



C (46) Patentti myönnetty  
Patent mottotag 10 07 1988  
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 417/12 // (C 07D 417/12, 213:75, 279:02)  
(C 07D 417/12, 261:14, 279:02), (C 07D 417/12, 277:46, 279:02)

SUOMI-FINLAND  
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 862252  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 28.05.86  
(24) Alkupaivä - Löpdag 28.05.86  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 30.11.86  
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.03.92  
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet  
29.05.85 US 738805 P

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., Delaware, US; 235 East 42nd Street, New York, N.Y., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Lombardino, Joseph George, 13 Laurel Hill Drive, Niantic, Conn., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

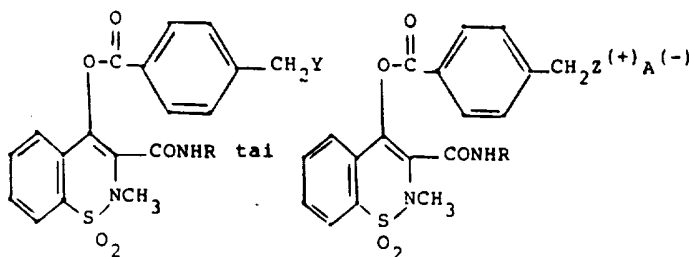
**Menetelmä nivel tulehdusta estävien bentsotiatsiinijohdannaisien valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av antiarthrifica benzotiazinderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 862335 (C 07D 417/12), US A 4309427 (C 07D 279/02)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

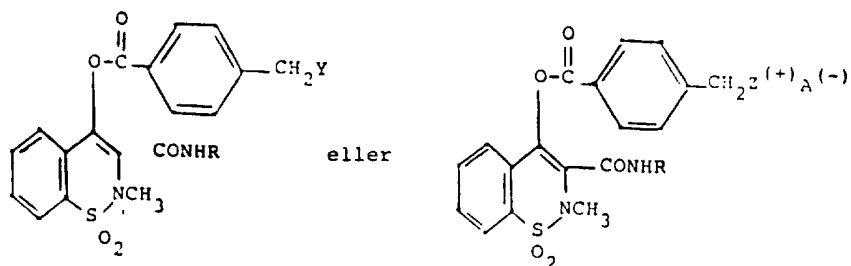
Keksintö koskee 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridinyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksimidi-1,1-dioksidin ja useiden muiden lähikuisten tunnettujen oksikaamien tiettyjä uusia p-aminometyylibentsoyyli-johdannaisia ja niiden valmistusta. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia terapiassa tunnettujen tulehdusta estävien ja analgeettisten oksikaamien esilääkemuotoinan. Uusilla yhdisteillä on kaava



jolloin R on mahdollisesti substituoitu 2-pyridyyli, 5-metyyli-3-isoksatsolyyli tai 2-tiatsolyyli; Y on N,N-disubstituoitu amino, piperidino, mahdollisesti substituoitu piperidino, homopiperidino, 1-atsasyklo-oktyyli, N-metyylipiperatsino, morfolino tai tiomorfolino, Z on mahdollisesti substituoitu pyridinium ja A on farmaseuttisesti hyväksyttävä anioni.

86065

Uppfinningen avser nya p-aminometylbensoylderivat av 4-hydroxi-2-metyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-bensotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid och flera andra närbesläktade, kända oxikamer samt framställningen av desamma. Dessa speciella föreningar är användbara inom terapin dom förläkemedelsformer av de kända anti-inflammatoriska och analgetiska oxikamerna. De nya föreningarna har formeln:



vari R är eventuellt substituerad 2-pyridyl, 5-metyl-3-isoxazolyl eller 2-tiazolyl; Y är N,N-disubstituerad amino, pyrrolidino, eventuellt substituerad piperidino, homopiperidino, 1-azacyklo-oktyl, N-metylpiperazino, morfolino eller tiomorfolino, Z är eventuellt substituerat pyridinium och A är en farmaceutiskt godtagbar anjon.

Menetelmä niveltulehdusta estävien bentsotiatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

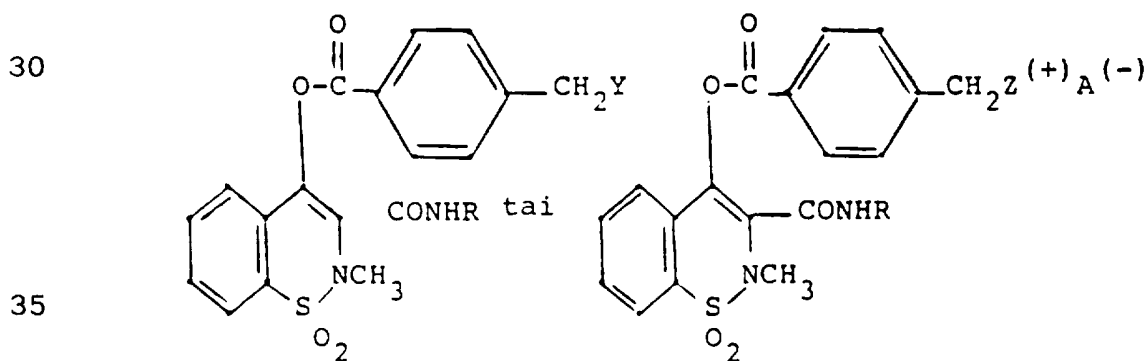
5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten bentsotiatsiinidioksidijohdannaisten valmistamiseksi. Erikoisesti se koskee menetelmää 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin ja muiden lähisukuisten oksikaamien tiettyjen uusien p-aminometyyllibentsoyyljohdannaisten valmistamiseksi. Nämä johdannaiset ovat erityisen arvokkaita esilääkkeinä niiden erinomaisten kemoterapeuttisten ominaisuuksien ansiosta.

15 Aikaisemmin on tehty erilaisia yrityksiä uusien ja parempien tulehdusta estävien aineiden saamiseksi. Suurimaksi osaksi nämä ponnistukset ovat käsittäneet erilaisten steroidiyhdisteiden, kuten kortikosteroidien tai luonteeltaan happamien ei-steroidiyhdisteiden, kuten fenyylibutatsonin, indometasiinin ja vastaavien yhdisteiden mm. uuden, piroksikaamina tunnetun aineen synteesejä ja kokeilua. Viimeksi mainittu aine kuuluu tulehdusta estäviin/analgeettisiin N-heteroaryyli-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidiin (jotka tunnetaan oksikaameina), jotka on kuvattu US-patentissa nro 3 591 584, ja on spesifisesti 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi. Muita tämäntyyppisiä aineita on kuvattu US-patenteissa nro:t 3 787 324, 3 822 258, 4 180 662 ja 4 376 768. US-patentissa nro 4 434 164 on erikoisesti kuvattu 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin etyleenidiamiini-, monoetanoliamiini- ja dietanoliamiinisuolat, jotka ovat erikoisen arvokkaita farmaseuttisissa annostusmuodoissa terapeuttisina, ei-steroideina kivuliaiden tulehdustilojen, kuten nivelreuman, aiheuttamien tilojen hoitamiseksi, koska ne ovat kaikki kiteisiä, ei-hygroskooppisia ja nopeasti liukenevia aineita, jotka liukenevat hyvin veteen. US-patentissa 4 309 427 on kuvattu 4-hydroksi-2-metyyli-N-

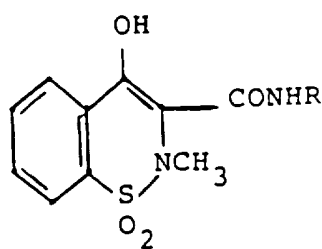
(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin ja 4-hydroksidi-2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin tiettyjä uusia asyylijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia terapeuttisina, ei-steroideina erilaisten tulehdustilojen, mm. ihotulehdusten, lievittämiseksi erikoisesti silloin, kun käytetään paikallista annostelua. Kuitenkin jatkettaessa vielä parempien tulehdusta estävien/analgeettisten aineiden etsimistä esiintyy tarvetta löytää niveltulehdusta estäviä aineita, jotka voidaan annostella suun kautta ja jotka vielä samalla liukenevat laimeaan happoon, ovat pysyviä hapossa ja ovat terapeuttisesti hyvin tehokkaita annettaessa yksittäisenä päiväannoksena.

Nyt on todettu, että 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin ja useiden muiden lähisukuisten tunnettujen oksikaamien tietyt uudet p-aminometyyllibentsoylijohdannaiset ovat terapeuttisesti käyttökelpoisia tunnettujen tulehdusta estävien ja analgeettisten oksikaamien esilääkemuotoina. Siten keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet ovat käyttökelpoisia terapeuttisina ei-steroideina kivuliaiden tulehdustilojen, kuten esimerkiksi nivelreuman, aiheuttamien tilojen lievittämiseksi.

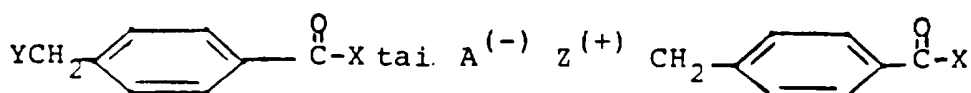
Esillä oleva keksintö koskee menetelmää 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin p-aminometyyllibentsoylijohdannaisen valmistamiseksi, joilla on kaava



joissa kaavoissa R on 2-pyridyyli, 6-metyyli-2-pyridyyli, 6-fluori-2-pyridyyli, 6-kloori-2-pyridyyli, 5-metyyli-3-isoksatsolyyli tai 2-tiatsolyyli; Y on N,N-dialkyyliamino, jossa on enintään kolme hiiliatomia kummassakin alkyyliosassa, N-metyyli-N-bentsyyliamino, N-etyyli-N-bentsyyliamino, N-metyyli-N-(β-fenyyl dietyyli)amino, N-etyyli-N-(β-fenyyl dietyyli)amino, N-metyyli-N-sykloalkyyliamino tai N-etyyli-N-sykloalkyyliamino, jolloin sykloalkyyliosassa on enintään kuusi hiiliatomia, N-metyyli-N-fenyliamino, N-etyyli-N-fenyliamino, N-metyyli-N-(p-kloorifenyli)amino, N-etyyli-N-(p-kloorifenyli)amino, N-metyyli-N-(N',N'-dimetyylikarbamoyylimetyyli)amino, N-metyyli-N-(N',N'-dietyylikarbamoyylimetyyli)amino, pyrrolidino, piperidino, 2-metyylipiperidino, 2-etyylipiperidino, homopiperidino, 1-atsasyklo-oktyyli, N-metyylipiperatsino, morfolino tai tiomorfolino; Z on pyridinium, 2-metyylipyridinium, 3-metyylipyridinium, 4-metyylipyridinium, 2,6-dimetyylipyridinium, 2,4,6-trimetyylipyridinium, 3-etyylipyridinium, 4-etyylipyridinium, 3-etyyli-4-metyylipyridinium, 4-etyyli-2-metyylipyridinium tai 5-etyyli-2-metyylipyridinium; ja A on farmakologisesti hyväksyttävä anioni, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, jolloin menetelmälle on tunnusomaista, että oksikaamiyhdiste, jolla on kaava



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan asyylihalogenidiyhdisteen, jolla on kaava



joissa kaavoissa Y, Z ja A merkitsevät samaa kuin edellä ja X on joko kloori tai bromi, tai sen hydrokloridihappo-additiosuolan kanssa.

5 Kaikki keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet ovat  
 10 terapeuttisesti käyttökelpoisia, kuten edellä on esitetty, niiden tunnettujen tulehdusta estävien ja analgeettisten oksikaamien esilääkemuotoina, joista ne on johdettu. Tässä yhteydessä käytetty termi "esilääke" tarkoittaa yhdistettä, jotka ovat lääkkeen esiasteita, jotka annostelun ja  
 15 adsorption jälkeen vapauttavat lääkkeen in vivo jonkin aineenvaihduntareitin tai prosessin, kuten hydrolyysin, välityksellä. Siten nämä uudet yhdisteet ovat erikoisen arvokkaita terapeuttisina ei-steroidiyhdisteinä hoidettaessa kivuliaita tulehdustiloja, erikoisesti nivelreuman aiheuttamia tiloja, ja ne soveltuvat erityisesti käytettäväksi erilaisissa farmaseuttisissa annostelumuo-  
 20 doissa, mm. suun kautta, paikallisesti tai parenteraalisesti annettavissa annostelumuo- doissa. Lisäksi keksinnön mukaisesti saadut esilääkkeet ovat poikkeuksellisia siinä suhteessa, että ne liukenevat helposti laimeaan happoon (ja siten helposti liukenevat mahanesteeseen), ovat pysyviä hapossa ja ovat erittäin tehokkaita tulehdusta estävinä/analgeettisina aineina eläimillä annettuna yksittäisenä päiväänok-  
 25 sena. Siten edellä esitettyjen yhdisteiden edullinen annostelumuoto on suun kautta anto, vaikka parenteraalisia koostumuksia voidaan helposti valmistaa näistä liukoisista yhdisteistä.

Tässä suhteessa erikoisen mielenkiintoisia ovat  
 30 tyyppilliset ja edulliset keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet 2-metyyli-4-[4-(morfolinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi, 2-metyyli-4-[4-(piperidinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi, 2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-4-[4-(piperidinometyyli)bentsoyylioksi]-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi, 2-metyyli-4-[4-(4-

metyyli-piperatsinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi ja 2-metyyli-4-[4-(pyridiniummetyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidikloridi ja niiden hydrokloridihappoadditiosuolat. Nämä erityiset yhdisteet ovat erittäin tehokkaita hoidettaessa monia kivuliaita tulehdustiloja suun kautta tai parenteraalisesti annettuna.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään vähintään ekvivalenttista moolimäärää asyylihalogenidiyhdistettä. Menetelmä toteutetaan normaalisti reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa oleellisesti vedetömissä olosuhteissa tarkoituksenmukaisen emäksen ainakin ekvivalentin määrän läsnä ollessa. Yleensä reaktio suoritetaan noin 0 - 50 °C:n lämpötilassa noin puolesta tunnista 125 tuntiin, vaikkakin tavallisesti on sopivinta suorittaa reaktio suunnilleen huoneen lämpötilassa sen jälkeen, kun reaktiokomponentit on yhdistetty alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi 0 - 10 °C:ssa. Vaikka mitä tahansa inerttiä orgaanista liuotinta voidaan käyttää, on yleensä sopivinta käyttää sellaisia liuottimia kuin aromaattisia hiilivetyjä, halogenoituja alempia hiilivetyjä, alempia alkyyliketoneja, alempien alkaanihiilivetykarboksyylihappojen alempia alkyyliestereitä, alempia dialkyylieettereitä, dioksaania ja tetrahydrofuraania. Edullisia aromaattisia hiilivetyjä ovat bentseeni, tolueni ja ksyleeni; edullisia halogenoituja alempia hiilivetyjä ovat metyleenikloridi, kloroformi, etyleenidikloridi ja s-tetrakloorietaani; edullisia alempia alkyyliketoneja ovat asetoni, metyylietyyliketoni ja metyyli-isobutyryliketoni; edullisia alempia alkyyliestereitä ovat metyyliasetatti, etyyliasetatti, isopropyliasetatti, metyylipropionaatti ja etyylipropionaatti; edullisia alempia dialkyylieettereitä ovat dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri ja di-n-butyylieetteri. Tarkoituksenmukaisia emäksiä käytettäväksi tässä menetelmässä ovat alkalimetalli- ja maa-alka-

limetallioksidit, -bikarbonaatit ja -karbonaatit, kuten magnesiumoksidit, natriumbikarbonaatti, natriumkarbonaatti ja magnesiumkarbonaatti, samoin kuin tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini, N,N-dimetyylianiiliini ja pyridiini. On huomattava, että käytettävää emästä täytyy olla läsnä riittävä määrä neutraloimaan reaktiossa muodostunut vetyhalogenidi. Trietyyliamiini on edullisin, koska se voidaan helposti poistaa reaktioseoksesta liukenemattomana kiinteänä vetyhalogenidisakkana.

Reaktiota seurataan sopivasti ohutkerroskromatografialla, jonka avulla määritetään riittävät reaktioajat täydellisen reaktion aikaansaamiseksi ja samalla välteetään tarpeettomat kuumennuskustannukset ja ylimääräinen reaktioaika, mikä voi lisätä sivutuotteiden määrää ja pienentää saantoa.

Uusien 4-asyylioksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksimidi-1,1-dioksidijohdannaisien valmistamiseksi tarvittavat lähtöaineet ovat kaikki tunnettuja yhdisteitä. Esimerkiksi yhdisteet 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,1-bentsotiatsiini-3-karboksimidi-1,1-dioksidi (piroksikaami), 4-hydroksi-2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksimidi-1,1-dioksidi ja 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-tiatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksimidi-1,1-dioksidi on kuvattu täydellisesti US-patentissa nro 3 591 584 (J.G. Lombardino) sekä julkaisussa Lombardino, J. G. et al, Journal of Medicinal Chemistry 16 (1973) 493, mukaan luettuna niiden synteetit helposti saatavista orgaanisista aineista. Muut keksinnön mukaisessa menetelmässä lähtöaineina tarvittavat lähisukuiset oksikaamit ovat helposti saatavissa tällä alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä (katso esimerkiksi tässä selitysosassa edellä mainittuja, muihin oksikaameihin liittyviä patenttijulkaisuja).

Toisaalta esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä asyloimisaineina käytettävät asyylihalogenidih-



disteet ovat itse uusia yhdisteitä, jotka valmistetaan käsittelemällä vastaavaa 4-aminometyyli-bentsoehappoa tai sen vetyhalogenidihappoadditiosuolaa tarkoituksenmukaisella halogenoimisaineella, kuten tionyylikloridilla tai -bromidilla tai oksalylikloridilla, orgaanisten synteesi-  
5 en vakiomenetelmien mukaisesti, kuten jäljempänä selityksen esimerkkiosassa kuvataan yksityiskohtaisesti (katso valmistukset N - Y). 4-aminometyyli-bentsoehappoyhdisteet ovat suurimmaksi osaksi myös uusia yhdisteitä, jotka saa-  
10 daan saattamalla tunnettu  $\alpha$ -kloori-p-toluyyli-happo reagoimaan vastaavan orgaanisen amiinin kanssa orgaanisten vakiomenetelmien mukaisesti, kuten jäljempänä selityksen esimerkkiosan alussa yksityiskohtaisesti kuvataan (katso valmistukset A - M).

15           Keksinnön mukaisesti saadut oksikaamiesilääkkeet soveltuvat kaikki helposti terapeuttiseen käyttöön nivel-  
tulehduksen vastaisina aineina. Esimerkiksi 2-metyyli-4-  
[4-(piperidinometyyli)bentsoylylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-  
1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidilla, joka  
20 on keksinnön mukaisesti saatava tyypillinen ja edullinen aine, on tulehdusta estävä vaikutus standardissa karrageeniinillä aiheutetussa rotan käpälän turvotuskokeessa [kuvattu julkaisussa Winter C. A. et al., Proc. Exp. Biol. Med. 111 (1962) 544], jolloin sen todettiin aikaansaavan  
25 47-%isen eston turpoamisessa suun kautta annettuna annospitoisuutena 32 mg/kg. Kuvatuilla p-aminometyyli-bentsoylijohdannaisilla on muitakin etuja. Esimerkiksi 2-metyyli-4-[4-(piperidinometyyli)bentsoylylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidilla on  
30 biohyötyarvo 84 % rotissa, se liukenee laimeaan happoon ja on myös pysyvä laimeassa hapossa 37 °C:ssa yli 24 tunnin ajan ja on lisäksi erittäin tehokas tulehdusta estävänä/-  
analgeettisena aineena eläimillä annettuna yksittäisenä päiväannoksena. Muilla keksinnön mukaisesti saaduilla esi-  
35 lääkkeillä saadaan vastaavanlaisia tuloksia.

Kuvattuja oksikaamiesilääkkeitä voidaan annostella joko suun kautta, parenteraalisesti tai paikallisesti. Yleensä näitä yhdisteitä kaikkein mieluiten annetaan annoksina noin 5,0 - 1000 mg päivässä, vaikka tietysti esiintyy vaihteluita riippuen hoidettavan kohteen painosta ja tilasta ja valitusta annostusmuodosta. Kuitenkin kaikkein mieluiten käytetään annospitoisuutta noin 0,08 - 16 mg kiloa kohti ruumiin painoa päivässä. Tästä huolimatta vaihteluita voi yhä esiintyä riippuen hoidettavasta eläinlajista ja sen yksilöllisestä reaktiosta mainittuun lääkkeeseen samoin kuin valitun farmaseuttisen koostumuksen tyypistä sekä ajasta ja aikavälistä, joissa annostelu suoritetaan. Eräissä tapauksissa annospitoisuudet, jotka ovat edellä mainitun alueen alarajan alapuolella, voivat olla enemmän kuin riittäviä, kun taas muissa tapauksissa voidaan käyttää vielä suurempia annoksia aiheuttamatta haitallisia sivuvaikutuksia edellyttäen, että tällaiset suuremmat annospitoisuudet ensiksi jaetaan useihin pienempiin annoksiin päivän aikana tapahtuvaa annostelua varten.

Keksinnön mukaisesti saatuja oksikaamiesilääkkeitä voidaan annostella yksinään tai yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa jollakin edellä mainitusta kolmesta annostelutavasta. Erikoisesti näitä uusia terapeuttisia aineita voidaan annostella erilaisissa annostelumodoissa, so. ne voidaan yhdistää erilaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien inerttien kantajien kanssa tablettien, kapseleiden, pastillien, lääkenappien, kovien makeisten, jauheiden, suihkeiden, kreemien, salvojen, peräpuikkojen, hyytelöiden, tahnojen, pesunesteiden, voiteiden, vesisuspensioiden, injektoitavien liuoksien, eliksiirien, siirappien ja senkaltaisten muotoon. Kantajat ovat kiinteitä laimennusaineita tai täyteaineita, steriilejä vesipitoisia väliaineita ja erilaisia ei-myrkyllisiä orgaanisia liuottimia jne. Sitä paitsi suun kautta annettavat farmaseuttiset koostumukset voidaan sopivasti ma-

keuttaa ja/tai hajustaa. Yleensä keksinnön mukaisesti saatuja terapeuttisesti tehokkaita yhdisteitä on läsnä tällaisissa annosmuodoissa pitoisuutena noin 0,5 - 90 paino-%.

5 Suun kautta annostelua varten voidaan käyttää tabletteja, jotka sisältävät erilaisia apuaineita, kuten mikrokiteistä selluloosaa, natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia, dikalsiumfosfaattia ja glysiiniä, yhdessä erilaisten hajotusaineiden, kuten tärkkelyksen ja edullisesti maissi-, peruna- tai tapioka-tärkkelyksen, algiinihapon ja tiettyjen kompleksisilikaattien kanssa ja yhdessä rakeistussideaineiden, kuten polyvinyylipyrrolidonin, gelatiinin ja akaasian kanssa. Lisäksi liukkaaksi tekevät aineet, kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki ovat usein hyvin käyttökelpoisia tabletoimistarkoituksia varten. Samantyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan myös käyttää täytteinä gelatiinikapseleissa; edullisiin aineisiin kuuluvat myös laktoosi tai maitosokeri samoin kuin suurimolekyylipainoiset polyetyleeniglykolit.

10 Haluttaessa vesipitoisia suspensioita ja/tai elikseerejä suun kautta annosteltavaksi voidaan aktiivinen aineosa yhdistää erilaisten makeuttamis- tai hajusteaineiden kanssa, väriä antavien aineiden tai värien kanssa ja haluttaessa emulgointi- ja/tai suspendointiaineiden kanssa yhdessä laimennusaineiden, kuten veden, etanolin, propyleeniglykolin, glyseriinin ja näiden erilaisten yhdistelmien kanssa.

Parenteraalista annostelua varten voidaan käyttää näiden oksikaamiesilääkkeiden liuoksia seesami- tai maapähkinäöljyssä tai vesipitoisessa propyleeniglykolissa. Vesipitoiset liuokset on tarvittaessa sopivasti puskuroitava (pH 8) ja nestemäinen laimennusaine on ensin tehtävä isotoniseksi. Nämä vesipitoiset liuokset ovat sopivia laskimonsisäiseen injektioon. Öljymäiset liuokset ovat sopivia nivelensisäisiin, lihaksensisäisiin ja ihonalaisiin injektioihin. Lisäksi on myös mahdollista annostella edel-

lä mainittuja oksikaamiesiläkkeitä paikallisesti käsitel-  
täessä ihon tai silmän tulehdustiloja, ja tämä voidaan  
edullisesti tehdä kreemien, hyytelöiden, tahnojen, voitei-  
den, liuoksien ja senkaltaisten avulla farmaseuttisen  
5 standardikäytännön mukaan.

Keksinnön mukaisesti saatujen yhdisteiden tulehdus-  
ta estävä vaikutus osoitetaan käyttäen edellä mainittua  
standardia karrageeniinilla aiheutettu rotan jalan turvo-  
tus -koetta. Tässä kokeessa tulehdusta estävä vaikutus  
10 määritetään urospuolisten albinorottien (paino 150 - 190  
g) takakäpälän turvotuksen muodostumisen estona prosen-  
teissa reaktiona karrageeniinin injektiolle jalkapohjan  
alle. Karrageeniinia injektoidaan 1-%:isena vesisuspensio-  
siona (0,05 ml) yksi tunti lääkkeen suun kautta annostelun  
15 jälkeen. Lääke annetaan normaalisesti vesiliuoksena. Sen  
jälkeen määritetään turvotuksen muodostuminen mittaamalla  
injektoidun käpälän tilavuus ennen injeksiota ja kolme  
tuntia karrageeniinin injektion jälkeen. Lisäys tilavuu-  
dessa kolme tuntia karrageeniinin injektion jälkeen osoit-  
20 ttaa yksittäisen reagoinnin. Yhdisteet katsotaan aktiivi-  
seksi, jos ero reagoinnissa lääkkeellä käsiteltyjen eläi-  
mien (kuusi rottia/ ryhmä) ja yksinomaan vehikkeliä saa-  
neen kontrolliryhmän välillä on merkittävä verrattuna tu-  
loksiin, jotka saadaan standardiyhdisteellä, kuten fenyy-  
libutatsonilla annoksella 33 mg/kg annosteltaessa suun  
25 kautta.

#### Vertailuesimerkki 1

Jäljempänä yksityiskohtaisesti esitettyjen esimerk-  
kien 1 - 3, 5 - 7, 9, 10 ja 15 mukaisten 4-hydroksi-2-me-  
30 tyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksi-  
amidi-1,1-dioksidin p-aminometyylibentsoyyljohdannaisten  
ja vastaavasti 4-hydroksi-2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyri-  
dyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksi-  
din anti-inflammatorinen aktiivisuus testattiin rotilla  
35 käyttäen normaalia karrageeniinillä aiheutettua rotan ja-  
lan turvotus -koetta Winter, C. A. et al.'in [Proceedings

of the Society for Experimental Biology and Medicine 11 (1962) 544] kuvaaman yleisen menetelmän mukaisesti. Yhdisteet annettiin suun kautta taulukossa esitettyinä annoksina. Saadut tulokset esitetään alla turvotuksen muodostumisen inhibitio-%:na kullekin koeyhdisteelle kontrolliin (pelkkä vehikkeli) verrattuna.

	<u>Yhdiste</u>	<u>Inhibitio-%</u>		
		32 mg/kg	10 mg/kg	3,0 mg/kg
10	Esimerkin 1 tuote	65	58	38
	Esimerkin 2 tuote	60	32	23
	Esimerkin 3 tuote	61	49	34
	Esimerkin 5 tuote	60	50	40
15	Esimerkin 6 tuote	55	-	-
	Esimerkin 7 tuote	42	-	-
	Esimerkin 9 tuote	69	54	50
	Esimerkin 10 tuote	53	-	-
	Esimerkin 15 tuote.	60	-	-

20

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavien yhdisteiden liukoisuusominaisuuksien osoittamiseksi jäljempänä yksityiskohtaisesti esitettyjen esimerkkien 1 - 3, 5 - 7, 9, 10 ja 15 mukaisten 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin p-aminometyyllibentsoyyljohdannaisten ja vastaavasti 4-hydroksi-2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin samoin kuin US-patenttijulkaisun 4 309 427 esimerkin 3 mukaisen 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidinbentsoyyljohdannaisen liukoisuus laimeaan vesipitoiseen happoliuokseen testattiin yksinkertaisesti lisäämällä 10 mg yhdistettä 2,0 ml:aan 1 mol/l kloorivetyhappoa huoneenlämpötilassa (noin 20 °C). Havaittiin, että näissä samoissa olosuhteissa kaikki esimerkkien 1 - 3, 5 - 7, 9, 10 ja 15 mukaiset yhdisteet liu-

35

kenivat helposti (>5,0 mg/1,0 ml), kun taas US-patenttijulkaisusta 4 309 427 tunnettu yhdiste oli käytännöllisesti katsoen liukenematon.

Valmistus A

5 Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 51,2 g (0,30 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 500 ml:ssa etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin tipoitain 30 minuutissa liuos, jossa oli 112,4 g (1,32 moolia) piperidiiniä (130,5 ml) liuotettuna 100 ml:aan etanolia. Saatua liuosta kuumennettiin palautus-  
10 jäädyttämällä 22,5 tuntia ja sitten liuos jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin tyhjässä, jolloin saatiin meripihkanväristä kumia. Sitä käsiteltiin tämän jälkeen 150 ml:lla 3 N vesipitoista natriumhydroksidia,  
15 jolloin saatiin keltainen liuos, joka uutettiin kolmesti dietyylieetterillä. Emäksinen vesipitoinen kerros jäädytettiin jäävesihauteella ja tehtiin happamaksi 65 ml:lla väkevää kloorivetyhappoa. Tällöin muodostui valkoinen kiinteä sakka, jota sekoitettiin kylmässä 15 minuuttia,  
20 suodatettiin, pestiin pienellä tilavuudella vettä ja kuivattiin ilmassa yli yön, jolloin saatiin 77,71 g harmaata kiinteää ainetta. Trituroimalla raakatuotetta 1 500 ml:lla kuumaa isopropanolia viiden minuutin ajan ja sen jälkeen suodattamalla ja kuivaamalla saatiin 31,44 g (41 %) puhdasta 4-(piperidinometyyli)bentsoehappohydrokloridia, sp.  
25 290 - 292 °C (hajosi). Lisää puhdasta tuotetta (saanto 18,85 g) otettiin myöhemmin talteen isopropanoliemäliuokista lopputuotteen kokonaissaannon ollessa 50,29 g (66 %). Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla, infrapuna-absorptiospektrillä ja alkuaineanalyysillä.  
30

Analyysi yhdisteelle  $C_{13}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ :

Laskettu: C, 61,06; H, 7,09; N, 5,48

Saatu: C, 60,92; H, 6,99; N, 5,34

Valmistus B

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 17,1 g (0,10 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 200 ml:ssa etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C),  
5 lisättiin 20 minuutissa 38,3 g (0,44 moolia) morfoliinia (38,1 ml). Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjähdyttämällä 23 tuntia ja sitten liuos jähdytettiin huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin nahanruskeata kiinteää ainetta sekoittuneena vähäisen öljyn kanssa. Tätä ainetta käsiteltiin sitten 100 ml:lla 3 N vesipitoista natriumhydroksidia ja saatu liuos uutettiin sitten kolmesti 100 ml:lla dietyylieetteriä. Emäksinen vesipitoinen kerros jähdytettiin jäähauteella, tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla ja suodatettiin, jolloin saatiin nahanruskeata kiinteää ainetta  
15 (saanto 24,7 g), sp. 271 - 273 °C. Aine kiteytettiin noin 300 ml:sta kuumaa etanolia, jolloin saatiin 11,85 g (46 %) puhdasta 4-(morfolinometyyli)bentsoehappohydrokloridia, sp. 274 - 276 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ydinmagneettisilla resonanssitiedoilla,  
20 infrapuna-absorptiospektrillä ja alkuaineanalyysillä. Analyysi yhdisteelle  $C_{12}H_{15}NO_3 \cdot HCl$ :  
Laskettu: C, 55,93; H, 5,87; N, 5,43  
Saatu: C, 55,50; H, 6,27; N, 5,31.

Valmistus C

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 17,1 g (0,10 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 150 ml:ssa absoluuttista etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 44,1 g  
30 (0,44 moolia) N-metyylipiperatsiinia liuotettuna 50 ml:aan etanolia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjähdyttämällä 16 tuntia ja sitten seos jähdytettiin huoneen lämpötilaan. Jähdytetty reaktioseos väkevöitiin tyhjöissä ja sitten saatu jäännös jaettiin 100 ml:n dietyylieetteriä ja 100 ml:n 3 N vesipitoista natriumhydroksidia kesken.  
35 Erotettu vesipitoinen kerros pestiin sitten kolmesti 100

ml:lla dietyylieetteriä, jäädytettiin jäävesihauteella ja tehtiin sitten happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla. Saadut kiinteät aineet suodatettiin ja kuivattiin ilmassa ja trituroitiin sen jälkeen 150 ml:n kanssa kiehuvaa iso-  
 5 propyylialkoholia ja sekoitettiin kaksi minuuttia. Suodatamalla kuumana ja kuivaamalla tuote saatiin 9,4 g (35 %) puhdasta 4-(4-metyylipiperatsinometyyli)bentsoehappodihydrokloridia hemihydraattina, sp. 310 - 312 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla ja infra-  
 10 puna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$ :

Laskettu: C, 49,37; H, 6,69; N, 8,86

Saatu: C, 49,41; H, 6,37; N, 8,70

#### Valmistus D

15 Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 11,9 g (0,07 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 140 ml:ssa etanolia tyypiatmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin tipoitain 20 minuutissa 17,0 g (0,15 moolia) 2-etyylipiperidiiniä. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäädyttään 23 tuntia ja sitten seos jäädytettiin  
 20 huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin vaaleaa kiinteää ainetta. Tämä aine liuotettiin 100 ml:aan 3 N vesipitoista natriumhydroksidia, jolloin saatiin samea liuos, joka laimennettiin 50 ml:lla vettä ja  
 25 uutettiin kolmesti 75 ml:lla dietyylieetteriä. Vesipitoinen kerros äkkijäädytettiin jäävesihauteella ja tehtiin varovaisesti happamaksi 30 ml:lla väkevää kloorivetyhappoa ja sen jälkeen seosta sekoitettiin kylmässä 20 minuuttia. Tällöin muodostui keltainen öljy, joka erotettiin ja liuotettiin isopropanoliin. Väkevöimällä saatu liuos tyhjöissä  
 30 saatiin kumimaista valkoista ainetta, joka trituroitiin noin 20 ml:n kanssa etanolia, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (saanto 2,75 g) sp. 243 - 245 °C. Tämä tuote merkittiin fraktioksi A.

35 Kiinteä aine saostui lopulta jäljelle jääneessä vesipitoisessa kerroksessa ja se otettiin talteen suodatta-



malla, jolloin saatiin puhdasta valkoista kiinteää tuotetta (saanto 3,35 g), sp. 242 -244 °C. Tämä tuote merkittiin fraktioksi B.

5 Fraktiot A ja B (molemmat lievästi epäpuhdasta tuotetta) yhdistettiin (kokonaissaanto 6,10 g) ja kiteytettiin uudelleen noin 100 ml:sta etanolia, jolloin saatiin 3,05 g (15 %) puhdasta 4-(2-etyylipiperidinometyyli)bentsoehappohydrokloridia, sp. 247 - 248 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ydinmagneettisilla  
10 resonanssitiedoilla, ohutkerroskromatografiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdistelle  $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ :

Laskettu: C, 63,48; H, 7,81; N, 4,93.

Saatu: C, 63,19; H, 7,76; N, 5,15.

15 Valmistus E

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 11,9 g (0,07 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 140 ml:ssa etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin 20 minuutissa 17,5 g (0,155 moolia) heptametyleeni-imiiniä. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 27,5 tuntia ja sitten liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Tämän jälkeen liuoksen annettiin seistä ympäristön lämpötilassa 64 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin oranssiväristä kumia. Sitä käsiteltiin  
25 100 ml:lla 3 N vesipitoista natriumhydroksidia, jolloin saatiin samea liuos, jota uutettiin kolmesti 100 ml:lla dietyylieetteriä. Emäksinen vesipitoinen kerros kaadettiin jäähdytettyyn seokseen, jossa oli 30 ml väkevää klooriveityhappoa ja 50 g jäätä. Saatua seosta sekoitettiin sitten  
30 kylmässä 30 minuuttia, minkä jälkeen todettiin erottuvan liukenematonta öljyä. Vesipitoinen kerros dekantoiitiin erilleen öljystä ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin vahamaista valkoista ainetta, joka pestiin kahdesti noin  
35 50 ml:lla etanolia ja ilmakuvattiin, jolloin saatiin 38,15 g harmahtavaa kiinteää ainetta. Se pestiin 400 ml:lla kuumaa etanolia epäorgaanisten liukenemattomien

aineiden poistamiseksi. Etanolipitoinen suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 175 ml ja pantiin jääkaappiin 16 tunniksi kiteytymisen alkuunsaattamiseksi. Saatu vaaleanpunertava kiteinen tuote otettiin sitten talteen suodattamalla, jolloin saatiin 2,32 g (12 %) puhdasta 4-(1-atsasyklo-alkyyli-  
 5 limetyyli)bentsoehappohydrokloridia neljänneshydraattina, sp. 224 - 226 °C. Lisää puhdasta tuotetta (saanto 9,85 g) otettiin talteen myöhemmin etanoliemäliuoksista, jolloin lopputuotteen kokonaissaanto nousi 12,17 g:aan (61 %).  
 10 Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ydinmagneettisilla resonanssitiedoilla, ohutkerroskromatografiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$ :

15 Laskettu: C, 62,49; H, 7,87; N, 4,86

Saatu: C, 62,53; H, 7,63; N, 4,85

#### Valmistus F

Seos, jossa oli 17,1 g (0,10 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-  
 toluyylihappoa, 15,0 g (0,33 moolia) dimetyyliamiinia ja  
 20 200 ml etanolia, pantiin ruostumatonta terästä olevaan 500 ml:n astiaan. Suljettu astia pantiin öljyhauteeseen, joka oli kuumennettu 90 °C:seen ja koko järjestelmää kuumennettiin 85 - 90 °C:ssa 21 tuntia. Reaktioseosta jäädytettiin jäähauteella yksi tunti. Astia avattiin ja sen  
 25 sisältö suodatettiin pienen määrän liukenematonta valkoista ainetta poistamiseksi. Suodos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin vahamaista harmahtavaa ainetta, joka sisälsi pienen määrän öljyä. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan 3  
 N vesipitoista natriumhydroksidia ja uutettiin kolmesti 50  
 30 ml:lla dietyylieetteriä. Emäksinen vesipitoinen kerros jäädytettiin ja tehtiin happamaksi 13,5 ml:lla väkevää kloorivetyhappoa. Saatua lietettä sekoitettiin sitten kylmässä 30 minuuttia ja sen jälkeen liete suodatettiin, jolloin saatiin beigenväristä kiinteää ainetta (saanto 15,1  
 35 g). Tämä ei ollut haluttu tuote. Suodos väkevöitiin tyhjössä kiinteän jäännöksen saamiseksi, joka pestiin noin 40

ml:lla etanolia ja kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin harmahtavaa kiinteää ainetta. Se kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2,63 g (12 %) puhdasta 4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentsoehappohydrokloridia neljän-  
5 neshydraattina, sp. 225 °C (hajosi). Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopian, ydinmagneettisten resonanssitietojen, ohutkerroskromatografian ja infrapuna-adsorptiospektrin avulla alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$ :

10 Laskettu: C, 54,55; H, 6,64; N, 6,36

Saatu: C, 54,26; H, 6,61; N, 6,46

#### Valmistus G

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 17,1 g (0,10 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-tolyylihappoa 200 ml:ssa etanolia  
15 typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin tipoittain 20 minuutissa 32,2 g (0,44 moolia) dietyyliamiinia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 17 tuntia ja sitten seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin  
20 öljyn ja kiinteän aineen seos. Tämä jäännös liuotettiin sitten 50 ml:aan 1 N vesipitoista natriumhydroksidia ja uutettiin noin 50 ml:lla dietyylieetteriä. Emäksinen vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi 3 N kloorivetyhapolla pH-arvoon 3,0 ja sen jälkeen saatu hapan liuos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin raaka beigenvärinen  
25 kiinteä tuote. Tuote otettiin sitten noin 300 ml:aan etanolia ja suodatettiin liukenemattoman natriumkloridin poistamiseksi ja tämän jälkeen suodos väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin raaka valkoinen kiinteä aine (saanto  
30 33,5 g). Tämä aine kiteytettiin uudelleen noin 50 ml:sta isopropanolia ja suodatettiin, jolloin saatiin 15,0 g ainetta, sp. 140 - 160 °C (fraktio A). Tuotetta otettiin talteen lisää 1,8 g emäliuoksesta ja tämä aine sulii 125 -  
140 °C:ssa (fraktio B). Fraktiot A ja B yhdistettiin ja otettiin 175 ml:aan isopropanolia ja sitten alkoholiliuos väkevöitiin tilavuuteen 125 ml. Saatu kiteinen tuote otet-

tiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 13,0 g (54 %) puhdasta 4-(N,N-dietyyliaminometyyli)bentsoehappohydrokloridia, sp. 191 - 193 °C [kirjallisuus sp. 185 °C julkaisussa Annalen der Chemie 310 (1900) 207]. Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ydinmagneettisilla resonanssitiedoilla, ohutkerroskromatografiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä.

#### Valmistus H

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 14,3 g (0,084 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 200 ml:ssa absoluuttista etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin 25 g (0,185 moolia) N-metyyli-N-( $\beta$ -fenylietyyli)amiinia liuotettuna 50 ml:aan absoluuttista etanolia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 18 tuntia ja sitten seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Jäähdytetty reaktioseos väkevöitiin tyhjässä ja saatu jäännös jaettiin kolmesti 100 ml:n 3 N vesipitoista natriumhydroksidia ja 100 ml:n dietyylieetteriä kesken. Emäksinen vesipitoinen kerros jäähdytettiin jäähähteellä ja tehtiin tämän jälkeen huolellisesti happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla valkoisen kiinteän sakan saamiseksi. Tämä tuote otettiin talteen suodattamalla ja sitten sitä sekoitettiin voimakkaasti asetonitrilissä 30 minuuttia. Seoksen suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen saatiin 20,26 g (79 %) 4-[N-metyyli-N-( $\beta$ -fenylietyyli)aminometyyli]bentsoehappohydroklorididia, sp. 268 - 269 °C valkoisena kiteisenä jauheena. Tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä. Sitä käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa.

#### Valmistus I

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 20,0 g (0,117 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 150 ml:ssa absoluuttista etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 27,7 g (0,245 moolia) N-metyyli-N-sykloheksyyliamiinia liuotet-

tuna 50 ml:aan absoluuttista etanolia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 20 tuntia ja sitten seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Jäähdytetty reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös jaettiin 100 ml:n dietyylieetteriä ja 100 ml:n 3 N vesipitoista natriumhydroksidia kesken. Sitten emäksinen vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin kolmesti dietyylieetterillä ja sen jälkeen jäähdytettiin jäävesihauteella ja tehtiin huolellisesti happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla pH-arvoon 1,0. Tällöin muodostui öljyä ja öljy/vesijärjestelmää sekoitettiin voimakkaasti 200 ml:n kanssa metyleenikloridia. Tällöin muodostui kapea nauha öljyä vesipitoisen orgaanisen järjestelmän kahden kerroksen välille ja tämä öljy erotettiin ja sen jälkeen trituroitiin dietyylieetterin kanssa valkoisen kiinteän tuotteen lopullista saamista varten. Tämä tuote otettiin sitten talteen imusuodatuksella, trituroitiin kuuman isopropanolin kanssa ja suodatettiin uudelleen, jolloin kuivaamisen jälkeen saatiin 13,5 g (41 %) puhdasta 4-(N-metyyli-N-sykloheksyyliaminometyyli)-bentsoehappohydrokloridia hydraattina, sp. 266 - 268 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaine-analyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{20}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ :

Laskettu: C, 59,89; H, 7,37; N, 4,66

Saatu: C, 59,67; H, 7,14; N, 4,45

#### Valmistus J

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 15,4 g (0,0905 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 150 ml:ssa absoluuttista etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C), lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 30 g (0,2125 moolia) 4-kloori-N-metyylianiiliinia liuotettuna 50 ml:aan absoluuttista etanolia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 20 tuntia ja sitten jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Jäähdytetty reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös jaettiin 200 ml:n dietyyli-

eetteriä ja 100 ml:n 3 N vesipitoista natriumhydroksidia kesken. Sitten emäksinen vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin kolmesti dietyylieetterillä ja sen jälkeen jäähdytettiin jäävesihauteella ja tehtiin huolellisesti happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla pH-arvoon 1,0, jolloin saatiin vaaleankeltainen valkea kiinteä sakka. Tämä tuote otettiin talteen imusuodatuksella ja trituroitiin kuuman isopropanolin kanssa ja suodatettiin uudelleen, jolloin kuivaamisen jälkeen saatiin 16,0 g (64 %) puhdasta 4-[N-metyyli-N-(p-kloorifenyyli)aminometyyli]bentsoehappoa, sp. 188 - 191 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{14}ClNO_2$ :

Laskettu: C, 65,34; H, 5,12; N, 5,08

Saatu: C, 65,28; H, 5,11; N, 4,98

#### Valmistus K

300 ml:n nelikaulaiseen, pyöröpohjaiseen pulloon, joka oli varustettu palautusjäähdyttimellä, mekaanisella sekoittajalla, erotussuppilolla ja lämpömittarilla, pantiin metyyliamiinin (24,18 g, 0,78 moolia) 40-%:inen vesiliuos (61 ml) ja jäähdytettiin 5 °C:seen jää/vesi/suola-  
hauteella. Sen jälkeen liuokseen lisättiin tipoittain 30 minuutissa N,N-dimetyyliklooriasetamidia (24,3 g, 0,20 moolia) ja reaktiolämpötila pidettiin 0 - 10 °C:ssa koko vaiheen aikana. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa seitsemän tuntia ja pantiin jäähdyttimeen yli yöksi (16 tuntia). Vesi ja ylimäärä metyyliamiinia poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja jäännöksenä saatu vaaleankeltainen öljy tislattiin tyhjässä. Sen jälkeen kun oli poistettu 3,4 g fraktiota, joka kiehui lämpötilassa 25 - 30 °C/20 mmHg, astiassa oleva aine kiinteytyi vahamaiseksi harmahtavaksi aineeksi, joka kiteytettiin uudelleen 125 ml:sta isopropanolia. Tuote (saanto 19,5 g) kiteytettiin sitten uudelleen 50 ml:sta etanolia. Näin saatu valkoinen kiteinen aine otettiin tal-

teen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 10,4 g (34 %) puhdasta N,N-dimetyyli-2-metyyliaminoasetamidihydrokloridia neljänneshydraattina, sp. 171 - 173 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ydinmagneettisilla resonanssitiedoilla, ohutkerroskromatografiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

5 Analyysi yhdisteelle  $C_5H_{12}N_2O \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$ :

Laskettu: C, 38,22; H, 8,66; N, 17,83

Saatu: C, 38,31; H, 8,38; N, 18,01

10 Valmistus L

Liuosta, jossa oli 9,16 g (0,06 moolia) N,N-dimetyyli-2-metyyliaminoasetamidihydrokloridia (saatu valmistuksessa K neljänneshydraattina) liuotettuna 24 ml:ssa 3 N vesipitoista natriumhydroksidia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 20 minuuttia. Liuos väkevöitiin tyhjässä vedessä poistamiseksi ja jäännös pestiin kolmesti noin 30 ml:lla etanolia öljymäisen valkoisen kiinteän aineen saamiseksi. Sitten jäännökseen lisättiin etanolia (40 ml) ja saatu seos kuumennettiin kiehumispisteeseen ja sen jälkeen suodatettiin natriumkloridin poistamiseksi.

20 Edellä saatu etanolisuodos lisättiin tipoittein viidessä minuutissa hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 4,43 g (0,026 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 40 ml:ssa etanolia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C). Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kymmenen minuuttia ja kuumennettiin sitten palautusjäähdytyslämpötilaan, minkä jälkeen lisättiin 20 ml etanolia ja seosta kuumennettiin edelleen palautusjäähdyttään 18,5 tuntia. Saatua reaktioseosta suodatettiin kuumana liukenemattomien aineiden poistamiseksi ja sitten jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ennen väkevöimistä tyhjässä, jolloin saatiin öljyn ja kiinteän aineen muodostama seos. Sitten jäännös liuotettiin 50 ml:aan 3 N vesipitoista natriumhydroksidia ja uutettiin kahdesti 40 ml:lla dietyyli-eetteriä. Emäksinen vesipitoinen kerros kaadettiin 17,5 ml:n päälle väkevää kloorivetyhappoa, joka sisälsi noin 35

ml jäävettä. Sen jälkeen kun seos oli jäähdytetty jäävesi-  
 hauteella ja valkoinen kiinteä epäpuhtaus poistettu suo-  
 dattamalla, suodos väkevöitiin tyhjössä ja saatu jäännös  
 pestiin noin 30 ml:lla etanolia ja sitten haihdutettiin  
 5 vapaaksi liuottimesta. Siten saatu valkoinen kiinteä aine  
 liuotettiin sitten noin 150 ml:aan kuumaa etanolia, suoda-  
 tettiin epäorgaanisen aineen poistamiseksi ja saatu suodos  
 haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin val-  
 koinen kiinteä tuote. Raakatuote lietettiin sitten noin  
 10 175 ml:aan kuumaa isopropanolia ja suodatettiin, jolloin  
 saatiin 2,55 g (34 %) puhdasta 4-[N-metyyli-N-(N',N'-  
 dimetyylikarbamyyylimetyyli)aminometyyli]bentsoehappohydro-  
 kloridia hemihydraattina, sp. 230 °C (hajosi). Lisää puh-  
 dasta tuotetta (saanto 1,98 g) otettiin myöhemmin talteen  
 15 isopropanoliemäliuoksesta, jolloin lopullisen tuotteen  
 kokonaissaannoksi saatiin 4,53 g (61 %). Puhdas tuote ka-  
 rakterisoitiin ydinmagneettisilla resonanssitiedoilla,  
 ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektril-  
 lä alkuaineanalyysin lisäksi.

20 Analyysi yhdisteelle  $C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ :  
 Laskettu: C, 52,79; H, 6,82; N, 9,47  
 Saatu: C, 52,97; H, 6,37; N, 9,35.

#### Valmistus M

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 8,5 g  
 25 (0,05 moolia)  $\alpha$ -kloori-p-toluyylihappoa 100 ml:ssa etano-  
 lia typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa (n. 20 °C),  
 lisättiin 7,9 g (0,10 moolia) pyridiiniä 15 minuutissa.  
 Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 18  
 tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan. Jääh-  
 dytetty reaktioseos suodatettiin ja talteen otettu tuote  
 30 kuivattiin, jolloin saatiin 9,72 g (78 %) puhdasta 1-(4-  
 karboksibentsyyli)pyridiniumkloridia, sp. 252 - 253 °C.  
 Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopialla, ydin-  
 magneettisilla resonanssitiedoilla, ohutkerroskromatogra-  
 35 fialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin  
 lisäksi.



Analyysi yhdisteelle  $C_{13}H_{12}ClNO_2$ :

Laskettu: C, 62,53; H, 4,84; N, 5,61

Saatu: C, 62,60; H, 4,87; N, 5,66

Valmistus N

5 9,21 g:aan (0,035 moolia) 4-(piperidinometyyli)-  
bentsoehappohydrokloridia (valmistuksen A tuote) typpi-at-  
mosfäärissä, lisättiin 55 ml tionyylikloridia (89,65 g,  
0,753 moolia) valkoisen suspension muodostamiseksi. Reak-  
tioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,75 tuntia ja  
10 jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Saatu  
keltainen liuos väkevöitiin tyhjössä ylimääräisen tionyy-  
likloridin poistamiseksi ja jäännös pestiin noin 30 ml:lla  
bentseeniä ja sitten noin 30 ml:lla metyleenikloridia,  
jolloin saatiin harmahtavaa kiinteää ainetta. Näin saatua  
15 raakaa 4-(piperidinometyyli)bentsoyylikloridia käytettiin  
seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää.  
Tuotteen saannon arvioitiin olevan kvantitatiivinen.

Valmistus O

20 1,8 g:aan (0,007 moolia) 4-(morfolinometyyli)bent-  
soehappohydrokloridia (valmistuksen B tuote) typpi-atmos-  
fäärissä lisättiin 10 ml tionyylikloridia (16,3 g, 0,137  
moolia) vaaleankeltaisen seoksen muodostamiseksi, jota  
kuumennettiin sitten palautusjäähdyttään 22 tuntia. Saatua  
sameaa keltaista liuosta väkevöitiin tyhjössä ylimääräisen  
25 tionyylikloridin poistamiseksi ja siten saatu raaka val-  
koinen kiinteä jäännös pestiin noin 10 ml:lla metyleeni-  
kloridia (yhden kerran) ja sitten noin 10 ml:lla bentsee-  
niä (kahdesti), jolloin saatiin valkoista kiteistä ainetta.  
Tällä tavalla saatiin 1,88 g (99 %) olennaisesti puh-  
30 dasta 4-(morfolinometyyli)bentsoyylikloridihydrokloridia,  
sp. 227 - 230 °C (hajosi). Tätä ainetta käytettiin seuraava-  
vassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää. Tuot-  
teen saanto oli lähes kvantitatiivinen.

Valmistus P

35 20 g:aan (0,065 moolia) 4-(4-metyylipiperatsinome-  
tyyli)bentsoehappodihydrokloridia (saatu hemihydraattina

valmistuksessa C) typpi-atmosfäärissä lisättiin 119 ml tiosyylidikloridia (194 g, 1,625 moolia) beigenvalkoisen suspension muodostamiseksi. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 24 tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Saatu suspensio suodatettiin ja talteen otetut kiinteät aineet pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 17,0 g (81 %) puhdasta 4-(4-metyylipiperatsinometyyli)bentsoyylidikloridia, sp. 260 - 263 °C.

10            Valmistus Q

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,4 g (5,0 mmoolia) 4-(2-etyylipiperidinometyyli)bentsoehappohydrokloridia (valmistuksen D tuote) 25 ml:ssa metyleenikloridia typpi-atmosfäärissä, lisättiin tipoittain kymmenessä minuutissa liuos, jossa oli 1,4 g (11,0 millimoolia) oksalyylidikloridia liuotettuna 10 ml:aan metyleenikloridia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kolme tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Jäähdytetty väritön liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja saatu jäännös pestiin kahdesti noin 30 ml:lla bentseeniä ja sitten vapautettiin liuottimesta, jolloin saatiin valkoista kiinteää tuotetta. Trituroimalla tämä tuote noin 50 ml:n kanssa isopropyylieetteriä ja sen jälkeen suodattamalla ja kuivaamalla saatiin 1,55 g olenaisesti puhdasta 4-(2-etyylipiperidinometyyli)bentsoyylidikloridihydrokloridia, sp. 164 - 166 °C. Tätä tuotetta käytettiin seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää. Tuotteen saannon arvioitiin olevan kvantitatiivinen.

30            Valmistus R

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2,0 g (7,0 millimoolia) 4-(1-atsasyklo-oktyylimetyyli)bentsoehappohydrokloridin neljänneshydraattia (valmistuksen E tuote) 535 ml:ssa metyleenikloridia typpi-atmosfäärissä, lisättiin tipoittain kymmenen minuutin aikana liuos, jossa oli 1,9 g (0,0154 moolia) oksalyylidikloridia liuotettuna 15

ml:aan metyleenikloridia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttären kolme tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Siten saatu vaaleanpunainen liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja saatu jäännös pestiin kahdesti noin 30 ml:lla bentseeniä ja sitten vapautettiin liuottimesta, jolloin saatiin harmahtavaa kiinteää ainetta. Trituroitaessa saatu aine noin 50 ml:n kanssa isopropyylieetteriä ja sen jälkeen suodattamalla ja kuivaamalla saatiin 2,26 g olennaisesti puhdasta 4-(1-atsasyklo-oktyylimetyyli)bentsoyylidikloridihydrokloridia, sp. 173 - 175 °C. Tätä tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää. Tuotteen saannon arvioitiin olevan kvantitatiivinen.

#### Valmistus S

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2,2 g (0,01 moolia) 4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentsoehappohydrokloridin neljänneshydraattia (valmistuksen F tuote) 70 ml:ssa metyleenikloridia typpi-atmosfäärissä, lisättiin 2,8 g (0,022 moolia) oksalyylidikloridia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 3,5 tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Näin saatu väritön liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja saatu jäännös pestiin kahdesti noin 40 ml:lla bentseeni/metyleenikloridia (1:1 tilavuuden mukaan) ja sitten vapautettiin liuottimesta, jolloin saatiin valkoista kiinteää tuotetta. Trituroimalla tämä aine noin 30 ml:n kanssa dietyylieetteriä ja sen jälkeen suodattamalla ja kuivaamalla saatiin 2,15 g (92 %) puhdasta 4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentsoyylidikloridihydrokloridia, sp. 187 °C. Tätä tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää.

#### Valmistus T

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,34 g (5,0 millimoolia) 4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentsoehappohydrokloridia (valmistuksen G tuote) 25 ml:ssa metylee-

nikloridia typpi-atmosfäärissä, lisättiin viiden minuutin aikana liuos, jossa oli 1,5 g (0,0118 moolia) oksalyyli-kloridia liuotettuna 5 ml:aan metyleenikloridia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 17 tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Siten saatu väritön liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja saatu jäännös pestiin kahdesti metyleenikloridilla ja sitten vapautettiin liuottimesta, jolloin saatiin valkoista kiinteää tuotetta. Tällä tavalla saatiin helposti olennaisesti puhdasta 4-(N,N-dietyyliaminometyyli)-bentsoylikloridihydrokloridia, jota käytettiin seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää. Tuotteen saannon arvioitiin olevan kvantitatiivinen.

#### Valmistus U

Hyvin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 4,0 g (0,0131 moolia) 4-[N-metyyli-N-(β-fenyylieetteri)aminometyyli]bentsoehappohydrokloridia (valmistuksen H tuote) 100 ml:ssa metyleenikloridia typpi-atmosfäärissä, lisättiin 3,49 g (0,0275 moolia) oksalylikloridia (2,4 ml) valkoisen suspension muodostamiseksi. Tätä seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia, minkä jälkeen seokseen lisättiin vielä 7,28 g (0,0574 moolia) oksalylikloridia ja kuumentamista jatkettiin vielä viisi tuntia. Näin saatu suspensio väkevöitiin lähes kuiviin alennetussa paineessa ja saatu jäännös tislattiin atseotrooppisesti kahdesti bentseenin kanssa ja sen jälkeen trituroitiin dietylieetterin kanssa ja suodatettiin valkoisen kiinteän tuotteen saamiseksi. Tällä tavalla saatiin olennaisesti puhdas 4-[N-metyyli-N-(β-fenyylieetteri)aminometyyli]-bentsoylikloridihydrokloridi. Tätä tuotetta käytettiin seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää. Tuotteen saannon arvioitiin olevan kvantitatiivinen.

#### Valmistus V

2,83 g:aan (0,01 moolia) 4-(N-metyyli-N-sykloheksyyliaminometyyli)bentsoehappohydrokloridia (saatu hydroaattina valmistuksessa I) typpi-atmosfäärissä, lisättiin

10,25 g (0,10 moolia) tionyylikloridia (7,3 ml). Keltaista liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen kolme tuntia ja jäädytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Jäädytetty reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja saatu jäännös tislattiin atseotrooppisesti sen jälkeen kahdesti bentseenin kanssa ja sen jälkeen trituroitiin dietyylieetterin kanssa valkoisen kiinteän tuotteen saamiseksi. Tämä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin hyvin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,4 g (80 %) puhdasta N-(N-metyyli-N-sykloheksyyliaminometyyli)bentsoylikloridihydrokloridia. Tätä tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää.

#### Valmistus W

3,12 g:aan (0,011 moolia) 4-[N-metyyli-N-(p-kloorifenyyli)aminometyyli]bentsoehappoa (valmistuksen J tuote) typpi-atmosfäärissä, lisättiin 10,25 g (0,10 moolia) tionyylikloridia (7,3 ml) keltaisen liuoksen muodostamiseksi. Tätä seosta kuumennettiin sitten palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia ja lopuksi jäädytettiin huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Näin saatu kulutettu reaktioseos väkevöitiin sitten tyhjössä lähes kuiviin ja saatu jäännös tislattiin atseotrooppisesti sitten kahdesti bentseenin kanssa, jolloin saatiin öljyä. Tritutoimalla tämä aine dietyylieetterin kanssa ja sen jälkeen imusuodattamalla ja kuivaamalla tyhjössä vakio painoon saatiin 1,3 g (36 %) puhdasta 4-[N-metyyli-N-(p-kloorifenyyli)aminometyyli]-bentsoylikloridihydrokloridia beigenvärisenä kiteisenä aineena. Tätä tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää.

#### Valmistus X

1,43 g:aan (0,005 moolia) 4-[N-metyyli-N-(N',N'-dimetyylikarbamyylimetyyli)aminometyyli]bentsoehappohydrokloridia (saatu hemihydraattina valmistuksessa L) typpi-atmosfäärissä lisättiin 15 ml tionyylikloridia (24,45 g, 0,205 moolia) keltaisen suspension muodostamiseksi. Tätä

seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 1,5 tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Siten saatu keltainen liuos väkevöitiin tyhjöissä ylimääräisen tionyylikloridin poistamiseksi ja saatu jäännös tislattiin atsetrooppisesti kahdesti 10 ml:n kanssa metyleenikloridia, jolloin saatiin harmahtavaa vaahtoa. Tällä tavalla saatiin helposti olennaisesti puhdas 4-[N-metyyli-N-(N',N'-dimetyylikarbamyyylimetyyli)aminometyyli]bentsoyylikloridihydrokloridi, jota käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää. Tuotteen saannon arvioitiin olevan kvantitatiivinen.

#### Valmistus Y

1,37 g:aan (0,005 moolia) 1-(4-karboksibentsyyli)pyridiniumkloridia (valmistuksen M tuote) typpi-atmosfäärissä lisättiin 10 ml tionyylikloridia (16,3 g, 0,137 moolia) osittaisen liuoksen muodostamiseksi. Tätä seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 23,5 tuntia ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (n. 20 °C). Näin saatu kirkas keltainen liuos väkevöitiin tyhjöissä tionyylikloridylimäärän poistamiseksi ja saatu jäännös (keltainen kumi) pestiin sen jälkeen kahdesti noin 50 ml:lla bentseeniä ja vapautettiin sitten liuottimesta, jolloin saatiin valkoista kiinteää tuotetta. Tällä tavalla saatiin helposti olennaisesti puhdasta 1-(4-kloorikarbonylibentsyyli)pyridiniumkloridia (sp. 201 - 203 °C, hajosi), jota käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa puhdistamatta sitä enempää. Tuotteen saannon arvioitiin olevan kvantitatiivinen.

#### Esimerkki 1

Sekoitettu liuos, jossa oli 9,94 g (0,03 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia (valmistettu US-patentin nro 3 591 584 mukaan) liuotettuna 500 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, jäähdytettiin jäävesihauteella ja käsiteltiin 10,93 g:lla (0,108 moolia) tri-

etyyliamiinia (15,1 ml) ja sen jälkeen lisättiin annoksit-  
tain viiden minuutin aikana 9,87 g (0,036 moolia) 4-(pipe-  
ridinometyyli)bentsoylikloridihydrokloridia (valmistuksen  
N tuote). Saatua reaktioseosta sekoitettiin kylmässä 15  
5 minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 19,5  
tuntia. Sekoitettu seos uutettiin peräkkäin kahdesti 250  
ml:llä vettä, kahdesti 250 ml:lla natriumbikarbonaatin  
kyllästettyä vesiliuosta ja kerran 250 ml:lla natriumklo-  
ridin kyllästettyä vesiliuosta. Saatua orgaanista kerrosta  
10 kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaatilla viiden  
tunnin ajan. Poistamalla kuivausaine suodattamalla ja  
haihduttamalla liuotin alennetussa paineessa saatiin lo-  
puksi nahanvärinen kiinteä aine raakajäännöksenä. Tämä  
jäännös trituroitiin noin 100 ml:n kanssa etyyliasetaattia  
15 ja lietettiin noin kaksi tuntia ennen suodattamista. Raa-  
katuote liuotettiin 250 ml:aan etyyliasetaattia, suodatet-  
tiin ja saatu suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 175 ml  
ja suodoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa, jol-  
loin saatiin valkoista kiinteää tuotetta, joka sen jäl-  
20 keen suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 6,45 g  
(44 %) puhdasta 2-metyyli-4-[4-(piperidinometyyli)bentso-  
yylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karbok-  
siamidi-1,1-dioksidia, sp. 171 °C (hajosi). Puhdas tuote  
karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-  
25 absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{28}N_4O_5S$ :

Laskettu C, 63,14; H, 5,30; N, 10,52.

Saatu: C, 63,08; H, 5,18; N, 10,45.

#### Esimerkki 2

30 Sekoitettua liuosta, jossa oli 17,3 g (0,05 moolia)  
4-hydroksi-2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-2H-1,2-  
bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia (valmistettu  
US-patentissa nro 3 591 584 mukaan) liuotettuna 850 ml:aan  
metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin  
35 18,21 g:lla (0,18 moolia) trietyyliamiinia. Tämä liuos  
jäähdytettiin jäävesihauteella ja käsiteltiin sitten 17,82

g:lla (0,065 moolia) N-(piperidinometyyli)bentsoyylikloridi-  
 dihydrokloridia, joka lisättiin annoksittain viiden minuut-  
 tin aikana. Saatua liuosta sekoitettiin 5 °C:ssa 20 mi-  
 nuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) yksi  
 5 tunti. Reaktioseos uutettiin peräkkäin 250 ml:lla vettä,  
 kahdesti natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella  
 ja kerran natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella.  
 Saatu orgaaninen liuos kuivattiin sitten vedettömällä nat-  
 riumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin poistettiin haih-  
 10 duttamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös trituroi-  
 tiin 150 ml:n kanssa etyyliasetaattia ja suodatettiin,  
 jolloin saatiin 23,85 g raakatuotetta. Kiteyttämällä tämä  
 aine uudelleen 200 ml:sta kloroformi/ heksaani-seosta (1:1  
 tilavuuden mukaan) saatiin 9,07 g (33 %) puhdasta 2-metyy-  
 15 li-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-4-[4-piperidinometyyli)bent-  
 soyylioksi]-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-di-  
 oksidia, sp. 178 °C (hajosi). 7,4 g (27 %) raakatuotetta  
 otettiin lisää talteen suodoksesta. Puhdas tuote karakte-  
 risoitiin ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorp-  
 20 tiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{30}N_4O_5S$ :

Laskettu C, 63,72; H, 5,53; N, 10,25.

Saatu: C, 63,95; H, 5,61; N, 10,47.

### Esimerkki 3

25 Sekoitettua liuosta, jossa oli 6,0 g (0,018 moolia)  
 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiat-  
 siini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 150 ml:aan  
 metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin  
 6,07 g:lla (0,06 moolia) trietyyliamiinia (8,4 ml). Saatu  
 30 keltainen liuos jäädytettiin jäävesihauteella samalla kun  
 siihen lisättiin annoksittain 15 minuutin aikana 5,52 g  
 (0,02 moolia) 4-(morfolinometyyli)bentsoyylikloridihydro-  
 kloridia (valmistuksen D tuote). Reaktioseokseen lisättiin  
 vielä 50 ml:n erä metyleenikloridia ja seosta sekoitettiin  
 35 kylmässä 30 minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa (n.  
 20 °C) noin 19 tuntia. Sekoitettu liuos uutettiin peräk-



käin kahdesti 200 ml:lla vettä, kahdesti 200 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja kerran natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjässä kirkkaan keltaiseksi vaahdoksi. Vahto trituroitiin 100 ml:n kanssa etyyliasettaattia ja sitten suodatettiin, jolloin saatiin vaaleankeltaista-valkoista kiinteää ainetta (4,7 g), sp. 177 °C (hajosi). Tämä aine liuotettiin 200 ml:aan etyyliasettaattia, suodatettiin ja saatu suodos väkevöitiin tyhjässä tilavuuteen noin 100 ml ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Saatu kiteinen tuote otettiin sitten talteen suodattamalla, jolloin saatiin beigenväristä kiinteää ainetta (saanto 2,65 g), sp. 180 °C (hajosi). Lisäpuhdistus suoritettiin sitten kiteyttämällä tuote uudelleen noin 50 ml:sta bentseeniä, minkä jälkeen tuote suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,45 g (15 %) puhdasta 2-metyyli-4-[4-(morfolinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia, sp. 178 °C (hajosi). Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{27}H_{26}N_4O_6S$ :

Laskettu C, 60,66; H, 4,90; N, 10,48.

Saatu: C, 60,52; H, 4,94; N, 10,54.

Esimerkki 4

Sekoitettua liuosta, jossa oli 2,07 g (0,006 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidialiuotettuna 20 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpiatmosfäärissä, käsiteltiin 2,00 g:lla (0,0198 moolia) trietyyliamiinia (2,8 ml). Saatu liuos jäädytettiin jäävesihauhteella samalla kun liuokseen lisättiin 15 minuutissa suspensio, jossa oli 1,82 g (0,0066 moolia) 4-(morfolinometyyli)bentsoyylikloridihydrokloridia 30 ml:ssa metyleenikloridia. Saatua reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen

lämpötilassa (n. 20 °C) 23 tuntia. Sekoitettu liuos uutettiin peräkkäin kahdesti 50 ml:lla vettä, kahdesti 50 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja kerran 50 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta.

5 Orgaaninen kerros kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaattilla ja suodatettiin ja saatu suodos väkevöitiin tyhjössä keltaiseksi vaahdoksi, joka trituroitiin noin 20 ml:n kanssa etyyliasetaattia ja lietettiin yli yön. Suodattamalla liete saatiin harmahtavaa kiinteää ainetta

10 (saanto 2,56 g), joka kiteytettiin uudelleen 150 ml:sta kuumaa etyyliasetaattia, suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,20 g (37 %) puhdasta 2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-4-[4-morfolinometyyli)bentsoyylioksi]-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia valkoisina kiteinä, joka sulii 197 °C:ssa (hajosi). Puhdas tuote

15 karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ohutkerroskromatografiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{28}N_4O_6S$ :

20 Laskettu C, 61,30; H, 5,14; N, 10,21.

Saatu: C, 60,91; H, 5,10; N, 10,09.

#### Esimerkki 5

Sekoitettua liuosta, jossa oli 13,3 g (0,040 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 1 000 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpiatmosfäärissä, käsiteltiin 18,4 g:lla (0,183 moolia) trietyyliamiinia (25,5 ml). Sitten saatua liuosta käsiteltiin suspensiolla, jossa oli 17 g (0,0522 moolia) 4-(4-metyylipiperatsinometyyli)-

25 bentsoyylikloridihydrokloridia (valmistuksen P tuote) 500 ml:ssa metyleenikloridia, ja joka lisättiin annoksittain. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Sekoitettu seos uutettiin peräkkäin kolmesti natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kerran

30 natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, minkä jälkeen orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesium-

sulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihduttamalla alennetussa paineessa, saatiin jäännösaine keltaisena vaahtona, joka tämän jälkeen otettiin kahteen litraan kiehuvaa etyyliasettaattia. Liukenemattoman aineen poistamisen jälkeen suodattamalla saatu kirkas suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 100 ml. Saatu keltainen kiinteä tuote suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 6,0 g (27 %) puhdasta 2-metyyli-4-[4-(4-metyylipiperatsinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidin neljännshydraattia, sp. 170 - 173 °C (hajosi). Puhdas tuote karakterisoitiin ydinmagneettisilla resonanssitiedoilla, ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

15 Analyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{29}N_5O_5S \cdot 0,25H_2O$ :

Laskettu C, 60,91; H, 5,39; N, 12,69.

Saatu: C, 60,83; H, 5,38; N, 12,34.

#### Esimerkki 6

20 Sekoitettua liuosta, jossa oli 2,65 g (0,0077 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidialiuotetuna 150 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 2,48 g:lla (0,0246 moolia) trietyyliamiinia (3,44 ml). Saatua liuosta käsiteltiin sitten suspensiolla, jossa oli 3,0 g (0,0092 moolia) 4-(4-metyylipiperatsinometyyli)bentsoyyliklorididihydrokloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia, ja joka lisättiin annoksittain. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Sekoitettu seos uutettiin peräkkäin kahdesti natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kerran natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, minkä jälkeen orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihdutettu alennetussa paineessa, saatiin jäännöksenä oranssinväristä vaahtoa. Tämä vaahto liuotettiin 500 ml:aan etyyliasettaattia, suodatet-

tiin ja saatu suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 50 ml ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Saatu valkoinen kiinteä tuote otettiin talteen suodattamalla ja sitten kuivattiin, jolloin saatiin 800 mg (19 %) puhdasta 2-metyyli-4-[N-(4-metyylipiperatsinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia neljänneshydraattina, sp. 176 - 177 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{31}N_5O_5 \cdot 0,25H_2O$ :

Laskettu C, 61,52; H, 5,61; N, 12,47.

Saatu: C, 61,37; H, 5,63; N, 12,28.

#### Esimerkki 7

15 Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,32 g (0,004 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 25 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 1,33 g:lla (0,0132 moolia) trietyyliamiinia  
20 (1,84 ml). Saatu keltainen liuos jäähdytettiin jäävesihautteella samalla kun lisättiin tipoittain kymmenen minuutin aikana liuos, jossa oli 1,45 g (0,0048 moolia) 4-(2-etyylipiperidinometyyli)bentsoyylikloridihydrokloridia (valmistuksen Q tuote) liuotettuna 10 ml:aan metyleenikloridia.  
25 Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 18 tuntia ja sitten kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Tämä seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja uutettiin peräkkäin kahdesti 40 ml:lla vettä, kahdesti 40 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä  
30 vesiliuosta ja kerran 40 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja saatu suodos väkevöitiin tyhjössä keltaiseksi vaahdoksi, joka rituroitiin noin 50 ml:n kanssa dietyylietteriä. Saatua  
35 seosta lietettiin yli yön ja sitten suodatettiin, jolloin saatiin vaaleakeltaista kiinteää ainetta (saanto 1,7 g).

Tämä aine kiteytettiin uudelleen 30 ml:sta etyyliasetaattia ja saatu tuote otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta (saanto 460 mg). Tämän aineen todettiin olevan haluttu tuote, joka sisälsi jälkiä epäpuhtauksista ohutkerroskromatografia-analyysin (TLC) perusteella. Lisäpuhdistus suoritettiin kiteyttämällä aine uudelleen etyyliasetaatista (noin 10 ml). Saatu keltainen kiteinen aine suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 100 mg (4,5 %) puhdasta 4-[4-(2-etyylipiperidinometyyli)-bentsoyylioksi]-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentso-  
10 tiatsiini-3-karboksiamidi,1,1-dioksidia hemihydraattina, joka sulii 156 °C:ssa (hajosi). Puhdas tuote karakterisoi-  
ttiin massaspektroskopialla, ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

15 Analyysi yhdisteelle  $C_{30}H_{32}N_4O_5S \cdot 0,5H_2O$ :  
Laskettu C, 63,25; H, 5,84; N, 9,83.  
Saatu: C, 62,91; H, 5,73; N, 9,70.

#### Esimerkki 8

20 Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,82 g (0,0055 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentso-  
tiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 35 ml:aan metyleenikloridia typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 1,82 g:lla (0,018 moolia) trietyyliamiinia (2,5 ml). Saatu keltainen liuos jäädytettiin jäävesihauteella samalla kun  
25 lisättiin tipoittain 15 minuutissa liuos, jossa oli 2,02 g (0,0066 moolia) 4-(1-atsasyklo-oktyylimetyyli)bentsoyyli-  
kloridihydrokloridia (valmistuksen R tuote) liuotettuna 15 ml:aan metyleenikloridia. Saatua reaktioseosta sekoitet-  
tiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 40 tuntia. Sekoitettu seos uutettiin peräkkäin kahdesti 50 ml:lla vettä, kah-  
30 desti 50 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja kerran 50 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja saatu suodos  
35 väkevöitiin tyhjössä keltaiseksi vaahdoksi, joka sen jälkeen trituroitiin noin 75 ml:n kanssa dietyylieetteriä.

Saatua seosta lietettiin yli yön ja sitten suodatettiin, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta (saanto 2,25 g). Tämä aine liuotettiin 150 ml:aan sykloheksaania ja suodatettiin liukenemattoman aineen poistamiseksi ja sen jälkeen saatu suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 75 ml. Antamalla väkevöidyn suodoksen seistä huoneen lämpötilassa saatiin vaaleankeltainen kiinteä aine, joka suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 480 mg (16 %) puhdasta 4-[4-(1-atsasyklo-oktyylimetyyli)bentsoyylioksi]-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentso-tiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia monohydraattina, joka sulii 163 °C:ssa (hajosi). Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

15 Analyysi yhdisteelle  $C_{30}H_{32}N_4O_5S \cdot H_2O$ :  
 Laskettu: C, 62,27; H, 5,92; N, 9,68.  
 Saatu: C, 61,82; H, 5,77; N, 9,35.

Esimerkki 9

20 Sekoitettua liuosta, jossa oli 2,65 g (0,008 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentso-tiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 35 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 2,67 g:lla (0,0264 moolia) trietyyliamiinia (3,7 ml). Saatu kirkas keltainen liuos jäädytettiin jäävesi-  
 25 hauteella samalla kun lisättiin kymmenessä minuutissa suspensio, jossa oli 2,15 g (0,0092 moolia) 4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentsoyylikloridihydrokloridia (valmistuksen S tuote) 40 ml:ssa metyleenikloridia. Saatua reaktio-  
 30 liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 41 tuntia. Sekoitettu reaktioseos uutettiin peräkkäin kerran 60 ml:lla vettä, kahdesti 60 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja kerran 60 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja  
 35 saatu suodos väkevöitiin tyhjössä keltaiseksi vaahdoksi. Tämä jäännös trituroitiin 30 ml:n kanssa etyyliasetaattia

ja lietettiin kolme tuntia, minkä jälkeen liete suodatettiin, jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta (saanto 1,6 g). Se kiteytettiin uudelleen 75 ml:sta etyyliasettaattia. Saatu harmahtava kiteinen aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 600 mg (15 %) puhdasta 4-[4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentsoyylilioksi]-2-metyyli-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia, sp. 173 °C (hajosi). Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{25}H_{24}N_4O_5S$ :

Laskettu: C, 60,96; H, 4,91; N, 11,37.

Saatu: C, 60,40; H, 4,91; N, 11,28.

#### Esimerkki 10

Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,7 g (0,005 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 20 ml:aan metyleenikloridia kuivassa tuppiatmosfäärissä, käsiteltiin 556 mg:lla (0,0055 moolia) trietyyliamiinia (0,40 ml). Saatu keltainen liuos jäähdytettiin jäävesihauteella samalla kun liuokseen lisättiin tipoittain 20 minuutissa liuos, jossa oli 1,44 g (0,0055 moolia) 4-(N,N-dietyyliaminometyyli)bentsoylikloridihydrokloridia (valmistuksen T tuote) liuotettuna 20 ml:aan metyleenikloridia. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 120 tuntia ja sitten seos väkevöitiin tyhjössä keltaiseksi vaahdoksi. Tämä jäännös trituroitiin noin 25 ml:n kanssa etyyliasettaattia ja lietettiin yli yön (n. 16 tuntia), minkä jälkeen liete suodatettiin, jolloin saatiin harmahtavaa kiinteää ainetta (saanto 5,2 g). Tämä aine kiteytettiin uudelleen 30 ml:sta etanolia. Saatu harmahtava kiteinen aine suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,1 g kiinteää ainetta, joka sulii 128 - 133 °C:ssa (hajosi). Aine liuotettiin sitten 300 ml:aan etyyliasettaattia ja saatu suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 150 ml. Orgaanisen väkevöidyn kerroksen annettiin sitten seistä huo-

neen lämpötilassa yli yön ja saatu valkoinen kiteinen aine suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 410 mg (14 %) puhdasta 4-[4-(N,N-dietyyliaminometyyli)bentsoyylioksi]-2-metyyli-2H-,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidihydrokloridia hemihydraattina, joka sulii 181 - 183 °C:ssa (hajosi). Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ohutkerroskromatografialla ja infrapunaabsorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{27}H_{28}N_4O_5 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ :

10 Laskettu: C, 57,29; H, 5,34; N, 9,90.

Saatu: C, 57,45; H, 5,25; N, 9,82.

#### Esimerkki 11

Sekoitettua liuosta, jossa oli 3,0 g (0,009 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 150 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 2,63 g:lla (0,026 moolia) trietyyliamiinia (3,65 ml). Saatua liuosta käsiteltiin sitten liuoksella, jossa oli 4,2 g (0,0131 moolia) 4-[N-metyyli-N-(β-fenylylietyyli)aminometyyli]bentsoyylikloridihydrokloridia (valmistuksen U tuote) liuotettuna 50 ml:aan metyleenikloridia, mikä liuos lisättiin annoksittain. Saatua reaktioliuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 18 tuntia. Sekoitettu reaktioseos uutettiin peräkkäin kahdesti natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kerran natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihdutettu alennetussa paineessa, saatiin jäännöksenä keltaista vaahtoa. Tämä jäännös liuotettiin 100 ml:aan kiehuvaa isopropyylialkoholia. Kuuma isopropyylialkoholiliuos dekantoihin erilleen pienestä määrästä öljyä ja sitten upotettiin jäävesihauteeseen ja sisältöä sekoitettiin voimakkaasti kiinteän sakan saamiseksi. Viiden minuutin kuluttua tuote otettiin talteen suodattamalla ja kuivaamisen jälkeen saatiin 3,26 g (43 %) puhdasta 2-metyyli-4-{4-[N-metyyli-N-(β-fenylylietyyli)aminometyyli]bentsoyylioksi}-N-



(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia, sp. 117 - 120 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

5 Analyysi yhdisteelle  $C_{32}H_{30}N_4O_5S$ :

Laskettu: C, 65,96; H, 5,19; N, 9,62.

Saatu: C, 65,64; H, 5,23; N, 9,34.

Esimerkki 12

Sekoitettua liuosta, jossa oli 2,2 g (0,0067) 4-  
 10 hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 150 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 1,59 g:lla (0,0157 moolia) trietyyliamiinia (2,2 ml). Saatua liuosta käsiteltiin sitten tipoittain liuoksella, jossa oli 2,4 g (0,008 moolia) 4-(N-metyyli-N-sykloheksyyliaminometyyli)bentsoylikloridihydrokloridia (valmistuksen V tuote) liuotettuna 50 ml:aan metyleenikloridia. Saatua reaktioliuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa  
 15 (n. 20 °C) 18 tuntia. Sekoitettu reaktioseos uutettiin peräkkäin kahdesti natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kerran natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, minkä jälkeen orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihdutettu alennetussa paineessa saatiin valkoista vaahtoa, joka  
 20 kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista. Valkoinen kiteinen aine suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,10 g (56 %) puhdasta 4-[4-(N-metyyli-N-sykloheksyyliaminometyyli)bentsoyyli]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia, sp. 164 - 168 °C.  
 25  
 30

Analyysi yhdisteelle:  $C_{30}H_{32}N_4O_5S$ :

Laskettu: C, 64,26; H, 5,75; N, 10,00.

Saatu: C, 63,89; H, 5,80; N, 9,81.

Esimerkki 13

5 Sekoitettua liuosta, jossa oli 790 mg (0,0024 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 100 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 575 mg:lla (0,0057 moolia) trietyyliamiinia (0,80 ml). Saatua liuosta käsiteltiin sitten 950 mg:lla (0,00287 moolia) 4-[N-metyyli-N-(p-kloorifenyyli)aminometyyli]bentsoylikloridihydrokloridia (valmistuksen W tuote), mikä lisättiin annoksittain. Saatua reaktioseosta 10 sekoitettiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 18 tuntia. Sekoitettu reaktioseostettiin peräkkäin kahdesti natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kerran natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, minkä jälkeen 15 orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihdutettu alennetussa paineessa, saatiin jäännöksenä keltaista vaahtoa. Jäännös kiteytettiin etyyliasetaatista, suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä ja sitten kuivattiin, jolloin saatiin 850 mg (50 %) 20 puhdasta 2-metyyli-4-[4-(N-metyyli-N-(p-kloorifenyyli)aminometyylibentsoylioksi)-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia neljänneshydraattina, sp. 189 - 191 °C. Puhdas tuote karakterisoitiin ohutkerroskromatografialla, kaasukromatografialla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

25 Analyysi yhdisteelle:  $C_{30}H_{25}ClN_4O_5S \cdot 0,25H_2O$ :

Laskettu: C, 60,70; H, 4,33; N, 9,44.

Saatu: C, 60,48; H, 4,34; N, 9,48.

30 Esimerkki 14

Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,49 g (0,0045 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 30 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 1,67 g:lla (0,0165 moolia) trietyyliamiinia (2,3 ml). Saatu keltainen liuos jäähdytettiin jäävesihauteella 35

samalla kun lisättiin tipoittain viidessä minuutissa liuos, jossa oli 1,53 g (0,005 moolia) 4-[4-(N-metyyli-N-(N',N'-dimetyylikarbamyylietyyli)aminometyyli]bentsoyyli-  
 5 kloridihydrokloridia (valmistuksen X tuote). Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) neljä tuntia. Sekoitettu liuos uutettiin peräkkäin kahdesti 50 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Sitten orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja saatu suodos väkevöitiin tyh-  
 10 jössä, jolloin jäännöksenä saatiin nahanvärinen vaahto. Jäännös trituroitiin noin 75 ml:n kanssa dietyylieetteriä kolme tuntia ja suodatettiin sitten, jolloin saatiin beigenväristä kiinteää tuotetta (saanto 2,0 g). Aine liuotettiin 75 ml:aan etyyliasettaattia ja suodatettiin pienen  
 15 määrän amorfista ainetta poistamiseksi ja sen jälkeen suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 35 ml. Antamalla väkevöidyn suodoksen jäähtyä jäävesihauteella saatiin beigenvärinen kiinteä aine, joka otettiin talteen suodattamalla ja sitten kuivattiin, jolloin saatiin 900 mg (35 %) puhdasta  
 20 2-metyyli-4-{4-[N-metyyli-N-(N',N'-dimetyylikarbamoyylimetyyli)aminometyyli]bentsoyylioksi}-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia, sp. 163 °C (hajosi). Puhdas tuote karakterisoitiin massaspektroskopiolla, ohutkerroskromatografiolla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyysin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{29}N_5O_6S$ :

Laskettu: C, 59,57, H, 5,19; N, 12,42.

Saatu: C, 59,75; H, 5,34; N, 12,13.

#### Esimerkki 15

30 Sekoitettua liuosta, jossa oli 1,66 g (0,005 moolia) 4-hydroksi-2-metyyli-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidia liuotettuna 45 ml:aan metyleenikloridia kuivassa typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin 556 mg:lla (0,0055 moolia) trietyyliamiinia  
 35 (0,77 ml). Saatu keltainen liuos jäähdytettiin jäävesihauteella samalla kun lisättiin annoksittain kymmenessä mi-

nuutissa 1,47 g (0,0055 moolia) 1-(4-kloorikarbonylibent-  
syyli)pyridiniumkloridia (valmistuksen Y tuote). Saatua  
reaktioseosta sekoitettiin kylmässä 30 minuuttia ja sitten  
huoneen lämpötilassa (n. 20 °C) 21,5 tuntia. Muodostunut  
5 paksu liete suodatettiin ja pestiin pienellä määrällä me-  
tyleenikloridia, jolloin saatiin 2,3 g valkoista kiinteää  
ainetta, joka sulii 158 - 178 °C:ssa (hajosi). Se kiteytet-  
tiin uudelleen 150 ml:sta isopropanolia ja suodatettiin  
pienen määrän valkoista liukenematonta ainetta poistami-  
10 seksi, minkä jälkeen saatu suodos väkevöitiin tilavuuteen  
noin 125 ml. Saatua valkoinen kiteinen aine otettiin sitten  
talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 620  
mg (22 %) puhdasta 2-metyyli-4-[4-(pyridiniummetyyli)ben-  
soyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-kar-  
15 boksiamidi-1,1-dioksidikloridia, sp. 190 °C (hajosi). Puh-  
das tuote karakterisoitiin ydinmagneettisilla resonanssi-  
tiedoilla ja infrapuna-absorptiospektrillä alkuaineanalyy-  
sin lisäksi.

Analyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{23}ClN_4O_5S$ :

20 Laskettu: C, 59,73; H, 4,12; N, 9,95.

Saatu: C, 59,70; H, 4,22; N, 9,91.

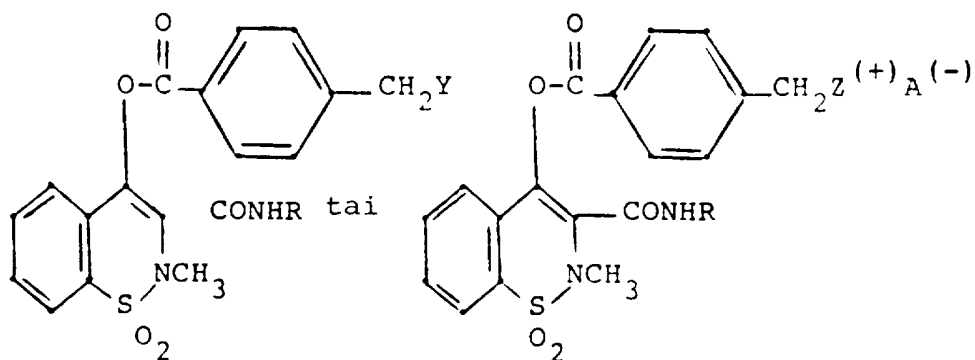
## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5

10

15



20

25

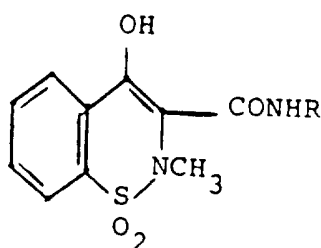
30

35

joissa kaavoissa R on 2-pyridyyli, 6-metyyli-2-pyridyyli, 6-fluori-2-pyridyyli, 6-kloori-2-pyridyyli, 5-metyyli-3-isoksatsolyyli tai 2-tiatsolyyli; Y on N,N-dialkyyliamino, jossa on enintään kolme hiiliatomia kummassakin alkyyliosassa, N-metyyli-N-bentsyyliamino, N-etyyli-N-bentsyyliamino, N-metyyli-N-(β-fenyyl dietyyli)amino, N-etyyli-N-(β-fenyyl dietyyli)amino, N-metyyli-N-sykloalkyyliamino tai N-etyyli-N-sykloalkyyliamino, jolloin sykloalkyyliosassa on enintään kuusi hiiliatomia, N-metyyli-N-fenyliamino, N-etyyli-N-fenyliamino, N-metyyli-N-(p-kloorifenyli)amino, N-etyyli-N-(p-kloorifenyli)amino, N-metyyli-N-(N',N'-dimetyylikarbamoyylimetyyli)amino, N-metyyli-N-(N',N'-dietyylikarbamoyylimetyyli)amino, pyrrolidino, piperidino, 2-metyylipiperidino, 2-etyylipiperidino, homopiperidino, 1-atsasyklo-oktyyli, N-metyylipiperatsino, morfolino tai tiomorfolino; Z on pyridinium, 2-metyylipyridinium, 3-metyylipyridinium, 4-metyylipyridinium, 2,6-dime-

tyylipyridinium, 2,4,6-trimetyylipyridinium, 3-etyylipyridinium, 4-etyylipyridinium, 3-etyyli-4-metyylipyridinium, 4-etyyli-2-metyylipyridinium tai 5-etyyli-2-metyylipyridinium; ja A on farmakologisesti hyväksyttävä anioni, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että oksikaamiyhdiste, jolla on kaava

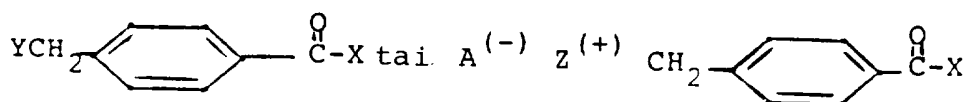
10



15

jossa R merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan asyylihalogenidiyhdisteen, jolla on kaava

20



25

joissa kaavoissa Y, Z ja A merkitsevät samaa kuin edellä ja X on joko kloori tai bromi, tai sen hydrokloridihappoadditiosuolan kanssa.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään vähintään ekvivalenttista moolimäärää asyylihalogenidiyhdistettä oksikaamilähtöaineeseen nähden.

35

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa oleellisesti

vedettömissä olosuhteissa tarkoituksenmukaisen standardiemäksen ainakin ekvivalenttisen määrän läsnäollessa.

5 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktio suoritetaan noin 0 - 50 °C:een lämpötilassa noin puolesta tunnista noin 125 tuntiin.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että liuotin on halogenoitu alempi hiilivety ja standardiemäs on tertiaarinen amiini.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-metyyli-4-[4-(morfolinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-metyyli-4-[4-(piperidinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi.

20 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-metyyli-N-(6-metyyli-2-pyridyyli)-4-[4-(piperidinometyyli)bentsoyylioksi]-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi.

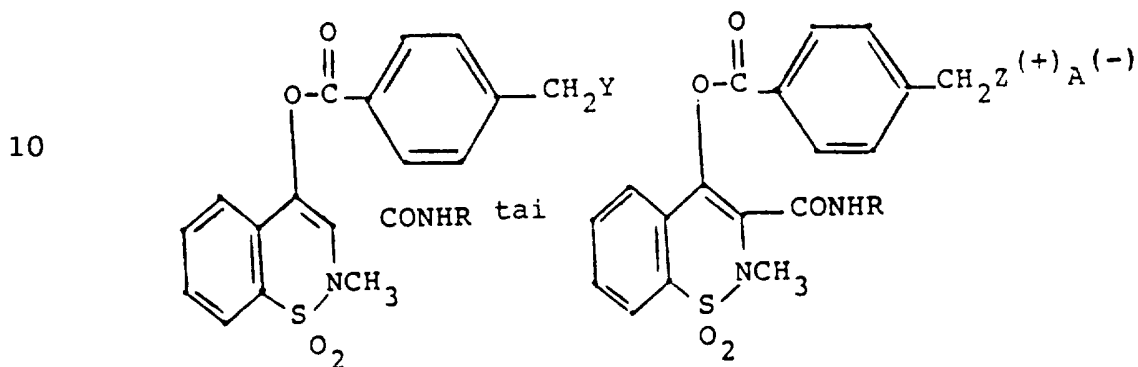
25 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-metyyli-4-[4-(4-metyylipiperatsinometyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidi.

30 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-metyyli-4-[4-(pyridiniummetyyli)bentsoyylioksi]-N-(2-pyridyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksiamidi-1,1-dioksidikloridi.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med formeln

5



15

i vilka formeln R är 2-pyridyl, 6-metyl-2-pyridyl, 6-fluor-2-pyridyl, 6-klor-2-pyridyl, 5-metyl-3-isoxazolyl eller 2-tiazolyl; Y är N,N-dialkylamino med högst tre kolatomer i vardera alkylgruppen, N-metyl-N-bensylamino, N-etyl-N-bensylamino, N-metyl-N-(β-fenyletyl)amino, N-etyl-N-(β-fenyletyl)amino, N-metyl-N-cykloalkylamino eller N-etyl-N-cykloalkylamino, varvid cykloalkylgruppen har högst sex kolatomer, N-metyl-N-fenylamino, N-etyl-N-fenylamino, N-metyl-N-(p-klorfenyl)amino, N-etyl-N-(p-klorfenyl)amino, N-metyl-N-(N',N'-dimetylkarbamoylmetyl)amino, N-metyl-N-(N',N'-dietylkarbamoylmetyl)amino, pyrrolidino, piperidino, 2-metylpiperidino, 2-etylpiperidino, homopiperidino, 1-azacyklooktyl, N-metylpiperazino, morfolino eller tiomorfolino; Z är pyridinium, 2-metylpyridinium, 3-metylpyridinium, 4-metylpyridinium, 2,6-dimetylpyridinium, 2,4,6-trimetylpyridinium, 3-etylpiperidinium, 4-etylpiperidinium, 3-etyl-4-metylpyridinium, 4-etyl-2-metylpyridinium eller 5-etyl-2-metylpyridinium; och A är en farmakolo-

20

25

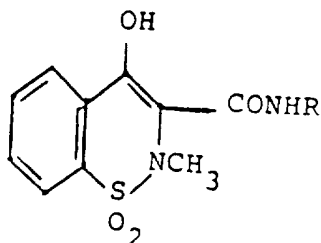
30

35



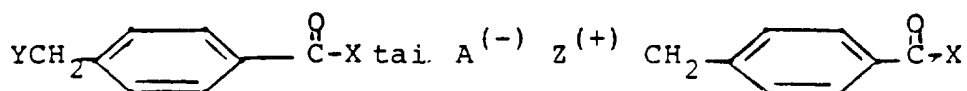
giskt godtagbar ajon, eller för framställning av dess farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en oxikamfärensing med formeln

5



10

15 i vilken R betyder detsamma som ovan, bringas att reagera med en acylhalogenidförening med formeln



20

i vilka formlar Y, Z och A betyder detsamma som ovan och X är antingen klor eller brom, eller med dess hydroklorid-syraadditionssalt.

25

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att åtminstone en ekvivalent molmängd av acylhalogenidföreningen i förhållandet till oxikamutgångsmaterialet används.

30

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i ett reaktiosinert organiskt lösningsmedel i väsentligen vattenfria omständigheter i närvarandet av åtminstone en ekvivalent mängd av en lämplig standardbas.

35

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e - t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i en tempera-

tur av ca. 0 - 50 °C för en halv timme - 125 timmar.

5. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är ett halogene-  
rat nedre kolväte och standardbasen är en tertiär amin.

5 6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 2-metyl-4-[4-(morfolinometyl)-  
bensoyloxi]-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-bensotiazin-3-karboxi-  
amid-1,1-dioxid framställs.

10 7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 2-metyl-4-[4-(piperidinometyl)-  
bensoyloxi]-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-bensotiazin-3-karboxi-  
amid-1,1-dioxid framställs.

15 8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 2-metyl-N-(6-metyl-2-pyridyl)-  
4-[4-(piperidinometyl)bensoyloxi]-2H-1,2-bensotiazin-3-  
karboxiamid-1,1-dioxid framställs.

20 9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 2-metyl-4-[4-(4-metylpiperazino-  
metyl)bensoyloxi]-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-bensotiazin-3-kar-  
boxiamid-1,1-dioxid framställs.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att 2-metyl-4-[4-(pyridiniummetyl)-  
bensoyloxi]-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-bensotiazin-3-karboxi-  
amid-1,1-dioxidiklorid framställs.

