100 ml Ethylacetat ausgerührt und filtriert, wobei man einen schwachgelben Feststoff (Ausbeute 4,7 g) mit einem Schmelzpunkt von 177°C (Zers.) erhielt. Diese Substanz wurde in 200 ml Ethylacetat gelöst, filtriert und das entstandene Filtrat wurde auf ein Volumen von etwa 100 ml eingengt und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das entstandene kristalline Produkt wurde dann mittels Filtration gesammelt und ergab einen hellbraunen Feststoff (Ausbeute 2,65 g) mit einem Schmelzpunkt von 180°C (Zers.). Weitere Reinigung wurde daraufhin durch

Umkristallisieren des Produkts aus etwa 50 ml Benzol und anschließendem Filtrieren und Trocknen bewirkt, wobei man schließlich 1,45 g (15 %) reines 2-Methyl-4-[4-(morpholinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. 178°C (Zers.), erhielt. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{27}H_{26}N_4O_6S$ :

C 60,66    H 4,90    N 10,48 %

Gefunden:            C 60,52    H 4,94    N 10,54 %

#### BEISPIEL 4

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 2,07 g (0,006 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 20 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 2,00 g (0,0198 mol) Triethylamin (2,8 ml) versetzt. Die entstandene Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser kühlgehalten, während eine Suspension aus 1,82 g (0,0066 mol) 4-(Morpholinomethyl)-benzoylchlorid-Hydrochlorid in 30 ml Methylenchlorid innerhalb von 15 min zugegeben wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde anschließend 23 Stunden bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Unter Rühren wurde die Lösung nacheinander zweimal mit 50 ml Wasser, zweimal mit 50 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit <sup>50 ml</sup> gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid extrahiert. Dann wurde die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert und das verbliebene Filtrat wurde im Vakuum zu einem gelben Schaum eingeengt, der mit etwa 20 ml Ethylacetat ausgerührt und über Nacht in Suspension gehalten wurde. Filtration der Aufschlämmung ergab dann einen schmutzig-weißen Feststoff (Ausbeute 2,56 g), der

aus 150 ml heißem Ethylacetat umkristallisiert, filtriert und getrocknet wurde, was schließlich 1,20 g (37 %)-reines 2-Methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-4-[4-(morpholinomethyl)-benzoyloxy]-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in Form weißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 197°C (Zers.) ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{28}H_{28}N_4O_6S$ :

C 61,30    H 5,14    N 10,21 %

Gefunden:            C 60,91    H 5,10    N 10,09 %

#### BEISPIEL 5

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 13,3 g (0,040 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 1000 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 18,4 g (0,183 mol) Triethylamin (25,5 ml) behandelt. Die entstandene Lösung wurde dann mit einer Suspension aus 17 g (0,0522 mol) 4-(4-Methylpiperazinomethyl)benzoylchlorid-Dihydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren P) in 500 ml Methylenchlorid versetzt, die portionsweise zugegeben wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt. Unter Rühren wurde die Mischung nacheinander dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid extrahiert, worauf die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nachdem das Trockenmittel durch Filtration und das Solvens durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt worden war, erhielt man als Rückstand ein Material in Form eines gelben Schaums, der anschließend in zwei Litern siedendem Ethylacetat aufgenommen wurde. Nach Entfernung der

unlöslichen Bestandteile durch Filtration wurde das entstandene klare Filtrat auf ein Volumen von etwa 100 ml eingeeengt. Das entstandene gelbe, feste Produkt wurde abfiltriert und getrocknet und ergab dabei schließlich 6,0 g (27 %) reines 2-Methyl-4-[4-(4-Methylpiperazinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid als Viertelhydrat, Smp. 170-173°C (Zers.). Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Daten der kernmagnetischen Resonanz, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{28}H_{29}N_5O_5S \times 0,25 H_2O$ :

C 60,91 H 5,39 N 12,69 %

Gefunden: C 60,83 H 5,38 N 12,34 %

#### BEISPIEL 6

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 2,65 g (0,0077 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 150 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 2,48 g (0,0246 mol) Triethylamin (3,44 ml) versetzt. Die entstandene Lösung wurde dann mit einer Suspension aus 3,0 g (0,0092 mol) 4-(4-Methylpiperazinomethyl)benzoylchlorid-Dihydrochlorid in 50 ml Methylenchlorid versetzt, die portionsweise zugegeben wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur annähernd 18 Stunden lang gerührt. Unter Rühren wurde die Mischung nacheinander zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid extrahiert, wonach die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nachdem das Trockenmittel durch Filtration und das Solvens durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt worden waren, erhielt man als Rückstand einen orangefarbenen Schaum. Man löste diesen Schaum in 500 ml Ethylacetat, filtrierte und

engte das entstandene Filtrat auf ein Volumen von etwa 50 ml ein und ließ es bei Raumtemperatur stehen. Das entstandene weiße, feste Produkt wurde mittels Filtration gesammelt und dann getrocknet, was schließlich 800 mg (19 %) reines 2-Methyl-4-[4-(4-methylpiperazinomethyl)benzoyloxy]-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid als Viertelhydrat, Smp. 176-177°C, ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{29}H_{31}N_5O_5S \times 0,25 H_2O$ :

C 61,52    H 5,61    N 12,47 %

Gefunden:            C 61,37    H 5,63    N 12,28 %

#### BEISPIEL 7

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 1,32 g (0,004 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 25 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 1,33 g (0,0132 mol) Triethylamin (1,84 ml) versetzt. Die entstandene gelbe Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser kühlgehalten, während eine Lösung aus 1,45 g (0,0048 mol) 4-(2-Ethylpiperidinomethyl)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren Q) in 10 ml Methylenchlorid über einen Zeitraum von 10 min hinweg zugetropft wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt und anschließend 24 Stunden lang rückflußgekocht. Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und nacheinander zweimal mit 40 ml Wasser, zweimal mit 40 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 40 ml gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid extrahiert. Dann wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und filtriert und das entstandene Filtrat wurde im Vakuum zu



einem gelben Schaum eingeengt, der mit etwa 50 ml Diäthyl-  
ether ausgerührt wurde. Die entstandene Mischung wurde über  
Nacht in Suspension gehalten und dann filtriert, wobei man  
einen schwachgelben Feststoff (Ausbeute 1,7 g) erhielt.  
Dieses Material wurde aus 30 ml Ethylacetat umkristallisiert  
und das entstandene Produkt wurde mittels Filtration als  
gelber Feststoff (Ausbeute 460 mg) gesammelt. Mittels  
Dünnschichtchromatographie-Analyse (DC) wurde nachgewiesen,  
daß diese Substanz das gewünschte Produkt mit einer Spur von  
Verunreinigungen war. Weitere Reinigung wurde durch  
Umkristallisieren der Substanz aus Ethylacetat (etwa 10 ml)  
bewirkt. Dann wurde die entstandene gelbe, kristalline  
Substanz abfiltriert und getrocknet und erbrachte dabei  
schließlich 100 mg (4,5 %) reines  
4-[4-(2-Ethylpiperidinomethyl)benzoyloxy]-2-methyl-N-(2-pyri-  
diny1)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid als Semi-  
hydrat mit einem Schmelzpunkt von 156°C (Zers.). Das reine  
Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch  
Massenspektrometrie, Dünnschichtchromatographie und  
Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{30}H_{32}N_4O_5S \times 0,5 H_2O$ :

C 63,25    H 5,84    N 9,83    %

Gefunden:            C 62,91    H 5,73    N 9,70    %

BEISPIEL 8

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 1,82 g (0,0055 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 35 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 1,82 g (0,018 mol) Triethylamin (2,5 ml) versetzt. Die entstandene gelbe Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser kühlgehalten, während eine Lösung aus 2,02 g (0,0066 mol) 4-(1-Azacyclooctylmethyl)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren R) in 15 ml Methylenchlorid innerhalb eines Zeitraums von 15 min zugetropft wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 40 Stunden lang gerührt. Unter Rühren wurde die Mischung nacheinander zweimal mit 50 ml Wasser, zweimal mit 50 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml gesättigtem wässrigem Natriumchlorid extrahiert. Dann wurde die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem gelben Schaum eingeengt, der anschließend mit etwa 75 ml Diethylether ausgerührt wurde. Die entstandene Mischung wurde über Nacht in Aufschlammung gehalten und dann filtriert, wobei man einen gelben Feststoff (Ausbeute 2,25 g) erhielt. Diese Substanz wurde in 150 ml Cyclohexan gelöst und zur Abtrennung von unlöslichem Material filtriert, wonach das verbliebene Filtrat auf ein Volumen von etwa 75 ml eingeengt wurde. Nachdem man das konzentrierte Filtrat bei Raumtemperatur hatte stehenlassen, erhielt man einen schwachgelben Feststoff, der abfiltriert und getrocknet wurde, was schließlich 480 mg (16 %) reines 4-[4-(1-Azacyclooctylmethyl)-benzoyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid als Monohydrat mit einem Schmelzpunkt von 163°C (Zers.) erbrachte. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{30}H_{32}N_4O_5S \times H_2O$ :

C 62,27    H 5,92    N 9,68    %

Gefunden:

C 61,82    H 5,77    N 9,35    %

#### BEISPIEL 9

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 2,65 g (0,008 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 35 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 2,67 g (0,0264 mol) Triethylamin (3,7 ml) versetzt. Die entstandene klare, gelbe Lösung wurde dann in einem Bad aus Eiswasser kühlgehalten, während eine Suspension aus 2,15 g (0,0092 mol) 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren S) in 40 ml Methylenchlorid innerhalb eines Zeitraums von 10 min zugegeben wurde. Die entstandene Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 41 Stunden lang gerührt. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur nacheinander einmal mit 60 ml Wasser, zweimal mit 60 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 60 ml gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert und das entstandene Filtrat wurde im Vakuum zu einem gelben Schaum eingeengt. Man rührte diesen Rückstand mit 30 ml Ethylacetat aus und hielt ihn drei Stunden lang in Suspension, worauf man filtrierte, was einen schwachgelben Feststoff (Ausbeute 1,6 g) ergab. Der Feststoff wurde aus 75 ml Ethylacetat umkristallisiert. Die entstandene schmutzig-weiße Substanz wurde mittels Filtration gesammelt und getrocknet, wobei man schließlich 600 mg (15 %) reines 4-[4-(N,N-Dimethylaminomethyl)benzoyloxy]-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. 173°C (Zers.) erhielt. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie und Infrarot-Absorptionsspektren

charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{25}H_{24}N_4O_5S$ :

C 60,96 H 4,91 N 11,37 %

Gefunden: C 60,40 H 4,91 N 11,28 %

#### BEISPIEL 10

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 1,7 g (0,005 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 20 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 556 mg (0,0055 mol) Triethylamin (0,40 ml) versetzt. Die entstandene gelbe Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser kühlgehalten, während eine Lösung aus 1,44 g (0,0055 mol) 4-(N,N-Diethylaminomethyl)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren T) in 20 ml Methylenchlorid innerhalb eines Zeitraums von 20 min zugetropft wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 120 Stunden lang gerührt und dann im Vakuum zu einem gelben Schaum eingeengt. Dieser Rückstand wurde mit etwa 25 ml Ethylacetat ausgerührt und über Nacht (ca. 16 Stunden) in Suspension gehalten und dann filtriert, wobei man einen schmutzig-weißen Feststoff (Ausbeute 5,2 g) erhielt. Der Feststoff wurde aus 30 ml Ethanol umkristallisiert. Die entstandene schmutzig-weiße, kristalline Substanz wurde abfiltriert und getrocknet und ergab 1,1 g Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 128-133°C (Zers.). Der Feststoff wurde daraufhin in 300 ml Ethylacetat gelöst, wonach das entstandene Filtrat auf ein Volumen von etwa 150 ml eingeengt wurde. Nun ließ man das organische Konzentrat bei Raumtemperatur über Nacht stehen, filtrierte die entstandene weiße, kristalline Substanz ab und trocknete sie zu letztlich 410 mg (14 %) reinem 4-[4-(N,N-Diethylaminomethyl)benzoyloxy]-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid-Hydrochlorid als Semihydrat mit einem

Schmelzpunkt von 181-183°C (Zers.). Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{27}H_{28}N_4O_5S \times HCl \times 0,5 H_2O$ :

C 57,29 H 5,34 N 9,90 %

Gefunden:

C 57,45 H 5,25 N 9,82 %

### BEISPIEL 11

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 3,0 g (0,009 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 150 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 2,63 g (0,026 mol) Triethylamin (3,65 ml) behandelt. Die entstandene Lösung wurde anschließend mit einer Lösung aus 4,2 g (0,0131 mol) 4-[N-Methyl-N-(β-phenylethyl)aminomethyl]benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren U) in 50 ml Methylenchlorid versetzt, die portionsweise zugesetzt wurde. Die entstandene Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur (ca. 20°C) für einen Zeitraum von 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren nacheinander zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid extrahiert, wonach die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nachdem man das Trockenmittel durch Filtration und das Solvens durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt hatte, erhielt man als Rückstand einen gelben Schaum. Dieser Rückstand wurde in 100 ml siedendem Isopropylalkohol gelöst. Die heiße Isopropylalkohol-Lösung wurde von einer kleinen Menge eines Öls abgegossen und dann in ein Bad aus Eiswasser getaucht und der Inhalt wurde heftig gerührt, wobei ein fester Niederschlag anfiel. Nach fünf Minuten wurde das Produkt durch Filtration gesammelt und dann

getrocknet, was schließlich 3,26 g (43 %) reines 2-Methyl-4-(4-[N-methyl-N-(β-phenylethyl)aminomethyl]benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp 117-120°C, ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{32}H_{30}N_4O_5S$ :

C 65,96    H 5,19    N 9,62    %

Gefunden:            C 65,64    H 5,23    N 9,34    %

#### BEISPIEL 12

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 2,2 g (0,0067 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 150 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 1,59 g (0,0157 mol) Triethylamin (2,2 ml) behandelt. Die entstandene Lösung wurde anschließend mit einer Lösung aus 2,4 g (0,008 mol) 4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren V) in 50 ml Methylenchlorid versetzt, die portionsweise zugegeben wurde. Die entstandene Reaktionslösung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren nacheinander zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid extrahiert, wonach die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nachdem man das Trockenmittel durch Filtration und das Solvens durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt hatte, erhielt man einen weißen Schaum, der im folgenden aus Ethylacetat umkristallisiert wurde. Die weiße kristalline Substanz wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet, was schließlich 2,10 g (56 %) reines 4-[4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzo-

thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. 164-166°C, ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{30}H_{32}N_4O_5S$ :

C 64,26 H 5,75 N 10,00 %

Gefunden:

C 63,89 H 5,80 N 9,81 %

### BEISPIEL 13

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 790 mg (0,0024 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 100 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 575 mg (0,0057 mol) Triethylamin (0,80 ml) behandelt. Dann wurde die entstandene Lösung mit 950 mg (0,00287 mol) 4-[N-Methyl-N-(p-chlorphenyl)-aminomethyl]benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren W) versetzt, die portionsweise zugegeben wurde. Die entstandene Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 18 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren nacheinander zweimal mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und einmal mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid extrahiert, wonach die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nachdem man das Trockenmittel durch Filtration und das Solvens durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt hatte, erhielt man als Rückstand einen gelben Schaum. Dieser Rückstand wurde aus Ethylacetat zur Kristallisation gebracht, filtriert, mit Diethylether gewaschen und ergab nach Trocknen schließlich 850 mg (50 %) reines 2-Methyl-4-[4-(N-methyl-N-(p-chlorphenyl)aminomethylbenzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid als Viertelhydrat, Smp. 189-191°C. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Dünnschichtchromatographie, Gas-

chromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{30}H_{25}ClN_4O_5S \times 0,25 H_2O$ .

C 60,70 H 4,33 N 9,44 %

Gefunden: C 60,48 H 4,34 N 9,48 %

#### BEISPIEL 14

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 1,49 g (0,0045 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 30 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 1,67 g (0,0165 mol) Triethylamin (2,3 ml) versetzt. Die entstandene gelbe Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser kühlgehalten, während eine Lösung aus 1,53 g (0,005 mol) 4-[4-(N-Methyl-N-(N',N'-dimethylcarbanylmethyl)aminomethyl)benzoylchlorid-Hydrochlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren X) in 10 ml Methylenchlorid innerhalb von 5 min tropfenweise zugegeben wurde. Die entstandene Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur (ca. 20 min) vier Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde nacheinander zweimal mit 50 ml gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid extrahiert. Dann wurde die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das entstandene Filtrat im Vakuum unter Bildung eines zurückbleibenden lohfarbenen Schaums eingeengt. Der Rückstand wurde mit etwa 75 ml Diethylether drei Stunden lang ausgerührt und dann filtriert und ergab einen hellbraunen Feststoff (Ausbeute 2,0 g). Der Feststoff wurde in 75 ml Ethylacetat gelöst und filtriert, um eine kleine Menge eines amorphen Feststoffs zu entfernen, wonach das Filtrat auf ein Volumen von etwa 35 ml eingeengt wurde. Nachdem man das konzentrierte Filtrat in einem Bad aus Eiswasser hatte abkühlen lassen, erhielt man einen hellbraunen Feststoff, der durch Filtration gesammelt und dann getrocknet wurde, wobei



man schließlich 900 mg (35 %) reines 2-Methyl-4-{4-[N-methyl-N-(N',N'-dimethylcarbamoylmethyl)aminomethyl]benzoyloxy}-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. 163°C (Zers.), erhielt. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Massenspektrometrie, Dünnschichtchromatographie und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{28}H_{29}N_5O_6S$ :

C 59,57    H 5,19    N 12,42 %

Gefunden:            C 59,75    H 5,34    N 12,13 %

#### BEISPIEL 15

Unter Rühren wurde eine Lösung aus 1,66 g (0,005 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid in 45 ml Methylenchlorid unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre mit 556 mg (0,0055 mol) Triethylamin (0,77 ml) versetzt. Die entstandene gelbe Lösung wurde in einem Bad aus Eiswasser gekühlt, während 1,47 g (0,0055 mol) 1-(4-Chlorcarbonylbenzyl)pyridiniumchlorid (dem Produkt aus dem Herstellungsverfahren Y) portionsweise über einen Zeitraum von 10 min hinweg zugegeben wurden. Die entstandene Reaktionsmischung wurde in der Kälte 30 min und dann bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 21,5 Stunden lang gerührt. Die dickflüssige Suspension, die sich gebildet hatte, wurde filtriert und mit einer kleinen Menge Methylenchlorid gewaschen, was 2,3 g eines weißen, festen Materials mit einem Schmelzpunkt von 158-178°C (Zers.) ergab. Der Feststoff wurde aus 150 ml Isopropanol umkristallisiert und zur Entfernung einer kleinen Menge eines weißen, unlöslichen Materials filtriert, worauf das entstandene Filtrat auf ein Volumen von etwa 125 ml eingeeengt wurde. Die entstandene weiße, kristalline Substanz wurde anschließend durch Filtration gesammelt und getrocknet, was schließlich 620 mg (22 %)

reines 2-Methyl-4-[4-(pyridiniummethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp 190°C (Zers.) ergab. Das reine Produkt wurde außer durch Elementaranalyse durch Daten der kernmagnetischen Resonanz und Infrarot-Absorptionsspektren charakterisiert.

Analyse berechnet für  $C_{28}H_{23}ClN_4O_5S$ :

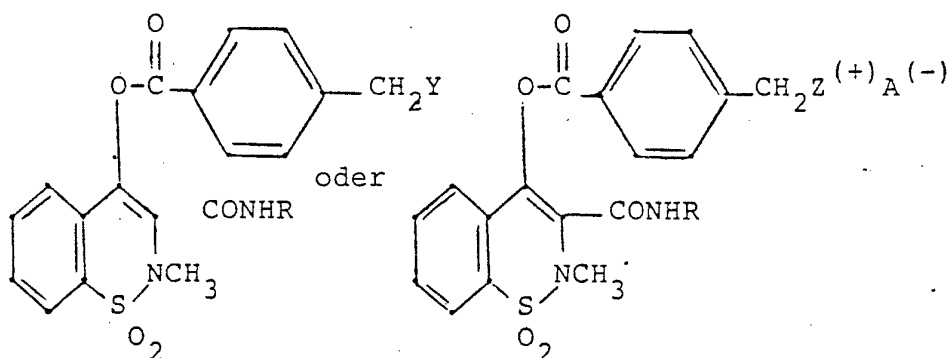
C 59,73    H 4,12    N 9,95    %

Gefunden:        C 59,70    H 4,22    N 9,91    %

P.C. 6943

ERFINDUNGSANSPRUCH

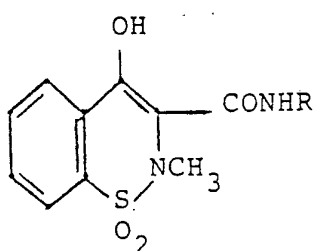
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel:



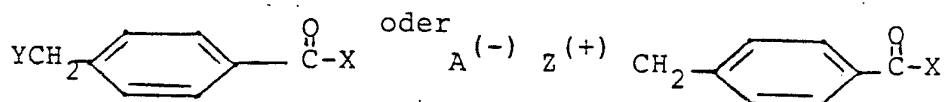
oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditions-Salze, worin

R 2-Pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 6-Fluor-2-pyridyl, 6-Chlor-2-pyridyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl oder 2-Thiazolyl ist, Y N,N-Dialkylamino mit bis zu drei Kohlenstoffatomen in jeder Alkyleinheit, N-Methyl-N-benzylamino, N-Ethyl-N-benzylamino, N-Methyl-N-(β-phenylethyl)amino, N-Ethyl-N-(β-phenylethyl)amino, N-Methyl-N-cycloalkylamino und N-Ethyl-N-cycloalkylamino mit jeweils bis zu sechs Kohlenstoffatomen in der Cycloalkyleinheit, N-Methyl-N-phenylamino, N-Ethyl-N-phenylamino, N-Methyl-N-(p-chlorphenyl)amino, N-Ethyl-N-(p-chlorphenyl)amino, N-Methyl-N-(N',N'-dimethylcarbamylmethyl)amino, N-Methyl-N-(N',N'-diethylcarbamylmethyl)amino, Pyrrolidino, Piperidino, 2-Methylpiperidino, 2-Ethylpiperidino,

Homopiperidino, 1-Azacyclooctyl, N-Methylpiperazino, Morpholino oder Thiomorpholino ist, Z Pyridinium, 2-Methylpyridinium, 3-Methylpyridinium, 4-Methylpyridinium, 2,6-Dimethylpyridinium, 2,4,6-Trimethylpyridinium, 3-Ethylpyridinium, 4-Ethylpyridinium, 3-Ethyl-4-methylpyridinium, 4-Ethyl-2-methylpyridinium oder 5-Ethyl-2-methylpyridinium ist und A ein pharmakologisch annehmbares Anion ist, gekennzeichnet durch Umsetzen einer Oximcam-Verbindung mit der Formel



worin R wie vorgenannt definiert ist, mit einer Acylhalogenid-Verbindung mit der Formel



oder einem Hydrochlorid-Säureadditions-Salz hiervon, worin Y, Z und A jeweils wie oben definiert sind und X entweder Chlor oder Brom ist.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet durch die Tatsache, daß mindestens eine äquivalente Molmenge des Acylhalogenid-Reaktionspartners in bezug auf das als Ausgangsverbindung eingesetzte Stamm-Oxicam verwendet wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet durch die Tatsache, daß diese Reaktion in einem reaktionsinerten Solvens unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen in

Gegenwart einer zumindest äquivalenten Menge einer geeigneten Standard-Base durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet durch die Tatsache, daß diese Reaktion bei einer Temperatur von etwa 0°C bis hin zu etwa 50°C innerhalb eines Zeitraumes von etwa einer halben bis zu etwa 125 Stunden durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet durch die Tatsache, daß das genannte Solvens ein halogenierter niederer Kohlenwasserstoff und die Standard-Base ein tertiäres Amin ist.

6. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 2-Methyl-4-[4-(morpholinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.

7. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 2-Methyl-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.

8. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 2-Methyl-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-4-[4-(piperidinomethyl)benzoyloxy]-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.

9. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 2-Methyl-4-[4-(4-methylpiperazinomethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.

10. Verfahren nach Punkt 1, worin die hergestellte Verbindung 2-Methyl-4-[4-(pyridiniummethyl)benzoyloxy]-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid ist.