

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Korrigiert gemäß § 23 Absatz 2 Anordnung
über die Verfahren vor dem Patentamt

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **245 197 C2**

4(51) C 07 D 279/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 07 D / 252 364 6

(22) 27.06.83

(44) 18.11.87

(44) 29.04.87

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD

(72) Unverferth, Klaus, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Günther, Waltraud, Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Kirsten, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem.; Cassebaum, Heinz, Dr. Dipl.-Chem.; Lücke, Lothar, Dr. Dipl.-Chem.; Jaßmann, Edgar, Dr. Dipl.-Chem.; Hilger, Herma; Runge, Hans-Joachim, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxiden

(57) 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide der allgemeinen Formel I können günstig dadurch hergestellt werden, daß man einen Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II in einem Lösungsmittel mit Magnesiumalkanolat bei höheren Temperaturen umsetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch bei niederen Temperaturen mit einem Methylierungsmittel umsetzt. Die Verbindungen können als Zwischenprodukte für Arzneimittel verwendet werden.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-3-alkoxy-carbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II, worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt, in einem Lösungsmittel mit Magnesiumalkanolat bei höheren Temperaturen umsetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch mit einem Methylierungsmittel bei niederen Temperaturen umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittel ein Alkanol verwendet wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittel ein Lösungsmittelgemisch eingesetzt wird.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittelgemisch ein Gemisch aus einem Alkanol und einem inerten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzen oder Toluol, eingesetzt wird.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß Magnesiumalkanolat zum Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II mindestens im Molverhältnis 1:1, vorzugsweise im Molverhältnis 2:1, zur Reaktion gebracht wird.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung des Saccharin-2-essigsäurealkylesters mit Magnesiumalkanolat bei Temperaturen zwischen 50°C und der Siedetemperatur des verwendeten Alkanols durchgeführt wird.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Methylierung bei 0–40°C, insbesondere bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Magnesiumalkanolaten erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel III isoliert wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung entzündungshemmender Mittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch ein Zweistufenverfahren, ausgehend von den Saccharin-2-essigsäureestern herzustellen.

Dabei erhält man zunächst durch Ringerweiterung des Saccharin-2-essigsäureesters in niedriger Volumenausbeute die 3-Alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide der allgemeinen Formel III, die durch Ansäuern der Reaktionsgemische isoliert werden. Diese Reaktion ist besonders empfindlich gegenüber den Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperatur, -zeit, Molverhältnis, Konzentration der Reaktionspartner) und dem verwendeten Lösungsmittel (Adv. Heterocycl. Chem. **28**, 76 [1981]). Die Umsetzung wird in Gegenwart eines mehrfachen Überschusses von Alkalialkanolat durchgeführt und verlangt den Einsatz wasserfreier Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid und Arbeiten unter trockenem Stickstoff.

Allgemein müssen bei der Herstellung der 3-Alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide der allgemeinen Formel III enge Temperaturbereiche und Zeitintervalle eingehalten werden. Dies erfordert einen erheblichen verfahrenstechnischen Aufwand.

So erhielt J. G. Lombardino (US-PS 3591 584) den als pharmazeutisches Zwischenprodukt besonders wichtigen Methylester der Formel III ($R^1 = CH_3$) in trockenem Dimethylsulfoxid bei einem Molverhältnis Saccharin-2-essigsäuremethylester:Natriummethylat = 1:3, einer Esterkonzentration von etwa 1 Mol/l und einer genau einzuhaltenden Reaktionsführung (4 Minuten bei 30°C unter trockenem Stickstoff) in 61%iger Rohausbeute.

Dagegen wurde bei einem Molverhältnis von 1:2 und einer Esterkonzentration von ca. 0,04 Mol/l durch Chloroform-Extraktion der Ester der allgemeinen Formel I ($R^1 = CH_3$) in einer Ausbeute von nur 38% erhalten, die sich durch eine etwas veränderte Reaktionsführung auf 59% steigern ließ (J. Med. Chem. **14**, 1171 [1971]).

Zur Gewinnung des reinen Esters der allgemeinen Formel III ($R^1 = CH_3$) waren stets mehrere Umkristallisationen erforderlich. Beim Arbeiten in Dimethylformamid wurden variable Ausbeuten erhalten, während im wohlfeilen Methanol kein Produkt isoliert werden konnte (J. Med. Chem. **14**, 1171 [1972]).

In der US-PS 3960856 wird die Herstellung des Esters der allgemeinen Formel III ($R^1 = CH_3$) in trockenem Dimethylformamid beschrieben. Dabei wird mit einem Molverhältnis von 1:4 bei einer Esterkonzentration von ca. 0,14 Mol/l gearbeitet, wobei enge Temperatur- und Zeitintervalle (5 Minuten, 15–30°C; 30 Min. 30°C) beachtet werden müssen sowie unter trockenem Stickstoff gearbeitet werden muß. Die Rohausbeute wird dabei mit 78,2% angegeben.

C. R. Rasmussen (US-PS 3501466; J. Org. Chem. **39**, 1534 [1974]) erhielt den Äthylester der allgemeinen Formel III ($R^1 = C_2H_5$) in wasserfreiem Äthanol und einem Molverhältnis von 1:2,5 bei einer Esterkonzentration von etwa 1 Mol/l.

Die Isolierung erfolgte hierbei durch Äther- bzw. Methylenchlorid-Extraktion. Auf diese Weise wurde der Äthylester in 69%iger Rohausbeute erhalten. Der Autor konnte die Angaben von J. G. Lombardino (J. Med. Chem. **14**, 1171 [1971]) hinsichtlich unbefriedigender Ergebnisse bei der Synthese des Methylesters der allgemeinen Formel III ($R^1 = CH_3$) bestätigen. Im Widerspruch dazu sollen sich nach C. B. Schapira, I. A. Perillo und S. Lamdan (J. Heterocycl. Chem. **17**, 1281-1288 [1980]) Ester der allgemeinen Formel III durch Einwirkung von Natriumalkanolaten in wasserfreien Alkanolen bilden, wobei zur Erreichung guter Ausbeuten ein Molverhältnis Ester:Alkanolit = 1:4 bei einer Alkanolatkonzentration von 3,2 Mol/l und einer Esterkonzentration von 0,8 Mol/l erforderlich ist. So soll bei einer Reaktionszeit von 3 Minuten beim Siedepunkt des Methanols der Methylester der allgemeinen Formel III ($R^1 = CH_3$) in 70%iger Ausbeute erhalten werden. Die Reaktionszeit muß genau eingehalten werden, da bei Natriumalkanolat-Konzentrationen von $> 1,64$ Mol/l die Ester der allgemeinen Formel I verharzen (J. Heterocycl. Chem. **17**, 1281-1288, und zwar S. 1287).

Die Verwendbarkeit von Alkanolen als Lösungsmittel bei dieser Reaktion ist demnach umstritten.

Durch eigene Versuche wurde festgestellt, daß die in der Literatur für Dimethylsulfoxid und Methanol mitgeteilten Ergebnisse hinsichtlich Ausbeuten und Reinheit der Produkte nicht reproduziert werden konnten. In Dimethylformamid konnten nur dann Ausbeuten von etwa 70% erzielt werden, wenn durch mehrfache fraktionierte Destillation hochgereinigtes Dimethylformamid zusammen mit hochreinem, absolut methanol- und wasserfreiem Natriummethylat eingesetzt wurde.

Die weitere Stufe zur Gewinnung der Ester der allgemeinen Formel I stellt die Methylierung der 3-Alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide der allgemeinen Formel III dar, die bisher stets mit dem reaktionsfähigen Methyljodid erfolgte. So wird der Äthylester der allgemeinen Formel III ($R^1 = C_2H_5$) methyliert (C. R. Rasmussen, US-PS 3501466; J. Org. Chem. **39**, 1554 [1974]).

Der Methylester der allgemeinen Formel I ($R^1 = CH_3$) wird in Äthanol in Gegenwart wäßriger Natronlauge in 78%iger Rohausbeute bezogen auf eingesetzte Verbindung der allgemeinen Formel III erhalten (Reaktionszeit 18 Stunden bei Raumtemperatur, J. G. Lombardino, J. Med. Chem. **14**, 1171 [1971]) bzw. 55%iger Reinausbeute (Reaktionszeit 23 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff, US-PS 3591584).

Die relativ niedrige Ausbeute dieser ansonsten praktisch quantitativ verlaufenden Reaktion (N-Alkylierung eines cyclischen Sulfonamids) erklärt sich daraus, daß außer der erwünschten N-Methylierung auch eine Methylierung der enolischen OH-Gruppe des 3-Alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxids erfolgen kann.

Bei der Methylierung der strukturell verwandten 4-Hydroxy-1H-2,1-benzothiazin-2,2-dioxide wurde ebenfalls das Auftreten von O,N-Dialkyl- und N-Monoalkyl-Gemischen beobachtet (J. Heterocycl. Chem. **9**, 315 [1972]).

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird es möglich, die 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide der allgemeinen Formel I nach einem neuen Verfahren ohne die Isolierung von Zwischenprodukten in wirtschaftlich günstiger Weise in hoher Reinheit herzustellen, wobei die Anwendung hochreiner Lösungsmittel, eine verfahrenstechnisch nur mit hohem Aufwand zu realisierende Reaktionsführung, wie die Einhaltung enger Temperatur- und Zeitintervalle, ein mehrfacher Überschuß an Alkali-alkanolat, die bei Verwendung von Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid erforderliche gesonderte Herstellung von hochreinem Natriumalkanolat, sowie die notwendige Verwendung von trockenem Stickstoff als Inertgas entfallen und der Einsatz des teuren Methyljodid, das außerdem auf Grund seiner hohen Reaktivität zu unerwünschten Nebenreaktionen führt, vermieden wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich durch einfache technologische Operationen und geringe Anforderungen an die Apparatechnik aus.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, die Verbindungen der allgemeinen Formel I in wirtschaftlich günstiger Weise herzustellen. Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man einen Saccharin-2-essigsäure-alkylester der allgemeinen Formel II, worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt, in einem Lösungsmittel mit einem Magnesiumalkanolat umsetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch mit einem Methylierungsmittel umsetzt.

Als Lösungsmittel kann zum Beispiel ein Alkanol verwendet werden, wobei es vorteilhaft ist, dasjenige Alkanol zu verwenden, welches dem Alkanolrest des Saccharin-2-essigsäurealkylesters der allgemeinen Formel II entspricht.

Es ist auch möglich, als Lösungsmittel Gemische eines Alkanols mit Kohlenwasserstoffen, wie z. B. Benzen oder Toluol, einzusetzen.

Auch beim Magnesiumalkanolat ist es zweckmäßig, ein solches zu verwenden, bei welchem der Alkanolteil mit dem des Saccharin-2-essigsäurealkylesters übereinstimmt.

Das Magnesiumalkanolat und der Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II werden zweckmäßigerweise im Molverhältnis von mindestens 1:1, vorzugsweise von 2:1, eingesetzt.

Die Umsetzung der Ester der allgemeinen Formel II wird bei höheren Temperaturen, vorteilhaft im Bereich von 50°C bis zur Siedetemperatur des betreffenden Alkanols bzw. des betreffenden Lösungsmittelgemisches, durchgeführt.

Es ist zwar prinzipiell auch möglich, die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II auch bei Temperaturen unterhalb 50°C durchzuführen, wobei jedoch mit sinkenden Temperaturen in zunehmendem Maße die Reaktion auf der Stufe der intermediär entstehenden ringoffenen Verbindung der allgemeinen Formel IV stehen bleibt, so daß Gemische von Verbindungen der allgemeinen Formel IV entstehen, worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt und R^2 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet.

Bei Temperaturen von etwa 30°C oder darunter findet keine Cyclisierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III mehr statt. In diesem Fall bilden sich ausschließlich Verbindungen der allgemeinen Formel IV, deren intermediäre Herstellung und anschließende Methylierung Gegenstand einer gleichzeitig hinterlegten Patentanmeldung ist. Als Methylierungsmittel können verschiedene Reagenzien eingesetzt werden. Ein besonders bevorzugtes Methylierungsmittel ist Dimethylsulfat.

Die Methylierung wird im Bereich von 0°C bis 40°C, bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

Zweckmäßigerweise wird das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt, daß man das Magnesium in einem Alkanol bis zur Auflösung erwärmt, anschließend den Saccharin-2-essigsäurealkylester zugibt, das Reaktionsgemisch am Rückfluß erhitzt, nach beendeter Reaktion abkühlt und nach Zugabe des Methylierungsmittels bei Raumtemperatur rührt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Magnesiumalkanolat erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel III, worin R¹ die oben genannte Bedeutung besitzt, z. B. durch Ansäuern zu isolieren und erst dann die Methylierung durchzuführen.

Bei Anwendung von Alkalialkanolat anstelle von Magnesiumalkanolat werden keine Ester der allgemeinen Formel I erhalten. Es ist überraschend, daß demgegenüber mit Magnesiumalkanolat die Umsetzung in guten Ausbeuten die erwünschten Ester der allgemeinen Formel I liefert.

Ausführungsbeispiele

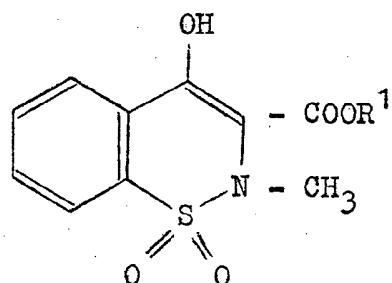
Beispiel 1

In einem 2-l-Dreihalskolben bereitet man durch Zugabe von 25 g (1,03 Mol) Mg-Spänen zu 500 ml Methanol eine Magnesiummethyllat-Lösung. Nach der Auflösung des Magnesiums gibt man 125 g (0,49 Mol) Saccharin-2-essigsäuremethylester zu und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Anschließend kühlt man auf 15°C und tropft unter Rühren bis zu einer Innentemperatur von 25°C innerhalb von 30 Minuten 63 g (0,5 Mol) Dimethylsulfat zu. Man rührt noch 2 Stunden bei Raumtemperatur und tropft bis zu einer Innentemperatur von 40°C ein Gemisch von 250 ml konzentrierter HCl und 250 ml Wasser zu. Nach einer Nachrührzeit von 1 Stunde wird das Produkt neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält 54,2 g 2-Methyl-3-methoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (Δ 43,2% der Theorie) vom Fp 168-172°C. Die gleiche Ausbeute wurde bei Einsatz von 31,5 g Dimethylsulfat erhalten.

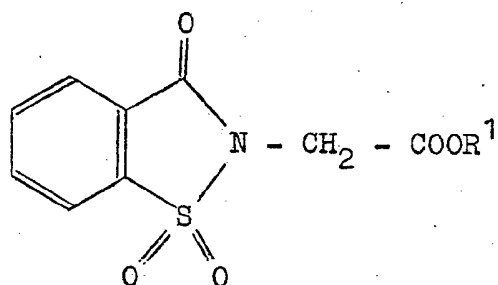
Beispiel 2

In einem 6-l-Sulfiervolben, der mit einem Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer ausgerüstet ist, werden 90 g Magnesiumspäne vorgelegt und mit 300 ml Benzen überschichtet. Dazu gibt man 20 bis 30 ml Methanol. Die beginnende Magnesiummethyllatbildung ist an der Trübung der Lösung zu erkennen. Die restlichen 1,5 l Methanol werden so zugegeben, daß die Mischung lebhaft am Rückfluß siedet. Nachdem sich das Magnesium aufgelöst hat, werden 457,2 g Saccharin-2-essigsäuremethylester zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man auf 15°C und tropft unter Rühren bis zu einer Innentemperatur von 25°C 180 ml Dimethylsulfat zu. Es wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und die Mischung dann in eine Lösung von 450 ml konzentrierter Salzsäure in 1800 ml Wasser eingerührt. Dabei scheidet sich eine benzenische Schicht ab. Diese wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch mehrmals mit je 300 ml Benzen extrahiert und von den vereinigten organischen Phasen das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in der Wärme in Isopropanol gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Es wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 218 g 2-Methyl-3-methoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (Δ 45,1% der Theorie) vom Fp 167-170°C.

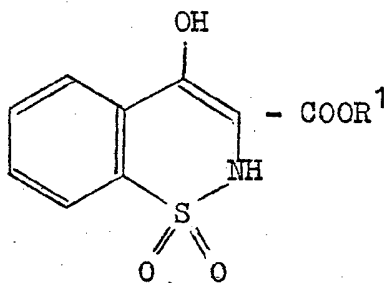
-4-



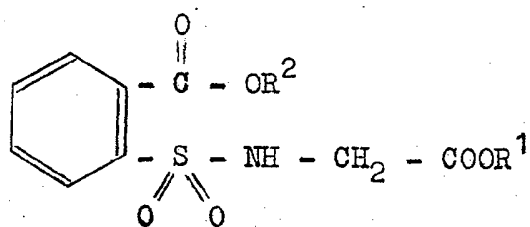
I



II



III



IV