



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2103/96

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 513/04
A61K 31/54

(22) Anmeldetag: 3.12.1996

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1997

(45) Ausgabetag: 25. 6.1998

(73) Patentinhaber:

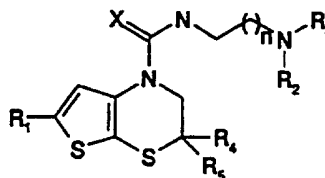
ERKER THOMAS DR.
A-1140 WIEN (AT).
SCHREDER MARIA MAG.
A-1190 WIEN (AT).

(72) Erfinder:

ERKER THOMAS DR.
WIEN (AT).
HEISTRACHER PETER DR.
WIEN (AT).
LEMMENS-GRUBER ROSA DR.
GABLITZ, NIEDERÖSTERREICH (AT).
LEXER ANDREAS MAG.
WIEN (AT).
SCHREDER MARIA MAG.
WIEN (AT).

(54) 1-SUBSTITUIERTE THIENO(2,3-B)(1,4)THIAZIN-DERIVATE SOWIE 4-SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHIAZIN- UND 1,4-BENZOXAZIN-DERIVATE MIT EINER GEWESSPEZIFISCHEN WIRKUNG AUF DIE KONTRAKTIONSKRAFT

(57) Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung sind 1-substituierte Thieno[2,3-b][1,4]thiazin-Derivate sowie 1,4-Benzothiazin- und 1,4-Benzoxazin-Derivate der allgemeinen Formel (1), der allgemeinen Formel (2) und der allgemeinen Formel (3) und deren Säureadditionssalze mit einer gewebsspezifischen Wirkung auf die Kontraktionskraft. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung sind Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (1), der allgemeinen Formel (2) und der allgemeinen Formel (3) und deren Säureadditionssalze, vorzugsweise als Substanzen mit einer gewebsspezifischen Wirkung auf die Kontraktionskraft.

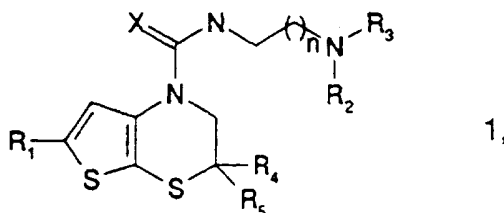


1,

Die Erfindung betrifft Thieno[2,3-b][1,4]thiazin-Derivate mit einer basischen Seitenkette in Position 1 und deren Salze, deren Herstellung und deren Verwendung sowie 1,4-Benzothiazin- und 1,4-Benzoxazin-Derivate mit einer basischen Seitenkette in Position 4 und deren Salze, deren Herstellung und deren Verwendung.

Bei den in der gegenständlichen Erfindung beschriebenen Verbindungen handelt es sich um neue Substanzen mit einer Thieno[2,3-b][1,4]thiazin- bzw. 1,4-Benzothiazin- bzw. 1,4-Benzoxazin-Teilstruktur, die eine relaxierende Wirkung auf verschiedene Gewebe (z.B.: terminale Ilea, Aortenstreifen, Papillarmuskel) sowie auf die Spontanfrequenz isolierter rechter Vorhöfe besitzen.

Die gegenständliche Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel

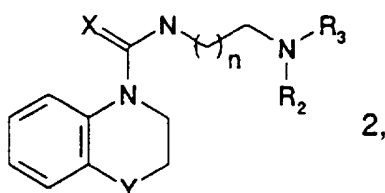


worin R_1 ein niedrigmolekulares Alkyl ($C_1 - C_7$) oder Arylalkyl bedeutet und für X ein Schwefel- bzw. Sauerstoffatom oder eine N-CN-Gruppierung und für n 1 oder 2 einzusetzen sind. Die beiden gezeigten exocyclischen Stickstoffe können ein weiteres Mal über eine Kohlenstoffkette verbunden sein. Der Aminstickstoff kann dann wiederum alkyliert sein.

Die Reste R_2 und R_3 sind gleich oder verschieden und sind unabhängig voneinander niedrigmolekulares Alkyl ($C_1 - C_7$), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl oder aber R_2 und R_3 sind so beschaffen, daß der Stickstoff in einem Ring mittlerer Größe inkorporiert ist, der auch ein weiteres Heteroatom (Stickstoff oder Sauerstoff) enthalten kann. An einen solchen Ring kann ein weiterer aromatischer (z.B. unter Ausbildung einer Isochinolinyl-Teilstruktur) oder auch nichtaromatischer Ring anneliert sein. Die Reste R_4 und R_5 können Wasserstoff oder niedrigmolekulares Alkyl sein. Gegebenenfalls können solche Verbindungen durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sowie deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise als Substanzen mit einer gewebsspezifischen Wirkung auf die Kontraktionskraft.

Die gegenständliche Erfindung betrifft weiters neue Verbindungen der allgemeinen Formel



wobei für X und Y ein Schwefel- bzw. Sauerstoffatom und für n die Werte 1 oder 2 einzusetzen sind. Die beiden gezeigten exocyclischen Stickstoffe können ein weiteres Mal über eine Kohlenstoffkette verbunden sein. Der Aminstickstoff kann dann wiederum alkyliert sein.

Die Reste R_2 und R_3 sind gleich oder verschieden und sind unabhängig voneinander niedrigmolekulares Alkyl ($C_1 - C_7$), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl oder aber R_2 und R_3 sind so beschaffen, daß der Stickstoff in einem Ring mittlerer Größe inkorporiert ist, der auch ein weiteres Heteroatom (Stickstoff oder Sauerstoff) enthalten kann. An einen solchen Ring kann ein weiterer aromatischer (z.B. unter Ausbildung einer Isochinolinyl-Teilstruktur) oder auch nichtaromatischer Ring anneliert sein. Gegebenenfalls können solche Verbindungen durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

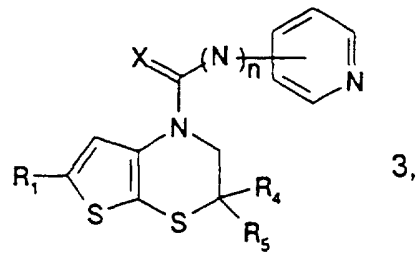
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 sowie deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise als Substanzen mit einer gewebsspezifischen Wirkung auf die Kontraktionskraft.

AT 403 918 B

Die gegenständliche Erfindung betrifft ebenfalls neue Verbindungen der allgemeinen Formel

5

10



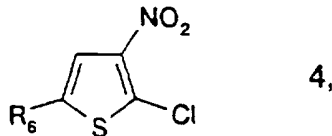
worin R_1 ein niedrigmolekulares Alkyl ($C_1 - C_7$) oder Arylalkyl bedeutet und für X ein Schwefel- bzw. Sauerstoffatom und für n die Werte 0 oder 1 einzusetzen sind. Die Reste R_4 und R_5 können Wasserstoff oder niedrigmolekulares Alkyl sein. Gegebenenfalls können solche Verbindungen durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 3 sowie deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise als Substanzen mit einer gewebsspezifischen Wirkung auf die Kontraktionskraft.

Bei den in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen handelt es sich um grundsätzlich neue Strukturtypen.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 (s. Beispiel 1) kann nun grundsätzlich dadurch erfolgen, daß man ein in an sich bekannter Weise herstellbares 5-substituiertes 2-Chlor-3-nitrothiophen (C.D.Hurd, K.L.Kreuz; J. Am. Chem. Soc. 74, 2965 (1952)) der allgemeinen Formel

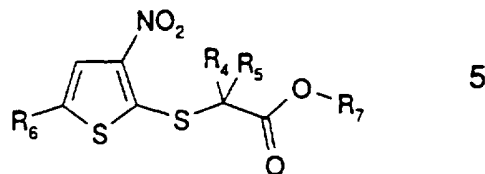
30



worin R_6 ein niedrigmolekulares Acyl ($C_1 - C_7$) bedeutet, in Position 2 in an sich bekannter Weise mit geeigneten Mercaptoessigsäureester-Derivaten bzw. Mercaptoessigsäure-Derivaten substituiert oder aber nach Herstellung des Natriumsalzes der 5-Acyl-2-mercapto-3-nitrothiophen-Verbindung mit Natriumsulfid Nonahydrat oder ähnlichen Sulfiden aus 4 dieses Alkalisalz mit geeigneten 2-Halogenessigsäureester-Derivaten (s. Beispiel 2) bzw. 2-Halogenessigsäure-Derivaten (s. Beispiel 3) umsetzt und zu Verbindungen der allgemeinen Formel

40

45

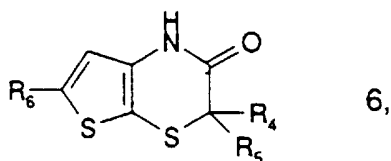


gelangt (tw. literaturbekannt: T.Erker, I.Puschmann, Heterocycles 36, 1323 (1993)), worin R_4 und R_5 dieselbe Bedeutung besitzen wie in der allgemeinen Formel 1 und R_6 dieselbe Bedeutung hat wie in Formel 4. R_7 ist ein niedrigmolekularer Alkylrest oder ein Wasserstoff.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 5 können durch Reduktion mit z.B. Eisen/Eisessig oder ähnliche geeignete Verfahren und anschließende Cyclisierung mit geeigneten Mitteln wie z.B. Erhitzen in Polyphosphorsäure die entsprechenden Lactame der allgemeinen Formel

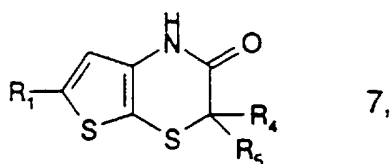
55

5



worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 5, erhalten werden. Durch
 10 Reduktion der Carbonylfunktion des Restes R₆ mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie z.B. Triethylsilan/Trifluoressigsäure erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel

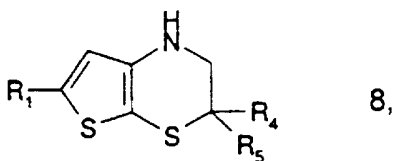
15



20

worin die Reste R₁, R₄ und R₅ dieselbe Bedeutung wie in der allgemeinen Formel 1 haben. Lactame der
 allgemeinen Formel 7 können durch Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie z.B. LiAlH₄ zu
 Aminen der allgemeinen Formel

25

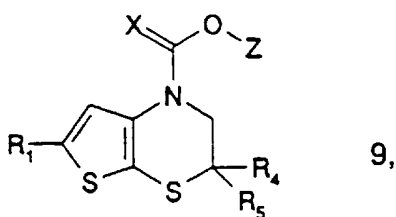


30

worin die Reste dieselbe Bedeutung wie in der allgemeinen Formel 1 haben, umgesetzt werden.

Aus den Aminen der allgemeinen Formel 8 werden durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-4-
 35 nitrophenylester oder Chlorthioameisensäure-O-(3-tert.-butylphenylester) oder Cyancarbimidsäurediphenylester
 oder anderen, geeigneten Kohlensäurederivaten Verbindungen der allgemeinen Formel

40

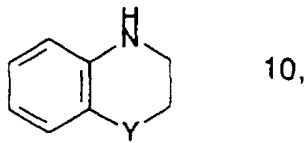


45

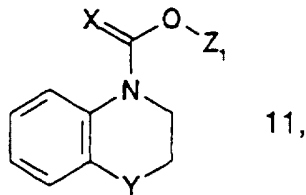
worin R₁, R₄, R₅ und X dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1 und Z 4-Nitrophenyl, 3-
 50 tert.-Butylphenyl oder Phenyl oder dergleichen mehr bedeutet, hergestellt, welche mit den entsprechenden
 Aminen zu Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden und gegebenenfalls durch Reaktion
 mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 (s. Beispiel 4) kann nun auf grundsätzlich
 neuem Weg dadurch erfolgen, daß man einen in an sich bekannter Weise herstellbaren Benzoheterocyclus
 (Cyberman-Craig et al., Aust. J. Chem. 8, 252 (1955) und 9, 397 (1956)) der allgemeinen Formel

55



70 worin Y dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 2, mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester oder Chlorthioameisensäure-O-(3-tert.-butylphenylester) oder anderen, geeigneten Kohlensäurederivaten zu Verbindungen der allgemeinen Formel

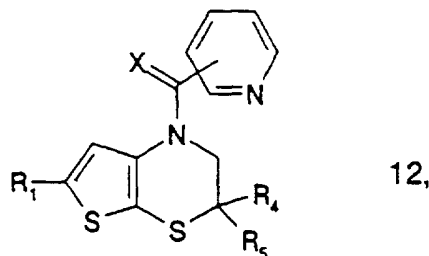


20 worin X und Y dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 2 und Z₁ 4-Nitrophenyl oder 3-tert.-Butylphenyl oder dergleichen bedeutet, umgesetzt, welche im anschließenden Schritt mit den entsprechenden Aminverbindungen der allgemeinen Formel 2 geben und welche gegebenenfalls durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

25 Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 3 kann

A)

ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 8 durch Umsetzung mit Pyridincarbonsäurechlorid (s. Beispiel 5) bzw. Pyridincarbonylchlorid und Schwefel erfolgen, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel



40 worin R₁, R₄, R₅ und X dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 3, erhält, welche gegebenenfalls durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

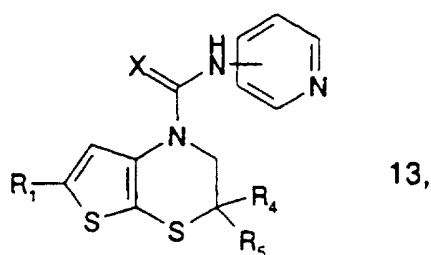
45 Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 3 kann aber auch

B)

ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 8 durch Umsetzung mit Pyridylcarbaminsäure-4-nitrophenylester (s. Beispiel 6) bzw. Pyridylthiocarbaminsäure-O-ethylester erfolgen, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel

50

55



worin R_1 , R_4 , R_5 und X dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 3, erhält, welche gegebenenfalls durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

15 **Beispiele:**

Beispiel 1:

20 **6-Benzyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (HO5)**

19g frisch geglühtes K_2CO_3 werden mit 9,86g Mercaptoessigsäureethylester in 100ml trockenem Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre suspendiert. Mittels Septumtechnik wird eine Lösung von 11,7g 5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophen in wenig Tetrahydrofuran zugegeben. Man läßt über Nacht rühren, gießt dann auf Eiswasser/Ethanol und erhält nach Umkristallisation mit Ethanol 12,22g 2-(5-Benzoyl-3-nitro-2-thienylthio)essigsäureethylester als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von $95^\circ C$.

1H -NMR: δ_{ppm} ($CDCl_3$) = 1,34 (t, 3H); 3,98 (s, 2H); 4,30 (q, 2H); 7,52-7,86 (m, 5H); 8,06 (s, 1H);

12,2g davon werden in 350ml Eisessig, 27ml Methanol und 27ml Wasser bei $50^\circ C$ gelöst. Nach der portionsweisen Zugabe von 13,5g Eisenpulver wird bei $60^\circ C$ 2,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgenutscht. Nach Umkristallisation aus Dimethylformamid/Wasser (7+3) erhält man 8,4g 6-Benzoyl-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-2(3H)-on als orangefarbene Nadeln mit einem Schmelzpunkt von $235^\circ C$.

1H -NMR: δ_{ppm} ($CDCl_3$) = 3,52 (s, 2H); 7,38-7,89 (m, 6H); 10,63 (s, 1H);

4,8g davon werden unter Argon mit 26ml Trifluoressigsäure und 14ml Triethylsilan versetzt. Man läßt die geschlossene Apparatur zwei Tage bei $50^\circ C$ rühren (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad gekühlt und mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,3g 6-Benzyl-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-2(3H)-on als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von $135^\circ C$.

1H -NMR: δ_{ppm} ($CDCl_3$) = 3,42 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 6,46 (s, 1H); 7,17-7,34 (m, 5H); 9,57 (s_{breit} , 1H);

3,1g davon werden unter Argonatmosphäre in 60ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, worauf 18ml 1-molare Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran zugetropft werden. Nach 3,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit Ethylacetat/Ethanol vernichtet. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und gegen Wasser geschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Es verbleiben nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Ethylacetat/Triethylamin 6+3+1) 2,22g 6-Benzyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin als braunes Öl.

1H -NMR: δ_{ppm} ($CDCl_3$) = 2,90-2,96 (m, 2H); 3,34 (s_{breit} , 1H); 3,49-3,60 (m, 2H); 3,95 (s, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,15-7,36 (m, 5H);

3,46g davon werden in einem trockenen Dreihalskolben in 60ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Zur Lösung tropft man 1,96ml trockenes Triethylamin und 2,82g in wenig Tetrahydrofuran gelösten Chlorameisensäure-4-nitrophenylester. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur rühren. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird mit Ethylacetat/5%-iger $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Durch Umkristallisieren des Rückstandes in Ethylacetat erhält man 4,6g 6-Benzyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carbonsäure-4-nitrophenylester als gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von $151^\circ C$.

1H -NMR: δ_{ppm} ($CDCl_3$) = 3,18-3,26 (m, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,12-4,37 (m, 2H); 6,88 (s_{breit} , 1H); 7,19-7,38 (m, 7H); 8,26 (AB-System, A-Teil, 2H);

820mg davon werden mit 400mg N-Methylpiperazin in 10ml absolutem Tetrahydrofuran bei $60^\circ C$ 20

Stunden rückflußerhitzt. Danach werden das Lösungsmittel und das überschüssige Amin abrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin 8 + 1 + 1) des öligen Rückstands erhält man 600mg 6-Benzyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin als Öl.

- 5 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 2,25 (s, 3H); 2,24-2,28 (m, 4H); 3,11-3,16 (m, 2H); 3,26-3,29 (m, 4H); 3,87-3,91 (m, 2H); 3,98 (s, 2H); 6,58 (s, 1H); 7,18-7,35 (m, 5H);

Dieselbe Art der Herstellung erfolgt bei folgenden Substanzen:

- 10 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (MSD17)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,25 (t, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,33-2,43 (m, 4H); 2,72 (q, 2H); 3,11-3,21 (m, 2H); 3,29-3,40 (m, 4H); 3,87-3,96 (m, 2H); 6,61 (s, 1H);
- N-(2-Dimethylaminoethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MSD23)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,27 (t, 3H); 2,22 (s, 6H); 2,42 (t, 2H); 2,74 (q, 2H); 3,06-3,15 (m, 2H); 3,33 (dt, 2H); 3,94-4,04 (m, 2H); 5,69-5,82 (m, 1H); 6,74 (s, 1H);
- 15 N-[2-[N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methylamino]ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]-thiazin-1-carboxamid (MSD27)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,26 (t, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,49-2,70 (m, 6H); 2,73 (q, 2H); 3,03-3,23 (m, 2H); 3,27-3,42 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,93-4,07 (m, 2H); 5,65-5,80 (m, 1H); 6,60-6,89 (m, 4H);
- 20 N-(3-Diethylaminopropyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MSD28)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 0,91 (t, 6H); 1,27 (t, 3H); 1,64 (quint, 2H); 2,31-2,58 (m, 6H); 2,74 (q, 2H); 3,03-3,18 (m, 2H); 3,36 (dt, 2H); 3,89-4,05 (m, 2H); 6,32-6,50 (m, 1H); 6,70 (s, 1H);
- 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-benzyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (MS48)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,24 (t, 3H); 2,32-2,56 (m, 4H); 2,70 (q, 2H); 3,07-3,20 (m, 2H); 3,23-3,41 (m, 4H); 3,50 (s, 2H); 3,82-3,96 (m, 2H); 6,60 (s, 1H); 7,17-7,38 (m, 5H);
- 25 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(2-[4-morpholino]ethyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MS55)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,29 (t, 3H); 2,34-2,62 (m, 6H); 2,78 (q, 2H); 3,03-3,21 (m, 2H); 3,26-3,47 (m, 2H); 3,54-3,79 (m, 4H); 3,92-4,06 (m, 2H); 5,75 (s_{breit} , 1H); 6,73 (s, 1H);
- 30 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MS57)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,27 (t, 3H); 1,65-1,88 (m, 4H); 2,42-2,57 (m, 4H); 2,60 (t, 2H); 2,74 (q, 2H); 3,04-3,20 (m, 2H); 3,29-3,46 (m, 2H); 3,94-4,07 (m, 2H); 5,78 (s_{breit} , 1H); 6,72 (s, 1H);
- 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(2-piperidinoethyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MS58)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,28 (t, 3H); 1,33-1,60 (m, 6H); 2,21-2,50 (m, 6H); 2,77 (q, 2H); 3,04-3,19 (m, 2H); 3,25-3,41 (m, 2H); 3,91-4,06 (m, 2H); 5,86 (s_{breit} , 1H); 6,75 (s, 1H);
- 35 N-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MS68)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 0,98 (t, 3H); 2,34 (q, 2H); 2,60-2,84 (m, 6H); 3,04-3,16 (m, 2H); 3,39-3,52 (m, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,93-4,50 (m, 2H); 5,85-5,98 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,62 (s, 1H);
- 40 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)thiocarbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (MS74)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,24 (t, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,35-2,50 (m, 4H); 2,70 (q, 2H); 3,16-3,29 (m, 2H); 3,59-3,78 (m, 4H); 4,28-4,43 (m, 2H); 6,39 (s, 1H);
- N-[2-[N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methylamino]ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MS93)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,26 (t, 3H); 1,41 (s, 6H); 2,31 (s, 3H); 2,49-2,85 (m, 8H); 3,36 (dt, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,75 (s_{breit} , 1H); 6,59-6,82 (m, 4H);
- 45 [(6-Ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-yl)(4-methyl-1-piperazinyl)-methyl]cyanamid (MS98)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,25 (t, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,34-2,54 (m, 4H); 2,71 (q, 2H); 3,14-3,27 (m, 2H); 3,28-3,62 (m, 4H); 3,99-4,16 (m, 2H); 6,30 (s, 1H);
- 50 N-Cyano-N'-[2-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methylamino]ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazinamidin (MS99)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 1,24 (t, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,53-2,65 (m, 6H); 2,70 (q, 2H); 3,09-3,22 (m, 2H); 3,54-3,69 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,03-4,18 (m, 2H); 6,13 (s_{breit} , 1H); 6,47-6,93 (m, 4H);
- 55 6-Benzyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (HO4)
 $^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 2,18 (s, 6H); 2,39 (t, 2H); 3,08-3,11 (m, 2H); 3,31 (dt, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,94-4,04 (m, 2H); 5,62-5,78 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,19-7,35 (m, 5H);

AT 403 918 B

6-Benzyl-N-(3-diethylaminopropyl)-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (HO6)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 0,93 (t, 6H); 1,63 (quint, 2H); 2,38-2,51 (m, 6H); 3,05-3,10 (m, 2H); 3,33 (dt, 2H); 3,92-3,95 (m, 2H); 4,01 (s, 1H); 6,22-6,38 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,19-7,30 (m, 5H);

6-Benzyl-N-[2-[N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]-ethyl]-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]-thiazin-1-carboxamid (HO7)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,26 (s, 3H); 2,49-2,67 (m, 6H); 3,06-3,09 (m, 2H); 3,32 (2t, 2H); 3,83 (s, 6H); 3,94-4,00 (m, 2H); 4,03 (s, 2H); 5,60-5,69 (m, 1H); 6,61-6,78 (m, 4H); 7,14-7,32 (m, 5H);

6-Benzyl-1-[(4-benzyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (HO8)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,29-2,32 (m, 4H); 3,09-3,12 (m, 2H); 3,25-3,28 (m, 4H); 3,45 (s, 2H); 3,85-3,89 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 6,58 (s, 1H); 7,17-7,37 (m, 10H);

6-Benzyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin oxalat (HO5Ox)

373 mg 6-Benzyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b]-[1,4]thiazin und 90mg Oxalsäure werden jeweils in absolutem Ethanol gelöst. Nach Vereinigung der Lösungen versetzt man bis zur leichten Trübung mit absolutem Ether. Nach Auskristallisation im Kühlschrank erhält man 6-Benzyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin oxalat mit einem Schmelzpunkt von 137 °C.

Dieselbe Art der Herstellung erfolgt bei folgenden Substanzen:

6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin fumarat (MSD17F), Schmelzpunkt: 138-141 °C (anstelle der Oxalsäure wurde Fumarsäure eingesetzt)

N-(2-Dimethylaminoethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid oxalat (MSD23Ox), Schmelzpunkt: 177-178 °C

N-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]-thiazin-1-carboxamid oxalat (MSD27Ox), Schmelzpunkt: 146-149 °C

N-(3-Diethylaminopropyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid oxalat (MSD28Ox), Schmelzpunkt: 112-114 °C

6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-benzyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin oxalat (MS48Ox), Schmelzpunkt: 191-194 °C

6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(2-[4-morpholino]ethyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid oxalat (MS55Ox), Schmelzpunkt: 155 °C

6-Ethyl-2,3-dihydro-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid oxalat (MS57Ox), Schmelzpunkt: 149-150 °C

6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(2-piperidinoethyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid oxalat (MS58Ox), Schmelzpunkt: 153 °C

6-Benzyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid oxalat (HO4Ox), Schmelzpunkt: 146 °C

6-Benzyl-N-(3-diethylaminopropyl)-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid oxalat (HO6Ox), Schmelzpunkt: 155 °C

6-Benzyl-N-[2-[N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]-ethyl]-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]-thiazin-1-carboxamid oxalat (HO7Ox), Schmelzpunkt: 86 °C

N-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoly)ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]-thiazin-1-carboxamid hydrochlorid (MS68HCl)

448mg N-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoly)ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b]-[1,4]thiazin-1-carboxamid werden in trockenem Ethylacetat gelöst und tropfenweise mit etherischer HCl versetzt. Nach einigen Stunden Kühlen erhält man N-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoly)ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid hydrochlorid als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 135-137 °C.

Dieselbe Art der Herstellung erfolgt bei folgender Substanz:

6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)thiocarbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin hydrochlorid (MS74HCl), Schmelzpunkt: 210-211 °C

Beispiel 2:**2-(5-Acetyl-3-nitro-2-thienylthio)-2-methylpropionsäureethylester**

5 5,76g fein verriebenes Natriumsulfid Nonahydrat werden mit Dimethylformamid (MS) unter Argon suspendiert, nach 30 min portionsweise mit 4,95g 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophen versetzt und eine Stunde gerührt. Anschließend werden 7,2ml Bromisobuttersäureethylester zugespritzt. Nach 48-stündiger Reaktion bei 50 °C wird das Reaktionsgemisch auf 1,5l Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abge-

10 104 °C erhält.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1,29 (t, 3H); 1,79 (s, 6H); 2,56 (s, 3H); 4,25 (q, 2H); 8,12 (s, 1H);

Beispiel 3:**2-(5-Acetyl-3-nitro-2-thienylthio)-3-phenylpropionsäure**

2,4g fein verriebenes Natriumsulfid Nonahydrat werden mit 50ml absolutem Ethanol unter Argon suspendiert, nach 30 min portionsweise mit 2,06g 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophen versetzt und eine Stunde gerührt. Danach werden 4,58g 2-Brom-3-phenylpropionsäure, gelöst in wenig Ethanol, zugespritzt. Nach 16

20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch angesäuert und auf 400ml Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgenutscht und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,96g Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184-186 °C.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,53 (s, 3H); 3,04-3,87 (m, 2H); 4,03-4,36 (m, 1H); 7,04-7,48 (m, 5H); 8,08 (s, 1H); 8,6 (s_{breit}, 1H);

25

Beispiel 4:**N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxamid (MS66)**

30 3,38g 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin werden in 80ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Zur Lösung tropft man 3,6ml trockenes Triethylamin und 5,04g in wenig Tetrahydrofuran gelösten Chlorameisensäure-4-nitrophenylester. Man läßt 30 min bei Raumtemperatur rühren. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird mit Ethylacetat/5%-iger NaHCO₃-Lösung ausgeschüttet, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Durch Umkristallisieren des Rückstandes in Ethanol erhält man 4,96g 2H-1,4-Benzoxazin-4(3H)-

35 carbonsäure-4-nitrophenylester als hellbeige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 136-137 °C.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 3,91-4,22 (m, 2H); 4,28-4,45 (m, 2H); 6,81-7,17 (m, 3H); 7,28-7,45 (m, 2H); 7,48-8,16 (m, 1H); 8,18-8,35 (m, 2H);

900mg davon werden in 15ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,66ml N,N-Dimethylaminoethylamin versetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei 70 °C wird das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in

40 Ethylacetat aufgenommen und gegen Wasser, 5%-ige Natronlauge und nochmals gegen Wasser gewaschen. Die organische Phase wird nach Trocknen über Na₂SO₄ eingedampft. Man erhält nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin 8 + 1 + 1) 582mg N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxamid als braunes Öl.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,22 (s, 6H); 2,43 (t, 2H); 3,37 (dt, 2H); 3,81-3,92 (m, 2H); 4,18-4,30 (m, 2H); 5,97 (s_{breit}, 1H); 6,82-7,12 (m, 3H); 7,25-7,36 (m, 1H);

45

Dieselbe Art der Herstellung erfolgt bei folgenden Substanzen:

3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzothiazin (MS63)

50 ¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,26 (s, 3H); 2,24-2,35 (m, 4H); 3,13-3,36 (m, 6H); 3,83-3,99 (m, 2H); 6,87-7,14 (m, 3H); 7,16-7,26 (m, 1H);

3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzoxazin (MS64)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,31 (s, 3H); 2,40 (t, 4H); 3,43 (t, 4H); 3,63-3,76 (m, 2H); 4,24-4,41 (m, 2H); 6,77-6,99 (m, 3H); 7,06-7,19 (m, 1H);

N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-4-carboxamid (MS65)

55 ¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,18 (s, 6H); 2,38 (t, 2H); 3,13-3,24 (m, 2H); 3,31 (dt, 2H); 3,88-4,02 (m, 2H); 5,56-5,73 (m, 1H); 6,99-7,12 (m, 2H); 7,17-7,28 (m, 2H);

N-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-4-carboxamid

(MS83)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,25 (s, 3H); 2,44-2,70 (m, 6H); 3,18 (t, 2H); 3,25-3,40 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,94 (t, 2H); 5,62-5,79 (m, 1H); 6,58-6,70 (m, 2H); 6,70-6,81 (m, 1H); 6,98-7,13 (m, 2H); 7,15-7,28 (m, 2H);

5 N-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-2H-1,4-benzoxazin-4(3H)-carboxamid (MS84)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2,29 (s, 3H); 2,49-2,72 (m, 6H); 3,35 (dt, 2H); 3,78-3,94 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,18-4,29 (m, 2H); 5,89-6,06 (m, 1H); 6,60-6,81 (m, 3H); 6,81-6,98 (m, 2H); 6,99-7,13 (m, 1H); 7,24-7,37 (m, 1H);

10 **N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxamid oxalat (MS66Ox)**

249mg N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxamid und 90mg Oxalsäure werden jeweils in absolutem Ethanol gelöst. Nach Vereinigung der Lösungen versetzt man bis zur leichten Trübung mit absolutem Ether. Nach Auskristallisation im Kühlschrank erhält man N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxamidoxalat mit einem Schmelzpunkt von 151-152 °C.

Dieselbe Art der Herstellung erfolgt bei folgenden Substanzen:

3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzothiazin fumarat (MS63F), Schmelzpunkt: 20 155-158 °C (anstelle der Oxalsäure wurde Fumarsäure eingesetzt)

N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-4-carboxamid oxalat (MS65Ox), Schmelzpunkt: 139-142 °C

N-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-2H-1,4-benzoxazin-4(3H)-carboxamid oxalat (MS84Ox), Schmelzpunkt: 123-126 °C

25

3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzoxazin hydrochlorid (MS64HCl)

261mg 3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzoxazin werden in trockenem Ethylacetat gelöst und tropfenweise mit etherischer HCl versetzt. Nach einigen Stunden Kühlen erhält man 3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzoxazin hydrochlorid als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 232-234 °C.

30

Beispiel 5:

35 **6-Ethyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (MS69)**

925mg 6-Ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin werden in 20ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, wonach 1,4ml Triethylamin und 890mg Nicotinsäurechlorid Hydrochlorid zugegeben werden. Nach dreistündiger Reaktion bei 70 °C wird das Lösungsmittel abrotiert. Den Rückstand nimmt man in Ethylacetat auf und wäscht mit 5%-iger NaHCO₃-Lösung. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Ethylacetat 2 + 8) erhält man 956mg 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin als gelbes Öl.

40

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1,08 (t, 3H); 2,39-2,70 (m, 2H); 3,10-3,37 (m, 2H); 4,00-4,32 (m, 2H); 7,17-7,44 (m, 2H); 7,65-7,89 (m, 1H); 8,54-8,81 (m, 2H);

45

Dieselbe Art der Herstellung erfolgt bei folgender Substanz:

6-Ethyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (MS105)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 0,87-1,25 (m, 3H); 1,49 (s, 6H); 2,36-2,75 (m, 2H); 3,68-4,13 (m, 2H); 7,21-7,47 (m, 1H); 7,72-7,92 (m, 1H); 8,55-8,85 (m, 2H);

50

6-Ethyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin hydrochlorid (MS69HCl)

290mg 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin werden in trockenem Ethylacetat gelöst und tropfenweise mit etherischer HCl versetzt. Nach einigen Stunden Kühlen erhält man Ethyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin hydrochlorid als gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 130 °C.

55

Beispiel 6:**6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MS87)**

5 370mg 6-Ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin werden in 10ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 777mg 3-Pyridylcarbaminsäure-4-nitrophenylester versetzt. Nach 5-stündigem Refluxieren bei 80 °C wird das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und gegen Wasser, gesättigte NaHCO₃-Lösung und nochmals Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Tolu-
10 ol/Ethylacetat 2 + 8) erhält man 298mg festes 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid mit einem Schmelzpunkt von 130-134 °C.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1,29 (t, 3H); 2,78 (q, 2H); 3,07-3,27 (m, 2H); 3,93-4,12 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 7,15-7,36 (m, 2H); 7,95-8,11 (m, 1H); 8,22-8,34 (m, 1H); 8,36-8,46 (m, 1H);

15 Dieselbe Art der Herstellung erfolgt bei folgender Substanz:

6-Ethyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid (MS106)

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1,29 (t, 3H); 1,46 (s, 6H); 2,78 (q, 2H); 3,85 (s, 2H); 6,76 (s, 1H); 7,18-7,40 (m, 2H); 7,99-8,11 (m, 1H); 8,20-8,34 (m, 1H); 8,36-8,50 (m, 1H);

20

6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid hydrochlorid (MS87HCl)

305mg 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid werden in trockenem Ethylacetat gelöst und tropfenweise mit etherischer HCl versetzt. Nach einigen Stunden Kühlen erhält man
25 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid hydrochlorid als gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 180-182 °C.

Pharmakologische Daten:

30 Die Testsubstanzen wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Kontraktionskraft (f_c) verschiedener isolierter Präparate des Meerschweinchens (terminale Ileä, Aortenstreifen, Papillarmuskel (PM) des Meerschweinchenherzens) sowie auf die Spontanfrequenz (f) isolierter rechter Vorhöfe des Meerschweinchenherzens untersucht. Die f_c terminaler Ileä und Aortenstreifen (vorkontrahiert mit kaliumreicher Nährlösung) sowie von Papillarmuskeln (elektrisch stimuliert, 1 Hz) wurde isometrisch gemessen. Alle Testsubstanzen
35 führten zu einer konzentrationsabhängigen Reduktion der f_c. Von den Konzentrations-Wirkungskurven wurden die EC₅₀-Werte (Tabelle) graphisch ermittelt. Durch Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration konnte die negativ inotrope Wirkung aller am Papillarmuskel untersuchten Testsubstanzen antagonisiert werden. Die Spontanfrequenz (f) isolierter rechter Vorhöfe (RVH) des Meerschweinchenherzens wurde ebenfalls konzentrationsabhängig reduziert. Die entsprechenden EC₅₀-Werte sind in der Tabelle wiedergegeben.
40 Die Versuchsergebnisse lassen auf eine calciumantagonistische Wirkung aller untersuchten Testsubstanzen schließen.

Die chemischen Namen der in der Tabelle angeführten Substanzen können den angegebenen Beispielen entnommen werden.

45

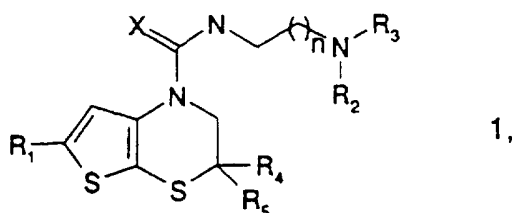
50

55

Substanz	EC ₅₀ (μmol/l)			
	Ileum (f _c)	Aorta (f _c)	Herz	
			PM (f _c)	RVH (f)
MSD 17 F	29,8	-	13,0	145,0
MSD 23 Ox	52,5	-	7,3	125,0
MSD 27 Ox	0,84	-	9,2	12,4
MSD 28 Ox	24,8	-	5,3	39,0
HO 4 Ox	6,4	15,5	-	-
HO 5 Ox	3,4	keine Wirkung bis zu 300 μmol/l	4,9	28,0
HO 6 Ox	2,2	4,2	-	-
HO 7 Ox	0,18	0,17	23,2	14,8

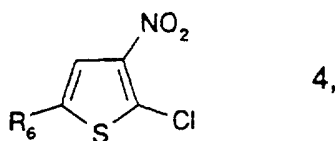
20 Patentansprüche

1. In Position 1 substituierte Thieno[2,3-b][1,4]thiazine der allgemeinen Formel



worin R₁ ein niedrigmolekulares Alkyl (C₁ - C₇) oder Arylalkyl bedeutet und für X ein Schwefel- bzw. Sauerstoffatom oder eine N-CN Gruppierung und für n 1 oder 2 einzusetzen sind. Die beiden gezeigten exocyclischen Stickstoffe können ein weiteres Mal über eine Kohlenstoffkette verbunden sein. Der Aminstickstoff kann dann wiederum alkyliert sein. Die Reste R₂ und R₃ sind gleich oder verschieden und sind unabhängig voneinander niedrigmolekulares Alkyl (C₁ - C₇), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl oder aber R₂ und R₃ sind so beschaffen, daß der Stickstoff in einem Ring mittlerer Größe inkorporiert ist, der auch ein weiteres Heteroatom (Stickstoff oder Sauerstoff) enthalten kann. An einen solchen Ring kann ein weiterer aromatischer (z.B. unter Ausbildung einer Isochinolinyl-Teilstruktur) oder auch nichtaromatischer Ring anneliert sein. Die Reste R₄ und R₅ können Wasserstoff oder niedrigmolekulares Alkyl sein. Gegebenenfalls können solche Verbindungen durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 5-substituiertes 2-Chlor-3-nitrothiophen (C.D.Hurd, K.L.Kreuz; J. Am. Chem. Soc. 74, 2965 (1952)) der allgemeinen Formel

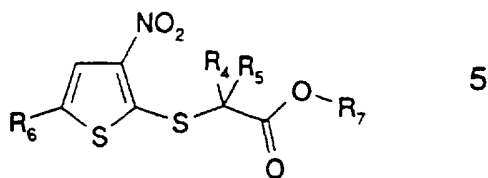


worin R₆ ein niedrigmolekulares Acyl (C₁ - C₇) bedeutet, in Position 2 in an sich bekannter Weise mit

geeigneten Mercaptoessigsäureester-Derivaten bzw. Mercaptoessigsäure-Derivaten substituiert oder aber nach Herstellung des Natriumsalzes der 5-Acyl-2-mercapto-3-nitrothiophen-Verbindung mit Natriumsulfid Nonahydrat oder ähnlichen Sulfiden aus 4 dieses Alkalisalz mit geeigneten 2-Halogenessigsäureester-Derivaten bzw. Halogenessigsäure-Derivaten umsetzt und zu Verbindungen der allgemeinen Formel

5

10



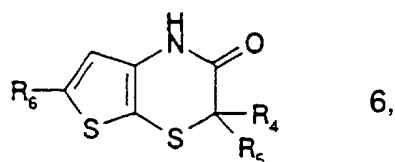
15

gelangt (teilweise literaturbekannt: T. Erker, I. Puschmann, Heterocycles 36, 1323 (1993)), worin R₄ und R₅ dieselbe Bedeutung besitzen wie in der allgemeinen Formel 1, R₆ dieselbe Bedeutung hat wie in Formel 4 und R₇ ein niedrigmolekularer Alkylrest oder ein Wasserstoff ist.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 5 können durch Reduktion mit z.B. Eisen/Eisessig oder ähnliche geeignete Verfahren und anschließende Cyclisierung mit geeigneten Mitteln wie z.B. Erhitzen in Polyphosphorsäure die entsprechenden Lactame der allgemeinen Formel

20

25

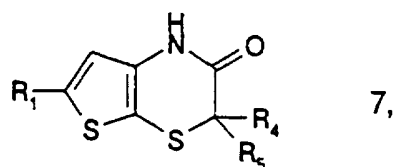


30

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 5, erhalten werden. Durch Reduktion der Carbonylfunktion des Restes R₆ mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie z.B. Triethylsilan/Trifluoressigsäure erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel

35

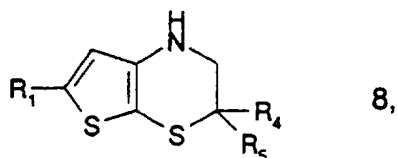
40



worin die Reste R₁, R₄ und R₅ dieselbe Bedeutung wie in der allgemeinen Formel 1 haben. Lactame der allgemeinen Formel 7 können durch Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie z.B. LiAlH₄ zu Aminen der allgemeinen Formel

45

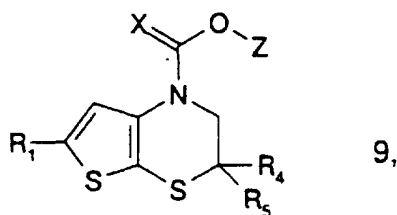
50



worin die Reste dieselbe Bedeutung wie in der allgemeinen Formel 1 haben, umgesetzt werden.

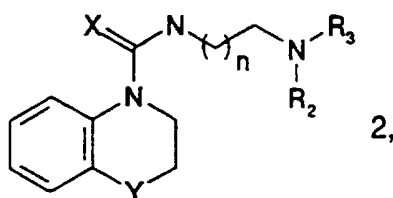
55

Aus den Aminen der allgemeinen Formel 8 werden durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester oder Chlorthioameisensäure-O-(3-tert.-butylphenylester) oder Cyancarbimidsäurediphenylester oder anderen, geeigneten Kohlensäurederivaten Verbindungen der allgemeinen Formel



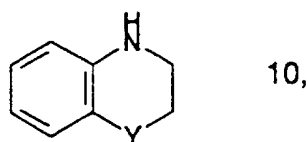
10
 15 worin R_1 , R_4 , R_5 und X dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1 und Z 4-Nitrophenyl, 3-tert.-Butylphenyl oder Phenyl oder dergleichen mehr bedeutet, hergestellt, welche mit den entsprechenden Aminen zu Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden und gegebenenfalls durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

3. In Position 4 substituierte 1,4-Benzothiazin- und 1,4-Benzoxazin-Derivate der allgemeinen Formel



30 wobei für X und Y ein Schwefel- bzw. Sauerstoffatom und für n die Werte 1 oder 2 einzusetzen sind. Die beiden gezeigten exocyclischen Stickstoffe können ein weiteres Mal über eine Kohlenstoffkette verbunden sein. Der Aminstickstoff kann dann wiederum alkyliert sein. Die Reste R_2 und R_3 sind gleich oder verschieden und sind unabhängig voneinander niedrigmolekulares Alkyl ($C_1 - C_7$), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl oder aber R_2 und R_3 sind so beschaffen, daß der Stickstoff in einem Ring mittlerer Größe inkorporiert ist, der auch ein weiteres Heteroatom (Stickstoff oder Sauerstoff) enthalten kann. An einen solchen Ring kann ein weiterer aromatischer (z.B. unter Ausbildung einer Isochinolinyl-Teilstruktur) oder auch nichtaromatischer Ring anneliert sein. Gegebenenfalls können solche Verbindungen durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

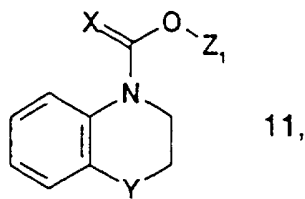
- 40 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen in an sich bekannter Weise herstellbaren Benzoheterocyclus (Cyberman-Craig et al., Aust. J. Chem. 8, 252 (1955) und 9, 397 (1956)) der allgemeinen Formel



50 worin Y dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 2, mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester oder Chlorthioameisensäure-O-(3-tert.-butylphenylester) oder anderen, geeigneten Kohlensäurederivaten zu Verbindungen der allgemeinen Formel

55

5



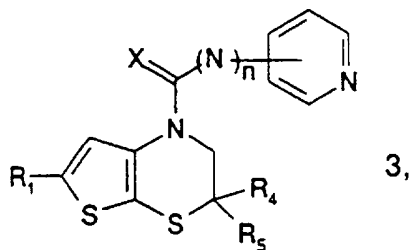
10

worin X und Y dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 2 und Z, 4-Nitrophenyl oder 3-tert.-Butylphenyl oder dergleichen bedeutet, umgesetzt, welche im anschließenden Schritt mit den entsprechenden Aminen Verbindungen der allgemeinen Formel 2 geben und welche gegebenenfalls durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

15

5. In Position 1 substituierte Thieno[2,3-b][1,4]thiazine der allgemeinen Formel

20



25

worin R₁ ein niedrigmolekulares Alkyl (C₁ - C₇) oder Arylalkyl bedeutet und für X ein Schwefel- bzw. Sauerstoffatom und für n die Werte 0 oder 1 einzusetzen sind. Die Reste R₄ und R₅ können Wasserstoff oder niedrigmolekulares Alkyl sein. Gegebenenfalls können solche Verbindungen durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

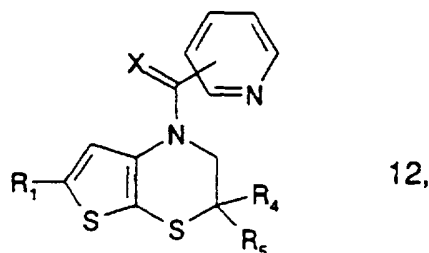
30

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 3. Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 3 kann

35

A)
ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 8 durch Umsetzung mit Pyridincarbonsäurechlorid bzw. Pyridincarbaldehyd und Schwefel erfolgen, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel

40



45

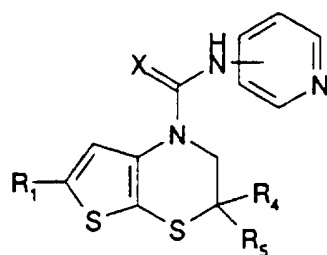
50

worin R₁, R₄, R₅ und X dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 3, erhält, welche gegebenenfalls durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

55

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 3 kann aber auch

B)
ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 8 durch Umsetzung mit Pyridylcarbaminsäure-4-nitrophenylester bzw. Pyridylthiocarbaminsäure-O-ethylester erfolgen, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel



13,

worin R_1 , R_4 , R_5 und X dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 3, erhält, welche gegebenenfalls durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das Säureadditionssalz übergeführt werden.

7. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 als pharmazeutische Wirkstoffe mit relaxierenden Eigenschaften auf verschiedene Gewebe (z.B.: terminale Ileä, Aortenstreifen, Papillarmuskel) sowie auf die Spontanfrequenz isolierter rechter Vorhöfe.
8. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 3 als pharmazeutische Wirkstoffe mit relaxierenden Eigenschaften auf verschiedene Gewebe (z.B.: terminale Ileä, Aortenstreifen, Papillarmuskel) sowie auf die Spontanfrequenz isolierter rechter Vorhöfe.
9. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 5 als pharmazeutische Wirkstoffe mit relaxierenden Eigenschaften auf verschiedene Gewebe (z.B.: terminale Ileä, Aortenstreifen, Papillarmuskel) sowie auf die Spontanfrequenz isolierter rechter Vorhöfe.
10. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin
11. Eine Verbindung mit dem Namen N-(2-Dimethylaminoethyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
12. Eine Verbindung mit dem Namen N-[2-[N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methylamino]ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
13. Eine Verbindung mit dem Namen N-(3-Diethylaminopropyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
14. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-benzyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin
15. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(2-[4-morpholino]ethyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
16. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
17. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(2-piperidinoethyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
18. Eine Verbindung mit dem Namen N-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoly)ethyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
19. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-[(4-methyl-1-piperazinyl) thiocarbonyl]-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin

AT 403 918 B

20. Eine Verbindung mit dem Namen N-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino] ethyl]- 6-ethyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
- 5 21. Eine Verbindung mit dem Namen [(6-Ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-yl)(4-methyl-1-piperaziny)methylen]cyanamid
22. Eine Verbindung mit dem Namen N-Cyano-N''-[2-[N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino] ethyl]- (6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazino)amidin
- 10 23. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Benzyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]-thiazin-1-carboxamid
24. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Benzyl-1-[(4-methyl-1-piperaziny)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-thieno-
[2,3-b][1,4]thiazin
- 15 25. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Benzyl-N-(3-diethylaminopropyl)-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]-thiazin-1-carboxamid
26. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Benzyl-N-[2-[N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]-eth-
yl]-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carboxamid
- 20 27. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Benzyl-2,3-dihydro-1-[(4-benzyl-1-piperaziny)carbonyl]-1H-thieno-
[2,3-b][1,4]thiazin
- 25 28. Eine Verbindung mit dem Namen 3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperaziny)carbonyl]-2H-1,4-benzothiazin
29. Eine Verbindung mit dem Namen 3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperaziny)carbonyl]-2H-1,4-benzoxazin
- 30 30. Eine Verbindung mit dem Namen N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-4-carboxa-
mid
31. Eine Verbindung mit dem Namen N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxa-
mid
- 35 32. Eine Verbindung mit dem Namen N-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-3,4-dih-
ydro-2H-1,4-benzothiazin-4-carboxamid
33. Eine Verbindung mit dem Namen N-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-2H-1,4-
benzoxazin-4(3H)-carboxamid
- 40 34. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin
35. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1-(3-pyridylcarbonyl)-1H-thieno[2,3-
b][1,4]thiazin
- 45 36. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-1-carbo-
xamid
- 50 37. Eine Verbindung mit dem Namen 6-Ethyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-pyridyl)-1H-thieno[2,3-b][1,4]-
thiazin-1-carboxamid

55