



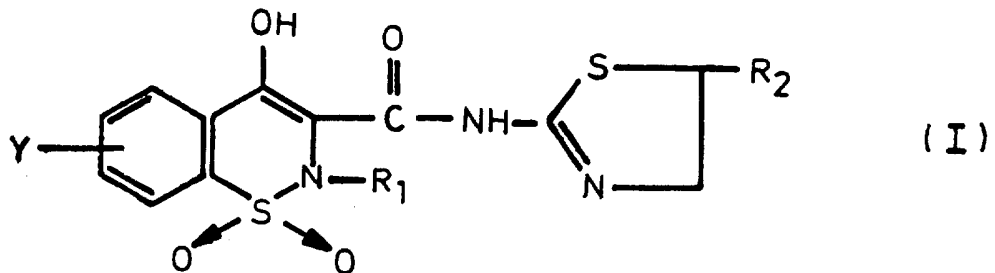
SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

- c (45) Patentti myönnetty 11 10 1982
Patent meddelat
(51) Kv. II, 3, 1/3, 2/3, C 07 D 417/12
- | | |
|--|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansöknin | 783867 |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag | 15.12.78 |
| (23) Aikupäivä — Giltighetsdag | 15.12.78 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig | 17.06.79 |
| (44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad | 30.06.82 |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet | 16.12.77 |
- Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland (DE) P 2756113.3

- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach an der Riss, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland (DE)
- (72) Günter Trummnitz, Biberach, Wolfhard Engel, Biberach, Ernst Seeger, Biberach, Günther Engelhardt, Biberach, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland (DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa tulehduksen vastaisia, reuman hoitoon sopivia ja antitromboottisia 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksideja - Förfarande för framställning av antiinflammatoriska, för reumavård lämpliga och antitrombotiska 4-hydroxi-2H-1,2-benzodiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa tulehduksen vastaisia, reuman hoitoon sopivia ja antritromboottisia 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksideja, joilla on yleiskaava I



ja niiden fysiologisesti sopivia suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Suoloista orgaanisten emästen kanssa on erityistä merkitystä N-metyyli-D-glukamiinisuoloilla, koska nämä sopivat hyvin injisoitavien liuosten valmistamiseen.

Edellä olevassa yleiskaavassa I:

R₁ on vetyatomi tai metyyli- tai etyyli-ryhmä,

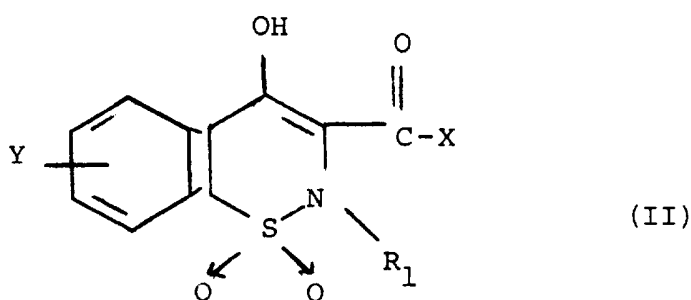
R₂ on metyyli-, etyyli- tai n-propyyli-ryhmä ja

Y on vetyatomi, metyyli- tai metoksi-ryhmä tai fluori- tai klooriatomi.

Saksalaisessa kuulutusjulkaisussa 1 943 265 on kuvattu 3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsin-1,1-dioksidi, joka on sukua yleiskaavan I mukaisille yhdisteille. Yllättäen on kuitenkin toettu, että yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden antiflokistinen vaikutus ja siedettävyys on merkittävästi parempi kuin tämän julkaisun myös rakenteellisesti läheisimpien yhdisteiden.

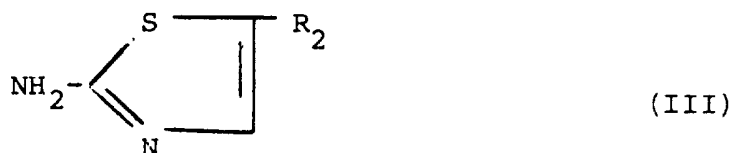
Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä:

1. Kaikki yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saatamalla yleiskaavan II mukaiset 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-1,1-dioksidi-3-karboksyylihappojohdokset



jossa X on nukleofiilisesti vaihdettavissa oleva ryhmä, erityisesti 1-8-hiiliatominen alkoksiryhmä, fenyylialkoksiryhmä, jossa on yhteensä 7 - 10 hiiliatomia, fenyylioksyryhmä, halogeeniatomi, vapaa aminoryhmä, 1-8-hiiliatominen alkyyliaminoryhmä, 3-10-hiiliatominen sykloalkyyliaminoryhmä, fenyylialkyyliaminoryhmä, jossa on yhteensä 7 - 10 hiiliatomia, tai anilinoryhmä, ja

R₁ ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yleiskaavan III mukaisen aromaattisen amiinin kanssa



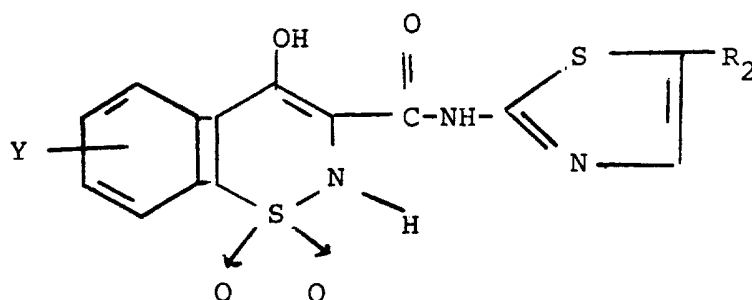
jossa

R₂ tarkoittaa samaa kuin edellä.

Yleiskaavan II mukaisten karboksyylihappoestereiden reaktio yleiskaavan III mukaisten aromaattisten amiinien kanssa tapahtuu seipivassa,

inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi aromaattisissa hiilivedyissä, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, klooribentseenissä, o-diklooribentseenissä tai tetrahydronaftaliinissa, dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa tai dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa, eettereissä, kuten dimetoksietaanissa, dietyleeniglykolidimetyylieetterissä tai difenyylieetterissä tai myös suoraan ylimääräisessä amiinissa. Toimitaan lämpötilassa 60 - 200°C, ja mikäli X yleiskaavassa II on alkoksiryhmä, välillä 20 ja 180°C. Reaktio suoritetaan parhaiten tolueenissa tai ksyleenissä kiehumislämpötilassa, ja mikäli X on yleiskaavassa II alkoksiryhmä, fenyylialkoksiryhmä tai fenyylioksidiryhmä, reaktiossa syntyvä alkoholi tai fenoli poistetaan tislaamalla aseptrooppisesti tai kuumentamalla refluksoiden, esimerkiksi käyttämällä molekyyli-seulalla peitettyä Soxhlet-uuttolaitetta. Tuote kiteytyy suoraan reaktioseoksesta tai se saostetaan käyttämällä veden kanssa sekoitettavaa liuotinta eli lisäämällä vettä. Jos X yleiskaavassa II on aminoryhmä tai edellä mainitunlainen substituoitu aminoryhmä, niin reaktioon on edullista lisätä myös katalyyttinen määrä p-tolueenisulfonihappoa ja käyttää aromaattista amiinia ylimäärä. Myös tässä tapauksessa tuote usein kiteytyy suoraan reaktioseoksesta. Joissakin tapauksissa saadaan tuote kuitenkin haihduttamalla liuotin. Tuote voidaan myös saostaa lisäämällä vettä, kun käytetään veden kanssa sekoitettavaa liuotinta.

2. Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on metyyli- tai etyyli-ryhmä ja joissa R_2 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan saada myös saattamalla yleiskaavan IV mukainen 4-hydroksi-2H-1,2-bentso-tiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi



(IV)

jossa

R_2 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan emäksen läsnäollessa yleiskaavan V mukaisen alkyylihalogenidin kanssa

R_{11} - Hal

(V)

jossa

Hal on halogeeniatomi ja

R_{11} on metyyli- tai etyyli-ryhmä.

Emäksenä voidaan käyttää alkali- tai maa-alkalihydroksideja, esimerkiksi natrium-, kalium- tai bariumhydroksidia tai alkali- tai maa-alkalibarbonaatteja, kuten natrium- tai kaliumkarbonaattia sekä alkali- tai maa-alkalimetallialkoholaatteja, esimerkiksi natrium-metylaattia, kaliummetylaattia, kalium-tert.butylaattia tai tertiäärisiä amiineja, esimerkiksi trietyyliamiinia, mikäli toimitaan vesipitoisissa mediumissa, alkoholipitoisissa mediumissa, kuten metanolissa, etanolissa, n-propanolissa, iso-propanolissa tai mainittujen liuotinten seoksissa.

Alkyylihalogenidi, parhaiten alkyylibromidi tai -jodidi, lisätään tarkoituksenmukaisesti alkoholipitoisissa liuoksissa suoraan reaktioseoksen muihin komponentteihin, jolloin metyylibromidin tapauksessa on toimittava suljetussa laitteessa. Muina liuottimina tulevat kysymykseen: dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforihappotriamidi.

Jos emäksenä käytetään alkali- tai maa-alkalibarbonaatteja, liuottimina tulevat kysymykseen myös alifaattiset ketonit, kuten asetoni.

Jos reaktio suoritetaan aproottisissa orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi bentseenissä tai muissa aromaattisissa hiilivedyissä, tetrahydrofuraanissa tai muissa avoketjuisissa tai syklisissä eettereissä, niin emäksenä voidaan käyttää myös alkalimetallihydridejä tai maa-alkalimetallihydridejä, esimerkiksi natriumhydridiä. Alkyylihalogenidi lisätään tällöin vasta sen jälkeen, kun alkalimetallihydridi tai maa-alkalimetallihydridi on täydellisesti reagoinut yleiskaavan IV mukaisen lähtöyhdisteen kanssa. Reaktiolämpötila on 0 - 80°C.

Useissa tapauksissa on suositeltavaa suojata ennen kummankin edellä mainitun menetelmän suorittamista suojaryhmällä 4-hydroksiryhmä yleiskaavan II tai IV yhdisteissä, jolloin reaktion suorittamisen jälkeen nämä suojaryhmät jälleen poistetaan. Siten on esimerkiksi

edullista eetteröidä 4-hydroksiryhmät; nämä hydroksiryhmät muunnetaan sinänsä tunnetulla tavalla vastaaviksi alkoksi- tai fenyyli-alkoksiryhmiksi, esimerkiksi 1-8-hiiliatomisiksi alkoksiryhmiksi tai fenyylialkoksiryhmiksi, joissa on yhteensä 7 - 10 hiiliatomia, ja reaktion jälkeen poistetaan nämä suojaryhmät, esimerkiksi kuumentamalla mineraalihapoissa, kuten bromivetyhapossa, lämpötiloissa enintään 100°C , tai lisäämällä booritrihalogenideja, kuten booritribromidia tai booritrikloridia inerteissä liuottimissa, kuten klooratuissa hiilivedyissä, lämpötiloissa välillä -80°C ja $+80^{\circ}\text{C}$.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa muuntaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä fysiologisesti sopiviksi suoloikseen epäorganisten tai orgaanisten emästen kanssa. Emäksinä tulevat tällöin kysymykseen: alkalialkoholaatti, alkalihydroksidi, maa-alkalihydroksidi, trialkyyliammoniumhydroksidi, alkyyliamiini, parhaiten aminopolyalkoholi, erityisesti kuitenkin N-metyyli-D-glukamiini.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavan II mukaiset esterit, joissa X on alkoksi-, fenyylialkoksi- tai fenoksi-ryhmä, ovat yleisesti tunnettuja ja ne voidaan valmistaa esimerkiksi saksalaisen kuulutusjulkaisun 1 943 265 (vrt. myös USA-patenttiin 3 591 584) mukaisesti. Tällöin lähdetään esimerkiksi tunnetuista 3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2(3H)-etikkahappoesteri-1,1-dioksideista (Chem. Berichte 30, 1267 /1897/) ja lisätään näihin alkalimetallialkoholaattia, esimerkiksi natriumetanolaattia, orgaanisessa polaarissa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyliformamidissa. Tällöin tapahtuu toisiintumisreaktio, jolloin saadaan happameksiteon jälkeen vastaava kaavan II mukainen esteri, jossa R_1 on vetyatomi. Jos tämän esterin 2-asemaan halutaan viedä muita, edellä ryhmän I yhteydessä mainittuja ryhmiä, niin tämä tapahtuu edullisimmin alkyylihalogenidin avulla, parhaiten alkyylijoäidin avulla; alkylointi tapahtuu emäksen läsnäollessa.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöyhdisteet, joissa X on aminoryhmä tai substituoitu aminoryhmä, tunnetaan kirjallisuudesta; ne voidaan valmistaa esimerkiksi saksalaisen kuulutusjulkaisun 1 943 265 (vrt. myös USA-patenttiin 3 591 584) perusteella yleiskaavan II mukaisista 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappoesteri-1,1-dioksideista saattamalla reagoimaan yleiskaavan $\text{NH}_2\text{-R}_4$ mukaisten amiinien kanssa, joissa R_4 on vetyatomi, 1-8-hiiliatominen alkyyli-

ryhmä, 3-10-hiiliatominen sykloalkyyli-ryhmä, fenyylialkyyli-ryhmä, jossa on yhteensä 7 - 10 hiiliatomiä, tai fenyyli-ryhmä, inertissä liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa tai tert.butanolissa, lämpötiloissa välillä 20 ja 200°C.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöyhdisteet, jossa X on halogeeni, saadaan esimerkiksi saattamalla vastaava 4-hydroksi- tai 4-alkoksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappo-1,1-dioksidi reagoimaan tionyyli-halogenidin kanssa liuottimessa, kuten bentseenissä tai dimetyyli-formamidissa, lämpötiloissa, jotka ovat enintään reaktioseoksen refluksointilämpötilaan asti.

Myös yleiskaavan III mukaiset yhdisteet tunnetaan kirjallisuudesta (vrt. H. Erlenmeyer, Z. Herzfeld ja B. Prijs, *Helv. chim. Acta* 38, 1291 /1955/ tai K.D. Kulkarni ja M.V. Shirsat, *J. Sci. and Ind. Research (India)*, 18B, 411 /1959//; C.A. 54, 14230 d /1960/).

Yleiskaavan IV mukaiset lähtöyhdisteet valmistetaan esimerkiksi yleiskaavan II mukaisesta 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappoesteri-1,1-dioksideista, joissa R₁ on vetyatomi, saattamalla reagoimaan yleiskaavan III mukaisten aromaattisten amiinien kanssa sopivissa inerteissä orgaanisissa liuottimissa lämpötiloissa välillä 20 - 180°C.

Kuten jo mainittiin, on yleiskaavan I mukaisilla 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamid-1,1-dioksideilla ja niiden fysiologisesti sopivilla suoloilla epäorgaanisten tai orgaanisten aineiden kanssa arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Nämä yhdisteet vaikuttavat voimakkaasti tulehduksia estävästi, lieventävät tulehduskipuja, sopivat erityisen hyvin reumaattisten sairauksien hoitoon ja omaavat antitromboottisia vaikutuksia.

Vertailukokeissa tutkittiin seuraavia yhdisteitä:

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi	= A
4-hydroksi-2-metyyli-N-(4-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi	= B

4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi (Sudoxicam) = C

N-(4,5-dimetyyli-2-tiatsolyyli)-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi = D

Vertailun kohteena oli yhdisteiden antiflogistinen vaikutus adjuvanssiartritista vastaan rotilla oraalisen antamisen jälkeen, niiden vaikutus tulehduskipuja vastaan Ranall'in ja Selitto'n koejärjestelyssä sekä niiden haavaumia aiheuttava vaikutus rottien mahassa. Tämän lisäksi määritettiin niiden akuutti toksisuus hiirillä oraalisen antamisen jälkeen.

Rottien adjuvanssiartritiksen vastaisen vaikutuksen määrittäminen:

Chbb:THOM-koirasrottien, joiden keskimääräinen paino oli 210 g kokeen alussa, oikeaan takajalkaan jalkapohjaan injisoitiin 0,1 ml M. butyricum-bakteerin 1-prosenttista suspensiota viskosisessa parafiiniöljyssä. M. butyricum-injektioista alkaen annettiin testattavia yhdisteitä kerran päivässä 20. päivän ajan hierteenä 1-prosenttisessä metyyli-selluloosassa (1 ml/100 g eläin) mahaputken kautta.

21. päivänä adjuvanssiartritiksen laukaisemisen jälkeen verrattiin tutkittavalla aineella käsiteltyjen eläinten oikean takajalan (johon oli kehittynyt tulehduksellinen primäärireaktio) sekä vasemman takajalan (johon oli kehittynyt spesifisen immunologisuuden ehdollistama tulehdusreaktio) tilavuuksia valekäsiteltyjen kontrollieläinten vastaaviin tilavuuksiin. Lineaarilla regressioanalyysillä määritettiin Fieller'in (Quart J. Pharm. Pharmacol. 17, 117 (1944)) luotettavuusrajoilla ED₅₀ annoksena, joka oli penentänyt 50% jalkojen turvotusta vertailueläimillä havaittuun turvotukseen.

Rotan mahassa haavaumia aiheuttavan vaikutuksen määrittäminen:

Chbb:THOM-rotille, joiden keskimääräinen paino kokeen alussa oli 130 g ja joita ravittiin standardidieetillä (Altromin-R) ad libitum, annettiin testattavaa ainetta hierteenä 1-prosenttisessä metyyli-selluloosassa (1 ml/100 g eläin) kolmena peräkkäisenä päivänä kerran

päivässä mahaletkun kautta. Eläimet tapettiin 4 tuntia viimeisen antamiskerran jälkeen. Mahalaukut preparoitiin ja huuhtelemisen jälkeen arvioitiin limakalvo makroskooppisesti.

Niiden eläinten prosentuaalisesta määrästä, joissa havaittiin vähintään yksi haavauma tai mahan limakalvon vertavuotava eroosio, laskettiin Litchfield'in ja Wilcoxon'in menetelmällä (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)) ED₅₀-arvo.

Akuutin toksisuuden määrittäminen

Akuutti toksisuus määritettiin Chbb:NMRI(SPF)-koiras- ja naarashiirillä (koiras- ja naarashiirten määrät olivat yhtä suuret jokaisessa annosryhmässä), joiden keskimääräinen paino oli 20 g. Eläimille annettiin testattavaa yhdistettä mahaputken kautta hierteenä 1-prosenttisessa metyyliiselluloosassa (0,2 ml/10 g eläin).

LD₅₀-arvo laskettiin Litchfield'in ja Wilcoxon'in (s.o. menetelmällä) niiden eläinten prosentuaalisesta lukumäärästä, jotka eri annoksilla kuolivat 14 päivän sisällä.

Tulokset:

Näiden tutkimusten tulokset on koottu taulukoihin 1 - 3.

Yhdiste A on noin kolme kertaa tehokkaampi kuin yhdiste C rottien tulehduksellista primäärireaktiota vastaan adjuvanssin injektiokohdassa. Spesifistä, immunologisesti ehdollista tulehdusreaktiota vastaan kontralateraalissa jalassa (speisifinen sekundäärireaktio) A on noin 5 kertaa tehokkaampi kuin C. Lisäksi yhdisteen A sietokyky mahassa on oleellisesti parempi kuin yhdisteen C. Huolimatta heikommasta antiflogistisesta tehostaan on yhdiste C kaksi kertaa voimakkaampi ulserogeeni rottien mahassa kuin A. Yhdisteen A terapeutinen leveys on lähes 7 kertaa suurempi kuin yhdisteen C (kts. taulukko 4).

Yhdiste B ei täysin saavuta yhdisteen A antiflogistista vaikutusta. Yhdisteen B ratkaiseva haitta on kuitenkin voimakas ulserogeeninen vaikutus mahaan (yli 6 kertaa voimakkaampi kuin yhdisteellä A).

Koska yhuisteen B haavaumia aiheuttava vaikutus on suhteellisesti voimakkaampi kuin antiflogistinen vaikutus, yhdistettä B ei voida käyttää antiflogistisena aineena. Yhdisteen B terapeuttinen indeksii on vielä pienempi kuin yhdisteen C (kts. taulukko 4). Yhdisteen A terapeuttinen leveys on 10 kertaa suurempi kuin yhdisteen B.

Näiden kolmen yhdisteen akuutin toksisuuden välillä ei ole merkittävää eroa. Tämä tarkoittaa sitä, että yhdisteellä A antiflogistisesti tehokkaan annoksen ja toksisen annoksen välinen etäisyys on selvästi suurempi kuin kummallakin muulla yhdisteellä (kts. taulukko 5). Tällä havainnolla on kuitenkin vähäinen merkitys. Ei-steroidisten antiflogistien terapeuttisessa käytössä akuutti toksisuus ei ole annoksia rajoittava. Tässä farmakoiden ryhmässä rajoittaa pidempiaikaisessa käytössä päiväannoksia pikemminkin maha-suoli-kanavassa haavaumia aiheuttava vaikutus.

Taulukko 1

Rottien adjuvanssiartritoksen vastaisen tehokkuuden vertailu ED_{50} -arvojen perusteella, kun yhdisteitä annetaan päivittäin suun kautta 21 päivän aikana

Yhdiste	Vaikutus primäärireaktiota vastaan (ED_{50} mg/kg +)	Vaikutus sekundäärireaktiota vastaan ED_{50} mg/kg +)
A	0,28 (0,14 - 0,61)	0,12 (0,09 - 0,14)
B	0,37 (0,30 - 0,48)	0,21 (0,15 - 0,28)
C	0,77 (0,60 - 0,88)	0,60 (0,45 - 0,83)
D	1,13 (1,00 - 1,28)	0,46 (0,40 - 0,53)

+)päiväannoksena

Taulukko 2

Ulserogeeninen vaikutus rottien mahaan, kun yhdisteitä annettiin päivittäin suun kautta 3 päivän ajan.

Yhdiste	ED ₅₀ mg/kg
A	2,31 (1,47 - 3,41)
B	0,36 (0,24 - 0,54)
C	0,95 (0,53 - 1,69)
D	1,32 (0,87 - 2,01)

Taulukko 3

Akuutti toksisuus hiirillä oraalisisessa antamistavassa

Yhdiste	LD ₅₀ mg/kg
A	470 (394 - 562)
B	488 (287 - 830)
C	466 (398 - 545)
D	500*

* tällä annoksella 14 päivän kuluessa 6 eläintä 10stä kuoli.

Taulukko 4

Terapeuttisen leveyden vertailu

Yhdiste	I ED ₅₀ ulkus mg/kg	II ED ₅₀ adjuvanssi- atr. prim. reaktio mg/kg	Terapeuttinen indeksi I / II
A	2,31	0,28	8,25
B	0,31	0,37	0,84
C	0,95	0,77	1,23
D	1,32	1,13	1,17

Taulukko 5

Terapeuttisen leveyden vertailu

Yhdiste	I LD ₅₀ mg/kg	II ED ₅₀ adjuvanssi- art. prim. reaktio mg/kg	Terapeuttinen indeksi I/II
A	470	0,28	1 679
B	488	0,37	1 319
C	466	0,77	605

Yhdisteistä A ja C tutkittiin lisäksi niiden tulehduskipujen vastainen teho:

Tulehduskipujen vastainen vaikutus tutkittiin Randall'in ja Selitto'n (Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957) koejärjestelyllä 100 - 130 g painavilla Chbb:Thom-koirasrotilla. Testattavat yhdisteet annettiin mahaputken kautta 90 minuuttia hiivaödeeman laukaisemisen jälkeen. Tästä 90 minuutin kuluttua määritettiin kipukynnykset testattavalla aineella käsitellyissä eläimissä ja vain metyyliisiluloosa-väliteaineella käsitellyissä kontrollieläimissä ja laskettiin lineaarisella rekressioanalyysillä Fieller'in luotettavuusrajoilla ED₅₀-arvo annoksena, joka nosti kipukynnystä 50 %.

Tässä tutkimuksessa saadut tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon 6.

Rotilla suoritetussa farmakologisessa tutkimuksessa on yhdisteelle A tunnusomaista yhdisteeseen C verrattuna suurempi tulehduskivun vastainen vaikutus.

Taulukko 6

Yhdiste	Randall-Selitto ED ₃₅ mg/kg
A	5,6
Vertailuaine C	9,2

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

26,9 g (0,1 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia ja 12,5 g (0,11 moolia) 2-amino-5-metyyli-tiatsolia kuumennettiin 24 tuntia refluksoiden typpikaasukäessä 4 litrassa ksyleeniä. Tällöin muodostunut metanoli poistettiin 4-Å-molekyyliksilulla, jota pidettiin Soxhlet-laitteessa. Kuuma reaktioliuos suodatettiin. Jäähdytettäessä ja yön yli seiso- tettaessa raakatuote (32,0 g, 91% teoreettisesta) kiteytyi suodok- sesta. Kiteyttämällä uudelleen etyleenikloridista saatiin 26,0 g (74 % teoreettisesta) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia; sp. 254°C (hajoa);

¹H-NMR (/D₆/-DMSO): δ = 8,2 - 7,8 (m, 4, 5-H - 8-H);
7,36 (d, 1, J = 0,75 Hz, 4'-H); 2,90 (s, 3, N-CH₃);
2,36 (d, 3, J = 0,75 Hz, 5'-CH₃) ja 2 vaihtuvaa protonia.

C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ (351,40)

Laskettu: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Saatu: 47,65 3,72 11,72 18,40

Esimerkki 2

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidin natriumsuola

Liuokseen, joka sisälsi 1,1 g (20 millimoolia) natriumetylaattia 200 ml:ssa etanolia, lisättiin 7,0 g (20 millimoolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia. Seos lämmitettiin ja syntynyt keltainen liuos suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Jäännökseen lisät- tiin asetonia ja eetteriä, seos erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin 7,25 g (97,5 % teoreettisesta) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-

metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi-natriumsuolaa; sp. 214°C (hajoaa).

Esimerkki 3

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidin N-metyyli-D-glukamiinisuo-

6,0 g (17,1 millimoolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidiä ja 3,33 g (17,1 millimoolia) N-metyyli-D-glukamiinia liuotettiin 1 litraan tislattua vettä. Liuos lämmitettiin 60°C:een ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjiössä 60 ml:ksi. Kiteytynyt 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi-N-metyyli-D-glukamiinisuo-erotettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä 80°C:ssa fosforipentoksidilla: 5,2 g (56 % teoreettisesta); sp. 110°C.

$C_{21}H_{30}N_4O_9S_2$ (546,63)

Laskettu: C 46,14 H 5,53 N 10,25 S 11,73

Saatu: 45,95 5,76 10,24 11,98

Esimerkki 4

4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylinappometyyliesteristä ja 2-amino-5-metyyli-tiatsolista. Raakatuote (65 % teoreettisesta) puhdistettiin pylväskromatograafisesti (Merck-Kieselgel 60, raesuuruus: 0,2 - 0,5 mm) käyttämällä eluointiaineena kloroformi/etanolia (97:3), jolloin saatiin 31 % saannolla teoreettisesta 4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidiä; sp. 233°C (najoaa) etyleenikloridista.

$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ (337,38)

Laskettu: C 46,29 H 3,29 N 12,45 S 19,01

Saatu: 46,20 3,34 12,52 19,12

Esimerkki 5

2-etyyli-4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti 82 % saannolla teoreettisesta 2-etyyli-4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidista ja 2-amino-5-metyyli-tiatsolista; sp. 247°C (najoaa) ksyleenistä.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Laskettu: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Saatu: 49,25 4,07 11,40 17,72

Esimerkki 6

N-(5-etyyli-2-tiatsolyyli)-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti 67 % saannolla teoreettisesta 4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidista ja 5-etyyli-2-amino-tiatsolista; sp. 260°C (najoaa) ksyleenistä.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Laskettu: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Saatu: 49,20 4,19 11,30 17,63

Esimerkki 7

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-n-propyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti 48 % saannolla teoreettisesta 4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidista ja 2-amino-5-n-propyyli-tiatsolista tolueenissa;

Sp. 210°C (najoaa) dioksaani/petrolieetteristä.

$C_{16}H_{17}N_3O_4S_2$ (379,46)
 Laskettu: C 50,64 H 4,52 N 11,07 S 16,90
 Saatu: 50,90 4,64 10,97 17,00

Esimerkki 8

2,6-dimetyyli-4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

4,0 g (14 millimoolia) 4-hydroksi-2,6-dimetyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia ja 2,0 g (17 millimoolia) 2-amino-5-metyyli-tiatsolia kuumennettiin 24 tuntia refluksoiden 200 ml:ssa vedetöntä ksyleeniä. Jäähdyttämisen jälkeen kiteet erotettiin suodattamalla. Kiteyttämällä uudelleen etyleenikloridista saatiin 3,6 g (70 % teoreettisesta) 2,6-dimetyyli-4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi;

Sp. 257°C (hajoaa);

1H -NMR ($CDCl_3$ + TFA): δ = 7,98 (lev. s, 1, 5-H), 7,92 (d, 1, J=4Hz, 8-H), 7,7 (lev. d, 1, J=4Hz, 7-H), 7,47 (d, 1, J=14Hz, 4'-H), 2,96 (s, 3, N-CH₃) ja 2,6 (lev. s, 6,6-CH₃ ja 5'-CH₃).

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,45)
 Laskettu: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55
 Saatu: 49,40 4,24 11,45 17,35

Jos ksyleenin asemesta liuottimena käytetään o-diklooribentseeniä, tetrahyronaftaliinia tai dietyleeniglykolidimetyylieetteriä, saadaan samaa yhdistettä vastaavasti 70, 60 ja 75 % saannoilla.

Lähtöyhdisteet valmistettiin seuraavalla tavalla: 45 g (0,23 moolia) 5-metyyli-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia lisättiin liuokseen, jossa oli 9,16 g (0,23 moolia) natriumhydroksidia 500 ml:ssa vettä, ja kuumennettiin kiehuvaan. Liuos-suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännökseen lisättiin useita kertoja tolueenia, joka kulloinkin tislattiin pois. Tämän jälkeen lisättiin 200 ml dimetyyli-sulfoksidia ja 34,72 g (0,32 moolia) kloorietikkahappometyyliesteriä. Reaktioseosta kuumennettiin 3 tuntia 120°C:ssa, jäähdytettiin ja sen jälkeen sekoitettiin liuokseen, joka sisälsi 42 g natriumasettaattia 300 ml:ssa vettä. Saostunut sakka erotettiin suodattamalla,

pestiin vedellä, käsiteltiin uudelleen 200 ml:lla vettä, kuivattiin imulla ja kuivattiin. Saatiin 48,8 g (79 % teoreettisesta) 5-metyyli-3-okso-bentsisotiatsol-2(3H)-etikahappometyyliesteri-1,1-dioksidia;
Sp. 115°C.

38 g (0,14 moolia) 5-metyyli-3-okso-bentsisotiatsol-2(3H)-etikahappometyyliesteri-1,1-dioksidia ja 23,9 g (0,44 moolia) natrimetylaattia sekoitettiin ja seokseen lisättiin voimakkaasti sekoittaen 250 ml vedetöntä tolueenia ja sen jälkeen 42 ml vedetöntä tert.butanolia. Tämän jälkeen keltaista reaktioseosta lämmitettiin 1 tunti 65°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen ja siihen lisättiin eetteriä. Vesifaasi uutettiin vielä kaksi kertaa eetterillä ja tämän jälkeen tehtiin varovasti happameksi väkevällä vesipitoisella suolahapolla. Uutettiin uudelleen eetterillä, minkä jälkeen eetterifaasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 27,6 g (73 % teoreettisesta) 4-hydroksi-6-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia;
Sp.: 169°C.

25 g (0,092 moolia) 4-hydroksi-6-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia ja 36,9 g (0,26 moolia) metyylijodidia suspendoitiin 185 ml:aan tetrahydrofuraania ja suspensioon lisättiin liuos, joka sisälsi 5,2 g (0,092 moolia) kaliumhydroksidia 100 ml:ssa vettä. 24 tunnin kuluttua lisättiin vielä 20 g metyylijodidia, sekoitettiin edelleen 24 tuntia ja 2,6-dimetyyli-4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidi erotettiin suodattamalla, pestiin ja kuivattiin: 9,9 g (38 % teoreettisesta);
Sp.: 186°C.

Esimerkki 9

2,7-dimetyyli-4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

2,83 g (0,01 moolia) 2,7-dimetyyli-4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia ja 1,25 g (0,011 moolia) 2-amino-5-metyyli-tiatasolia saatettiin reagoimaan keskenään esimer-

kin 8 mukaisesti ksyleenissä, jolloin saatiin 3,1 g (84 % teoreettisesta) 2,7-dimetyyli-4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi;
Sp.: 228°C (ksyleenistä).

Kun reaktio suoritetaan tolueenissa, samaa tuotetta syntyy 70 % saannolla.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,45)
Laskettu: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55
Saatu: 49,25 4,08 11,41 17,62

Lähtöyhdiste valmistettiin seuraavalla tavalla: 6-metyyli-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi saatettiin analogisesti 5-metyyli-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidin (kts. esimerkki 8) kanssa reagoimaan natriumhydroksidin ja kloorietikkahappometyyliesterin kanssa 6-metyyli-3-okso-bentsisotiatsol-2(3H)-etikkahappometyyli-esteri-1,1-dioksidiksi (sp.: 139°C metanolista). Suorittamalla tämän jälkeen toisiintumisreaktio natriummetylaatilla tolueeni/tert. butanolissa saatiin 4-hydroksi-7-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidi, joka saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 2,7-dimetyyli-4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidi (sp. 183°C).

Esimerkki 10

4-hydroksi-6-metoksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

5,2 g (0,017 moolia) 4-hydroksi-6-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidiä ja 2,2 g (0,019 moolia) 2-amino-5-metyyli-tiatsolia kuumennettiin 24 tuntia refluksoiden 200 ml:ssa ksyleeniä. Jäähdyttämisen jälkeen kiteet erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen tetrahydrofuranista: 5,8 g (89 % teoreettisesta) 4-hydroksi-6-metoksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi;
Sp.: 260°C;

¹H-NMR (CDCl₃+TFA): δ = 7,95 (d, 1, J=4Hz, 8-H), 7,62 (d, 1, J=1, 5Hz, 5-H), 7,45 (d, 1, J=1Hz, 4'-H), 7,35 (dd, 1, J=4Hz ja J'=1, 5Hz, 6-H), 4,00 (s, 3, OCH₃), 2,95 (s, 3, N-CH₃) ja 2,55 (d, 3, J=1Hz, 5'-CH₃).

C₁₅H₁₅N₃O₅S₂ (381,45)

Laskettu: C 47,23 H 3,96 N 11,02 S 16,81

Saatu: 47,50 4,10 10,87 16,58

Lähtöyhdiste valmistettiin seuraavalla tavalla: 5-metoksi-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidin saatettiin 5-metyyli-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidin (kts. esimerkki 8) kanssa analogisesti reagoimaan natriumhydroksidin ja kloorietikkahappometyyliesterin kanssa 5-metoksi-3-okso-bentsisotiatsol-2(3H)-etikkahappometyyliesteri-1,1-dioksidiksi. Suorittamalla tämän jälkeen toisiintumisreaktio natriummetylaatilla tolueeni/tert.butanolissa saatiin 4-hydroksi-6-metoksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyliesteri-1,1-dioksidi (sp.: 183°C; etyyliasetatti/sykloheksaanista) ja tämän jälkeen metyloimalla metyylijodidilla saatiin 4-hydroksi-6-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyliesteri-1,1-dioksidi.

Sp.: 164°C.

Esimerkki 11

6-kloori-4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

5,0 g (16,5 millimoolia) 6-kloori-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksylihappometyyliesteri-1,1-dioksidiä ja 2,1 g (18,5 millimoolia) 2-amino-5-metyyli-tiatsolia kuumennettiin 24 tuntia refluksoiden 300 ml:ssa vedetöntä ksyleeniä 4-Å-molekyyliseulalla varustetussa Soxhlet-laitteessa. Jäähdyttämisen jälkeen kiteytynyt raakatuote erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen dioksaanista: 4,9 g (77% teoreettisesta) 6-kloori-4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi;

Sp.: 285°C (hajoaa);

¹H-NMR(/D₆/-DMSO): δ = 8,05 ja 7,9 (m, 3, 5-H, 7-H ja 8-H); 7,36 (d, 1, J=14Hz, 4'-H); 2,95 (s, 3, N-CH₃); 2,35 (d, 3, J=1Hz, 5'-CH₃) ja 2 siirtyvää protonia.

C₁₄H₁₂N₃O₄S₂ (385,86)

Laskettu: C 43,58 H 3,13 Cl 9,19 N 10,89 S 16,62

Saatu: 43,42 3,21 9,28 10,68 16,60

Lähtöyhdisteen valmistus tapahtui seuraavalla tavalla:

43,6 g (0,18 moolia) 5-kloori-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidinatriumsuolaa (valmisettu 5-kloori-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidista ja natriumhydroksidista) ja 35 ml (0,21 moolia) kloorietikkahappometyyliesteriä lämmitettiin 3 tuntia 120°C:ssa 100 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseoksesta poistettiin 80 ml dimetyylisulfoksidia tislaamalla tyhjiössä. Jäännös sekoitettiin 700 ml:aan vettä, joka sisälsi 100 g natriumasettaattia. Saostunut 5 -kloori-3-okso-bentsisotiatsol-2(3H)-etikkahappometyyliesteri-1,1-dioksidi erotettiin suodattamalla, pestiin ja kuivattiin (31,1 g eli 60 % teoreettisesta; sp. 118°C).

24,5 g (84,5 millimoolia) tätä yhdistettä ja 13,5 g (253 millimoolia) natriummetylaattia 190 ml:ssa vedetöntä tolueenia (johon oli lisätty 17 ml kuivaa tert.butanolia) lämmitettiin 45 minuuttia 80°C:ssa. Jäähdytetty reaktioseos sekoitettiin jääveteen ja uutettiin eetterillä. Vesifaasi tehtiin happameksi suolahapolla. Valkoinen sakka erotettiin suodattamalla, pestiin kolme kertaa vedellä ja kuivattiin: 14,6 g (60 % teoreettisesta) 6-kloori-4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia; Sp.: 221°C (najoaa).

14,5 g (50 millimoolia) 6-kloori-4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia ja 21,3 g (150 millimoolia) metyylijodidia ja 50 ml 1N natriumhydroksidia saatettiin reagoimaan keskenään 165 ml:ssa metanolia, jolloin saatiin 12,35 g (81 % teoreettisesta) 6-kloori-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia; Sp. 201°C.

Esimerkki 127-fluori-4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

0,29 g (1 millimoolia) 7-fluori-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia ja 0,125 g (1,1 millimoolia) 2-amino-5-metyyli-tiatsolia kuumennettiin 24 tuntia refluksoiden 50 ml:ssa ksyleeniä. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjiössä ja jäännös kiteytettiin uudelleen ksyleeni/sykloheksaanista: 0,21 g (57 % teoreettisesta) 7-fluori-4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi;

Sp.: 233°C.

Kun liuottimena käytettiin bentseeniä, saatiin 30-tuntisen kuumentamisen jälkeen sama saanto.

$C_{14}H_{12}FN_3O_4S_2$ (369,40)

Laskettu: C 45,52 H 3,27 N 11,38 S 17,36

Saatu: 45,40 3,18 11,42 17,18

Lähtöyhdiste valmistettiin seuraavalla tavalla: 6-fluori-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi saatettiin 5-kloori-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidin (kts. esimerkki 11) kanssa analogisesti reagoimaan natriumhydroksidin ja kloorietikkahappometyyliesterin kanssa 6-fluori-3-okso-bentsisotiatsol-2(3H)-etikkahappometyyliesteri-1,1-dioksidiksi (Sp.: 86°C; isopropanoli/petrolieetteristä). Tämän jälkeen suoritettiin toisiintumisreaktio natriummetylaatilla, jolloin saatiin 7-fluori-4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia (sp.: 206°C), joka saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa 7-fluori-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyliesteri-1,1-dioksidiksi (sp.: 191°C etyleenikloridista).

Esimerkki 134-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti 4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappoetyyliesteri-1,1-dioksidista ja 2-amino-5-metyyli-tiatsolista, mutta käyttämällä liuottimena o-diklooribentseeniä. Tuotetta saatiin 76 % teoreettisesta, sp. 254°C (hajoaa) etyleenikloridista.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Laskettu: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Saatu: 47,91 3,78 11,80 18,42

Esimerkki 144-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

1,23 g (4,5 millimoolia) 4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappokloridi-1,1-dioksidia liuotettiin 10 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuokseen lisättiin annoksittain 1,0 g (9 millimoolia) 2-amino-5-metyylitiatsolia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia ja sen jälkeen siihen lisättiin 40 ml vettä. Sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia ja tämän jälkeen sakka erotettiin suocattamalla, pestiin ja kuivattiin. Kiteyttämällä uudelleen etyleenikloridista saatiin 0,4 g (25 % teoreettisesta) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia;
Sp.: 254°C (hajoaa).

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Laskettu: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Saatu: 47,75 3,88 11,69 17,98

Esimerkki 15

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

1,0 g (3 millimoolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-fenyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia ja 1,15 g (10 millimoolia) 2-amino-5-metyyli-tiatsolia ja 0,1 g p-tolueenisulfonihappoa kuumentettiin 72 tuntia refluksoiden 250 ml:ssa ksyleeniä. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos pestiin 2N suolahapolla ja sen jälkeen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti (Merck-Kieselgel 60; raesuuruus: 0,2 - 0,5 mm; eluointiaine: kloroformi/etanol, 95:5), jolloin saatiin 0,25 g (24 % teoreettisesta) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia;
Sp.: 254°C (hajoaa) etyleenikloridista.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)
Laskettu: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21
Saatu: 47,70 3,78 11,86 18,01

Esimerkki 16

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Valmistettiin esimerkin 15 mukaisesti 48 % saannolla teoreettisesta 4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidista, 2-amino-5-metyyli-tiatsolistä ja p-tolueenisulfonihaposta;
Sp.: 254°C (etyleenikloridista)

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)
Laskettu: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21
Saatu: 47,80 3,79 12,00 18,05

Esimerkki 17

2-etyyli-4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H)-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Liuokseen, joka sisälsi 0,7 g (2 millimoolia) 4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia 30 ml:ssa metanolia ja 2,0 ml 1N natriumhydroksidia, lisättiin 0,94 g (6 millimoolia) etyylijodidia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia, minkä jälkeen se neutraloitiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti (Merck-Kieselgel 60, raesuuruus 0,2 - 0,5 mm; eluointiaine: kloroformi/etanolli 95:5), jolloin ksyleenistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen saatiin 0,35 mg (48 % teoreettisesta) 2-etyyli-4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia;
Sp.: 247°C (hajoaa) ksyleenistä.

Yhtä hyvät saannot saatiin korvaamalla natriumhydroksidi kaliumhydroksidilla, natriummetylaatilla ja kalium-tert.butylaatilla.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,43)

Laskettu: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Saatu: 49,20 4,24 11,60 17,42

Esimerkki 18

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

Valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti 40 % saannolla teoreettisesta 4-hydroksi-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidista ja metyylijodidista; kun liuottimena käytettiin etanolia, saanto oli 30 %.

Sp.: 254°C (hajoaa) etyleenikloridista.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Laskettu: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Saatu: 48,00 3,69 12,02 18,01

Saman tuotteen metanoliliuos saatiin, kun käytettiin metyylibromidia ja kuumennettiin 6 tuntia refluksointilämpötilassa. Reaktio suoritettiin myös n-propanolissa, dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa ja heksametyylifosforihappotriamidissa lämpötiloissa 40 - 60°C,

jolloin saannot olivat 20 % (teoreettisesta).

Esimerkki 19

4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidi

0,2 g (0,55 millimoolia) 4-metoksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidiin lisättiin 1 ml jäätikkää ja 0,5 ml 48-prosenttista bromivetyhappoa. 24 tunnin kuluttua reaktioseosta lämmitettiin 2 tuntia vesihauteella ja sen jälkeen haihduutettiin seos tyhjiössä kuiviin. Jäännös otettiin metyleenikloridiin ja pestiin vedellä. Kuivaamalla ja haihduuttamalla orgaaninen faasi saatiin 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidiä: 0,1 g (52 % teoreettisesta);

Sp.: 254°C (hajoaa; etyleenikloridista).

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Laskettu: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Saatu: 47,82 3,67 11,80 18,01

Lähtöyhdiste valmistettiin seuraavalla tavalla: 26,9 g (0,1 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidiä, 85,1 g (0,616 moolia) kaliumkarbonaattia ja 71 g (0,5 moolia) metyylijodidia kuumennettiin 16 tuntia refluksoiden 1000 ml:ssa asetonia. 4 tunnin välein lisättiin kulloinkin 14 g (0,1 moolia) metyylijodidia kiehuvaan reaktioseokseen. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Syntynyt sakka erotettiin suodattamalla ja pestiin asetonilla. Suodos haihduutettiin tyhjiössä, jolloin hiilitetrakloridista uudelleenkiteyttämisen jälkeen saatiin 23,5 g (83 % teoreettisesta) 4-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidiä;

Sp.: 78°C.

7,8 g (28 millimoolia) 4-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappometyyli-esteri-1,1-dioksidiä liuotettiin 75 ml:aan etanolia ja liuokseen lisättiin 42 ml 1N kaliumhydroksidiä. Reaktioseosta kuumennettiin 6 tuntia refluksoiden, sekoitettiin yön yli

huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös otettiin veteen ja uutettiin eetterillä. Vesifaasi tehtiin happameksi samalla jäädyttäen ja syntynyt sakka erotettiin suodattamalla ja pestiin vedellä: 6,3 g (84 % teoreettisesta) 4-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappo-1,1-dioksidia;
Sp.: 220°C.

6,2 g (23 millimoolia) 4-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappo-1,1-dioksidia suspendoitiin 60 ml:aan bentseeniä ja suspensioon lisättiin 8,2 ml (0,11 millimoolia) tionyylikloridia ja 0,5 ml vedetöntä dimetyyliformamidia. Reaktioseosta kuumennettiin 6 tuntia refluksoiden, sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös otettiin pieneen määrään tolueenia ja haihdutettiin uudelleen, jolloin saatiin 6,9 g (100 % teoreettisesta) 4-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappokloridi-1,1-dioksidia;
Sp.: 117°C.

Liuokseen, joka sisälsi 1,8 g (16 millimoolia) 2-amino-5-metyyli-tiatsolia ja 1,6 g (16 millimoolia) trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa bentseeniä, tiputettiin 1,5 tunnin sisällä ja 20 - 30°C lämpötilassa liuos, joka sisälsi 4,7 g (16 millimoolia) 4-metoksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksyylihappokloridi-1,1-dioksidia 150 ml:ssa kuivaa bentseeniä. Tämän jälkeen sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja 1 tunti refluksoiden. Reaktioseos suodatettiin kuumana ja suodokseen lisättiin petrolieetteriä. Jäähdytettäessä kiteytyi 3,1 g 2,5-dimetyyli-5H,6H-tiatsolo/2', 3'-2,3-pyrimido/4,5-c/-1,2-bentsotiatsin-5-oni-7,7-dioksidia (Sp.: 305°C, hajoaa; etyyliasetaatista).

Emäliuoksesta saatiin kuiviinhaihduttamisen ja etyyliasetaatista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 1,8 g (31 % teoreettisesta) 4-metoksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksidia;
Sp.: 201°C.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,44)

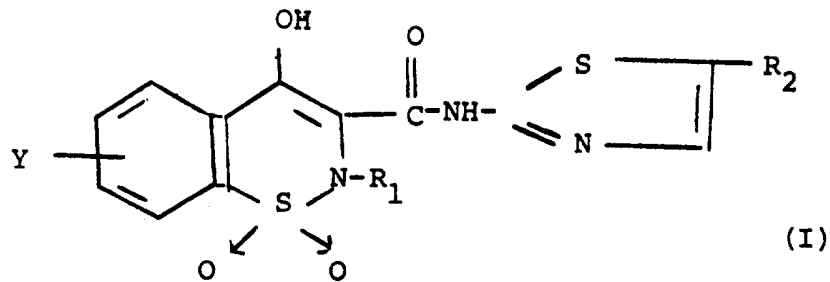
Laskettu: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Saatu: 49,45 4,07 11,43 17,70

Farmaseuttista käyttöä varten voidaan uudet yleiskaavan I mukaiset yhdisteet työstää tavanomaisiksi farmaseuttisiksi valmistemuodoiksi. Aikuisilla yksittäisannos on 2 - 100 mg, parhaiten 5 - 25 mg, ja päiväannos 5 - 200 mg, parhaiten 10 - 50 mg.

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa tulehduksen vastaisia, reuman hoitoon sopivia ja antitromboottisia 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksideja, joilla on yleiskaava I



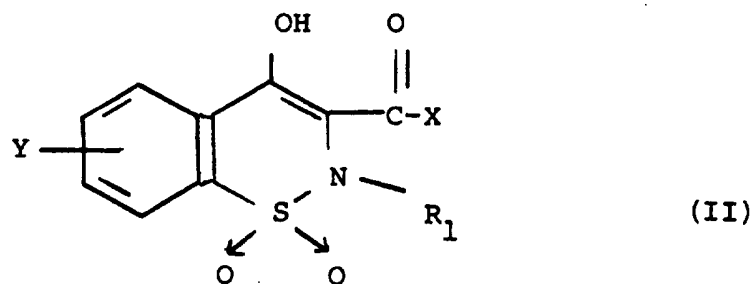
jossa

R_1 on vetyatomi, metyyli- tai etyyli-ryhmä,

R_2 on metyyli-, etyyli- tai n-propyyli-ryhmä ja

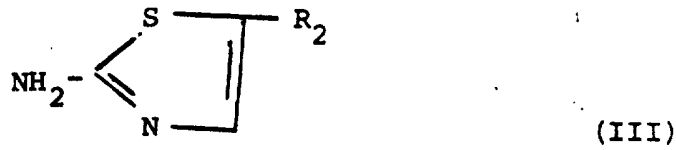
Y on vetyatomi, metyyli- tai metoksi-ryhmä tai fluori- tai kloori-atomi, ja niiden suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa, t u n n e t t u siitä, että

a) yleiskaavan (II) mukainen 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-1,1-dioksidi-3-karboksyylisäilyhappojohdos



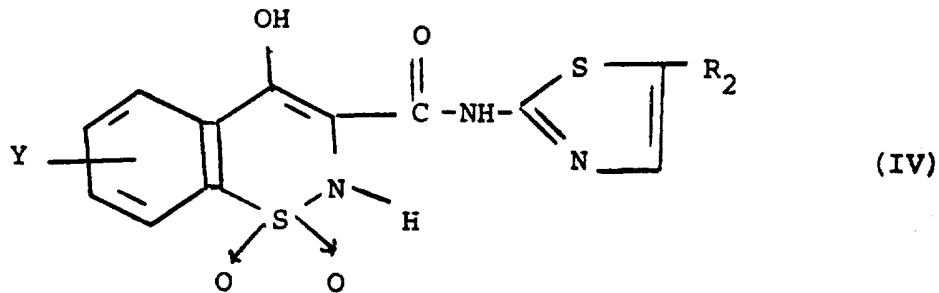
jossa X on nukleofiilisesti vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten 1-8-hiiliatominen alkoksiryhmä, fenyylialkoksiryhmä, jossa on yhteensä 7 - 10 hiiliatomia, fenyylioksi-ryhmä, halogeeniatomi, vapaa amino-ryhmä, 1-8-hiiliatominen alkyyliaminoryhmä, 3-10-hiiliatominen sykloalkyyliaminoryhmä, fenyylialkyyliaminoryhmä, jossa on yhteensä 7 - 10 hiiliatomia, tai anilinoryhmä, ja

R_1 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen aromaattisen amiinin kanssa

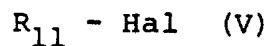


jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, inertissä orgaanisessa liuottimessa tai yleiskaavan (III) mukaisen amiinin ylimäärässä lämpötiloissa välillä 20 ja 200°C, tai

b) sellaisten yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on metyyli- tai etyyli-ryhmä, ja R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, yleiskaavan (IV) mukainen 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsin-3-karboksamidi-1,1-dioksiidi



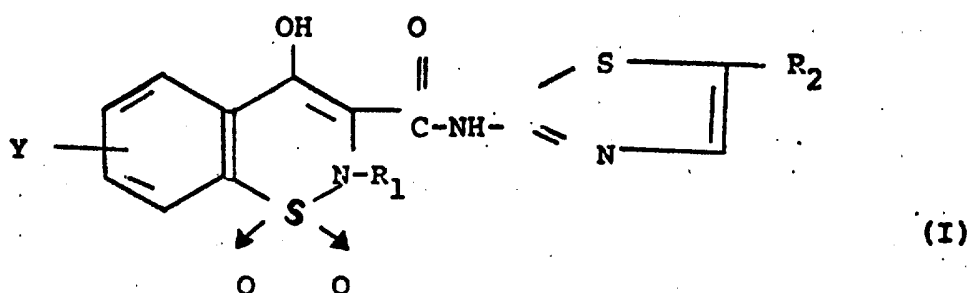
jossa R_2 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään yleiskaavan (V) mukaisella alkyylihalogenidilla



jossa Hal on halogeeniatomi ja R_{11} metyyli- tai etyyli-ryhmä, emäksen läsnäollessa lämpötiloissa välillä 0 ja 80°C, ja mahdollisesti ennen näiden menetelmien suorittamista suojataan suojaryhmällä 4-hydroksiryhmä yleiskaavan (II) ja (IV) mukaisissa yhdisteissä, jolloin reaktion suorittamisen jälkeen nämä suojaryhmät jälleen lohkaistaan pois, ja haluttaessa edellä olevalla menetelmällä saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan tämän jälkeen suolakseen epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen avulla.

Patentkrav

Förfarande för framställning av antiinflammatoriska, för reumavård-lämpliga och antitrombotiska 4-hydroxi-2H-1,2-benzodiazin-3-karboxamid-1,1-dioxider enligt den allmänna formeln (I)



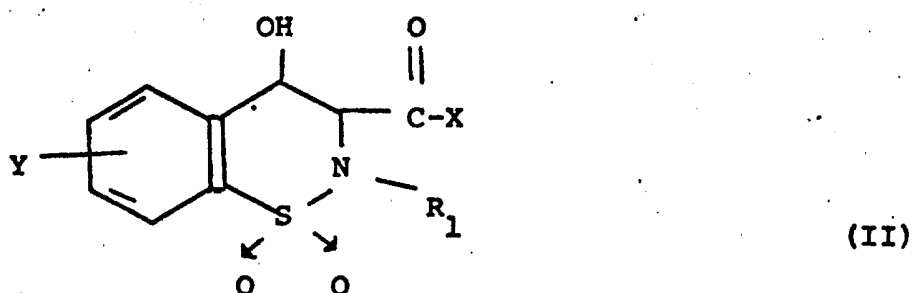
där

R_1 avser väteatomen, metyl- eller etylgruppen,

R_2 avser metyl-, etyl eller n-propylgruppen, och

Y avser väteatomen, metyl- eller metoxigruppen eller fluor- eller kloratomen, och deras salter med oorganiska eller organiska baser, k ä n n e c k n a t d ä r a v, a t t

a) 4-hydroxi-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid-3-karboxylsyra-derivaten enligt den allmänna formeln (II)



där X avser en nucleofiliskt växelbar grupp som en alkoxigrupp med 1-8 kolatomer, fenylalkoxigruppen, uppvisande tillsammans 7-10 kolatomer, fenylloxigruppen, halogenatomen, en frät aminogrupp, alkylaminogruppen med 1-8 kolatomer, cykloalkylaminogruppen med 3-10 kolatomer, fenylalkylaminogruppen, uppvisande tillsammans 7-10 kolatomer, eller anilinogruppen, och

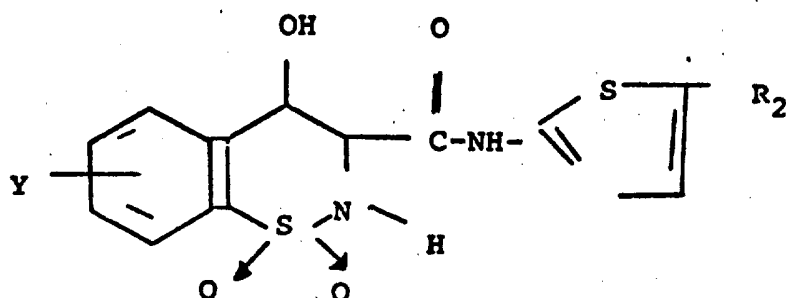
R_1 och Y avser detsamma som förut, bringas att reagera med aromatisk amin enligt den allmänna formeln (III)



(III)

där R₂ avser detsamma som förut, i inert organisk lösare eller i överskottet av aminen enligt den allmänna formeln (III) vid temperaturer mellan 20 - 200°C, eller

b) för framställning av sådana föreningar enligt den allmänna formeln, där R₁ avser metyl- eller etylgruppen, och R₂ avser detsamma som förut, 4-hydroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid enligt den allmänna formeln (IV)



(IV)

där R₂ och Y avser detsamma som förut, behandlas medelst alkylhalogeniden enligt den allmänna formeln



där Hal avser halogenatomen och R₁₁ avser metyl- eller etylgruppen, under närvaro av basen vid temperaturer mellan 0 - 80°C, och möjligt före dessa förfaranden skydds medelsten skyddgrupp 4-hydroxigruppen i föreningarna enligt de allmänna formlerna (II) och (IV), varvid efter reaktionen dessa skyddgrupperna åter avlossnas, och vid behov den medelst föregående förfarande erhållna föreningen enligt den allmänna formeln (I) härefter transformeras till sitt salt medelst en oorganisk eller organisk bas.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 943 265 (C 07 d 93/02).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 925 371 (C 07 D 279/02).