NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 149174

[C] (45) PATENT MEDDELT
29. FEB. 1984

(51) Int. Cl.³ C 07 D 513/04, 519/00, 279/00
A 61 K 31/54

(21) Patentsøknad nr. 783032

(22) Inngitt 05.09.78

(24) Løpedag 05.09.78

(41) Alment tilgjengelig fra 07.03.79
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 21.11.83

(30) Prioritet begjært 06.09.77, Luxembourg, nr. 78083, 21.07.78, Sveits, nr. 7908/78

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk virksomme tiazinderivater.

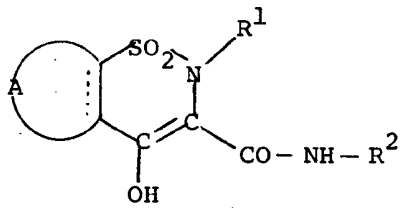
(71)(73) Søker/Patenthaver F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner RUDOLF PFISTER, Basel,
PAUL ZELLER, Allschwil,
Sveits,
DIETER BINDER, Wien,
OTTO HROMATKA, Wien,
Østerrike.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr.ing. K.O. Berg, Oslo.

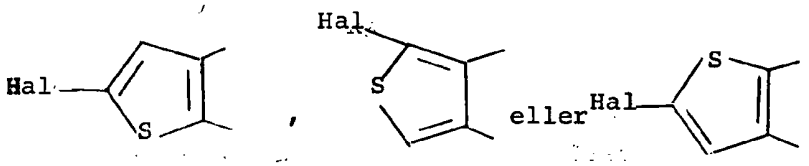
(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 752932
DDR (DD) patent nr. 111079

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk virksomme tiazinderivater, nemlig tienotiazinderivater med den generelle formel



I

hvori A sammen med to av tiazinringens karbonatomer danner en gruppe med formel



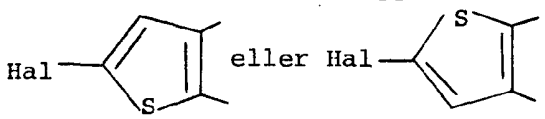
(a) (b) (c)

og den stiplede linjen som i tilfelle (a) og (c) viser foreliggende dobbeltbinding, R^1 betyr lavere alkyl, R^2 resten i en eventuelt med en eller to lavere alkylgrupper substituert aromatisk hetrocyklus med 1 til 4 heteroatomer eller en eventuelt med halogen, hydroksy, lavere alkyl, trifluormetyl eller lavere alkoksy substituert fenylrest og Hal halogen, samt salter derav.

Uttrykket "lavere alkyl" som anvendes i denne beskrivelsen betegner rettkjedete eller forgrenete mettede hydrokarbonrester med 1 til 4 karbonatomer, som f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, t-butyl og lignende. Uttrykket "lavere alkoksy" refererer til hydrokarbonoksygrupper med opp til 4 C-atomer. Betegnelsen "halogen" refererer til de 4 halogener klor, brom, fluor, jod. Begrepet "resten av en eventuelt ved en eller to lavere alkylgrupper substituert aromatisk heterocyklus med 1-4 hetero-

atomer" omfatter eventuelt ved en eller to lavere alkylgrupper substituerte rester av 5- eller 6-leddete aromatiske heterosykler med 1-4 nitrogen- og/eller oksygen- og/eller svovelatomer, som 2-tiazolyl, 4-metyl-2-tiazolyl, 4,5-dimetyl-2-tiazolyl, 5-metyl-1,3,4-tiadiazolyl,, 2-pyrazinyl, 2-pyrimidinyl, 1,2,4-triazin-3-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 4-metyl-2-pyridyl, 5-metyl-2-pyridyl, 6-metyl-2-pyridyl, 4,6-dimetyl-2-pyridyl, 5-isoksazolyl, 5-metyl-3-isoksazolyl, 3,4-dimetyl-5-isoksazolyl, 2,6-dimetyl-4-pyrimidinyl, 1,2,3,5-tetrazol-5-yl og lignende.

I en foretrukket klasse av forbindelser med formelen I betyr "Hal" klor eller brom, hvorved klor er særlig foretrukket. R^1 er fortrinnsvis metylgruppen. R^2 er fortrinnsvis 2-tiazolyl, 5-isoksazolyl eller 2-pyridyl. A er fortrinnsvis gruppen med formel (a) eller (c).

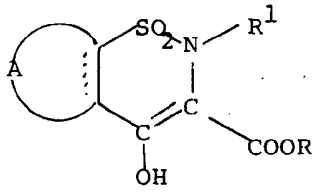


(a) (c)

Særlig fortrukne forbindelser er 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd og 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd.

Tienotiazinderivatene med formel I kan ifølge oppfinnelsen fremstilles ved at man

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel



II

hvor R betyr lavere alkyl og A og R^1 har de ovenfor angitte betydninger,

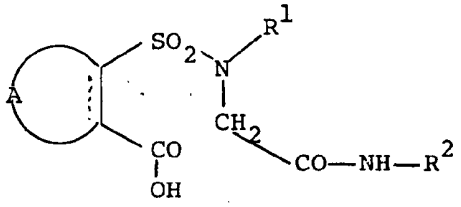
med et amin med den generelle formel

$$H_2N\text{-}R^2 \qquad \text{III}$$

hvor R^2 har ovenfor nevnte betydning,

eller

b) sykliserer et reaktivt funksjonelt derivat med en syre med formelen

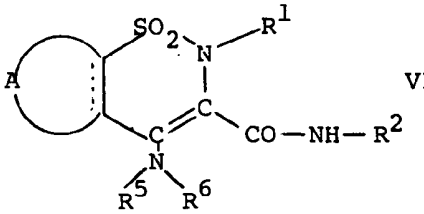


IV

hvor A, R^1 og R^2 har overfor nevnte betydninger,

eller at man

c) hydrolyserer et enamin med den generelle formel



VIII

hvor R, R^1 og R^2 har ovenfor angitte betydninger, og R^5 og R^6 betyr lavere alkyl eller tilsammen med nitrogenatomet pyrrolin, pyrrollidin, piperidin, morfolin eller n-(lavere-alkyl)-piperazin,

og

d) hvis ønsket overfører en erholdt forbindelse med formel I i et salt.

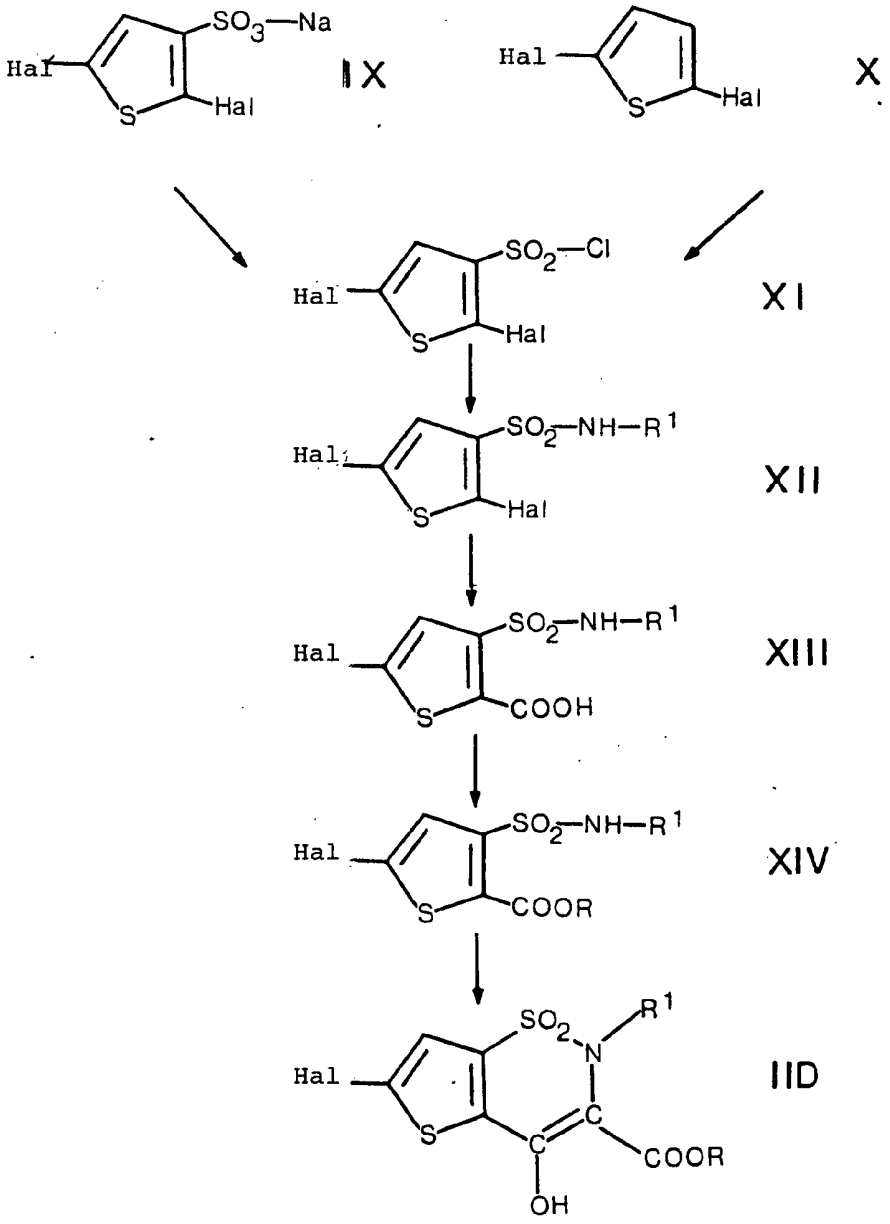
Omsetningen ifølge fremgangsmåtevariant a) kan skje med eller uten et inert løsningsmiddel. Egnet som løsningsmidler er alkoholer, som etanol etc., hydrokarboner, som benzen, toluen, xylen, etc., halogenerte hydrokarboner, som kloroform, klorbenzen, metylenklorid, karbontetraklorid, etc., eller dimetylformamid eller dioksan. Omsetningen skjer fortrinnsvis ved oppvarmning, hvorved smelte- henh. tilbakeløpstemperatur for reaksjonsblandingen er særlig foretrukket.

Ifølge fremgangsmåtevariant b) ifølge foreliggende oppfinnelse sykliseres et reaktivt funksjonelt derivat av en forbindelse med formel IV. Denne syklisering skjer i nærvær av en base og fortrinnsvis i nærvær av et løsningsmiddel ved en temperatur mellom 0°C og reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis mellom romtemperatur og 60°C. Som baser kommer særlig hydrider, amider eller alkoholater av alkalimetaller i betraktning. Som løsningsmidler egner seg aprotiske og protiske, som alkoholer, f.eks. metanol, etanol, eter, f.eks. dioksan og syreamider, f.eks. dimetylformamid. Hensiktsmessig gjennomføres sykliseringen slik at man løser utgangsforbindelser med formel IV i løsningsmidlet, blander med basen og lar reaksjonsblandingen stå 1 til 4 timer enten ved romtemperatur eller oppvarmer til en temperatur opp til 60°C. Som reaktive funksjonelle derivater av forbindelsene med formel IV er særlig egnet de lavere alkylestere, f.eks. metylestere.

Ifølge fremgangsmåtevariant c) hydrolyseres et enamin med den generelle formel VIII. Hydrolysen skjer fortrinnsvis med en vandig mineralsyre, som saltsyre, hydrogenbromid, hydrogenjodid, svovelsyre eller med trifluoreddiksyre, hvorved det fortrinnsvis arbeides ved en temperatur mellom 50°C og reaksjonsblandingens kokepunkt, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens kokepunkt. Ved denne hydrolyse tjener syren samtidig som løsningsmiddel.

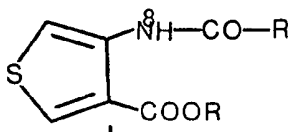
Utgangsforbindelsene for fremgangsmåten ifølge variant a) kan fremstilles ut fra kjente produkter og på i og for seg kjent måte. Spesielt kan de syntetiseres ifølge de følgende reaksjonsskjemaer og ifølge de spesifikke angivelser i eksemplene. Reaksjonsskjema I vedrører forbindelser, hvori A betyr gruppen med formel (a),
reaksjonsskjema II slike hvor A betyr gruppen med formel (b),
og reaksjonsskjema III slike hvor A betyr gruppen med formel (c).

Reaksjonsskjema I

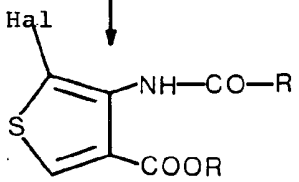


(II, hvor A = gruppe med formel (a))

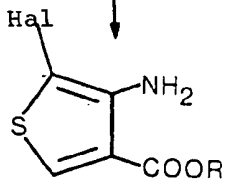
Reaksjonsskjema II



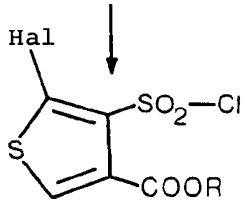
XV



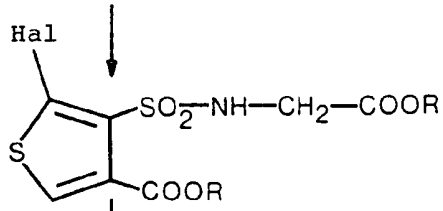
XVI



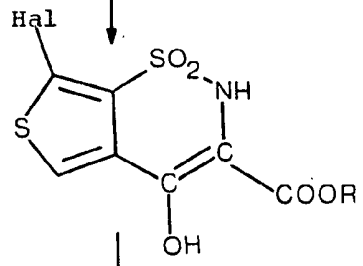
XVII



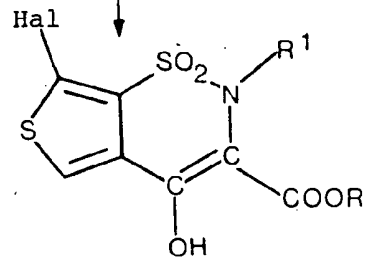
XVIII



XIX



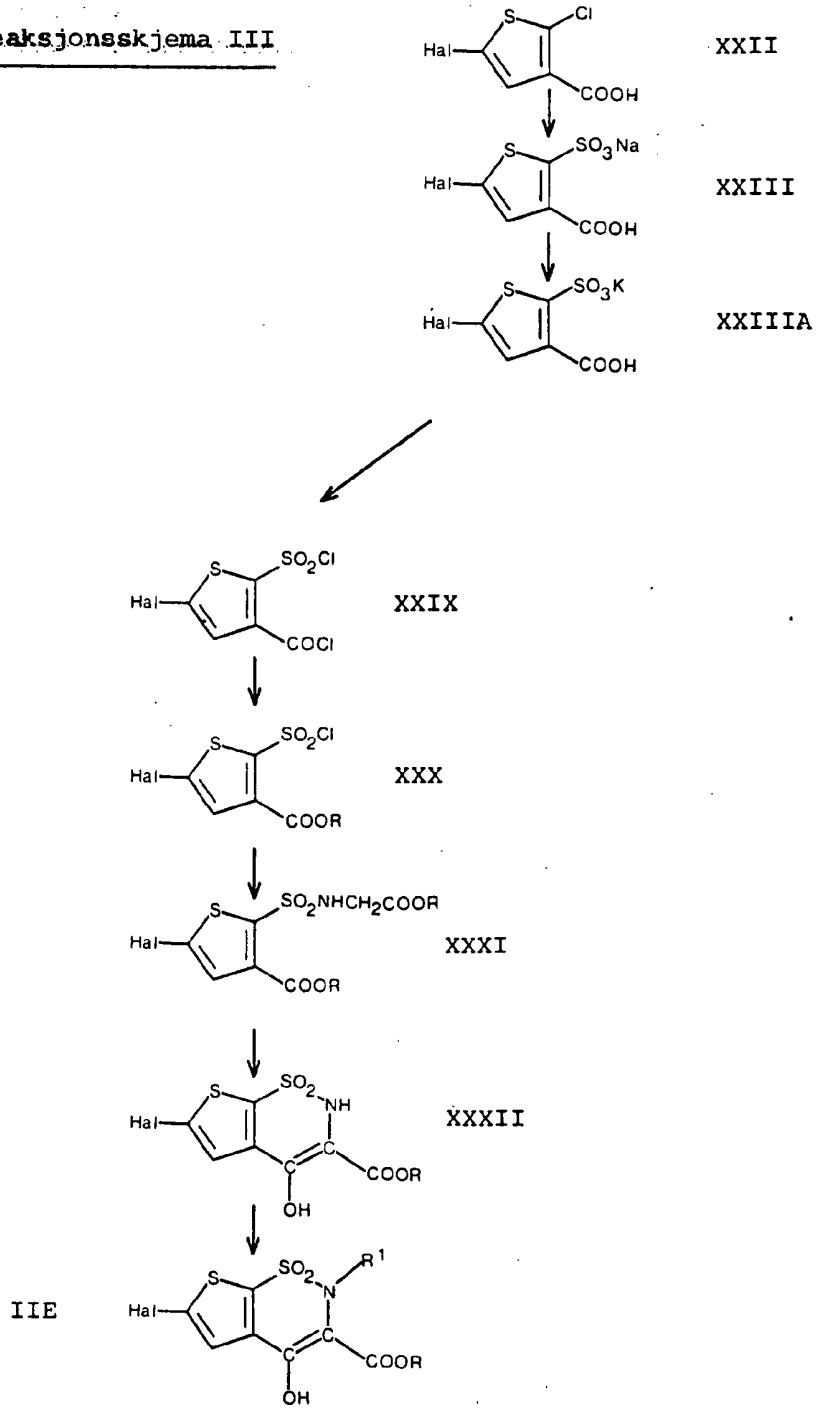
XXI



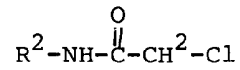
IIE

(II, hvor A = gruppe med formel (b))

Reaksjonsskjema III



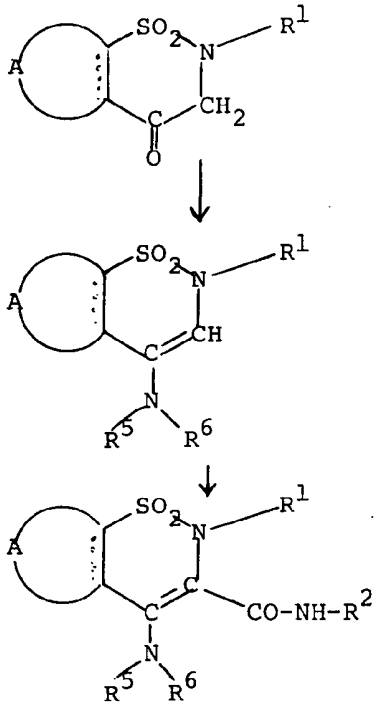
For fremgangsmåtevariant b) som utgangsforbindelser anvendbare lavere alkylestere av syrer med formel IV kan f.eks. erholdes, idet man omsetter et amin med formel III med kloracetylklorid og omsetter det erholdte produkt med formel



hvor R^2 har ovenfor nevnte betydning,
med en forbindelse med formel XIV. Andre reaktive funksjonelle derivater av syrer med formel IV kan fremstilles på i og for seg kjent måte fra de erholdte estere.

Fremstillingen av utgangsstoffene for fremgangsmåte e) kan skje etter det følgende reaksjonsskjema IV.

Reaksjonsskjema IV



VIII

Forbindelsene med formel I er sure og kan danne farmasøytisk fordragelige salter med tilsvarende baser. Egnete baser er f.eks. alkalimetaller, som litium, natrium, kalium; jordalkalier som magnesium og kalsium såvel som aminer, som trietanolamin, dietylaminoetanol, trietylamin, trimetylamin eller dietylamin og lignende. Forbindelsene med formel I med en basisk heterosyklus

R_2 kan med sterke syrer også danne farmasøytisk fordrågelige syreaddisjonssalter, hvortil spesielt mineralsyrer, som saltsyre kommer på tale.

Forbindelsene med den generelle formel I samt deres salter har en antiinflammatorisk, analgetisk og antirheumatisk virkning. Disse verdifulle farmakologiske egenskaper kan bestemmes ved anvendelse av standardmetoder, eksempelvis i den kjente kaolin-podeoedemprøven (på rotte). Ved denne prøven fremkalles i den høyre bakpoten hos rotten ved intradermal injeksjon på 0,1 ml av en 10%'ig kaolinsuspensjon (bolus alba) en akutt lokal betennelse. Substansen som skal undersøkes gies ad oral vei, og de følgende parametre måles:

1. Potens tversnitt måles i mm (som uttrykk for betennelsens heftighet);
2. Trykk (i g) på poten (for måling av smerteterskelen).

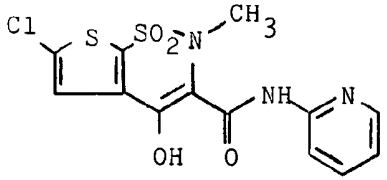
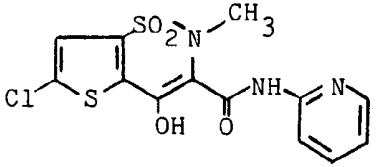
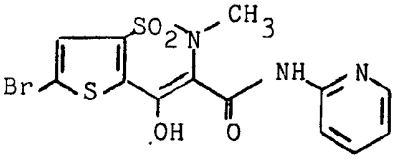
1/2 time før og 3 1/2 time etter kaolininjeksjonen administreres substansen som skal undersøkes, og 4 timer etter kaolininjeksjonen måles det ovenfor nevnte parameter. Den oedemhemmende virkning angies i prosenter, basert på forskjellen av oedemintensitet mellom ubehandlet og dyr behandlet med substansen som skal undersøkes, den antinoziceptive aktivitet ved prosentuell økning av smertetekskelen.

I dette forsøk viser 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridyl karbamoyl)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd ved en dosering på 0,3 mg/kg p.o. en 20%'ig oedemhemning og en 97 %'ig økning av smerteterskelen, og ved en dosering på 1 mg/kg p.o. en 33%'ig oedemhemning og en 129%'ig økning av smerteterskelen.

Forbindelsene med formel I har kvalitativt en lignende virkning som fenylbutazon, som er kjent for sin terapeutiske anvendelse og egenskaper. Dertil hemmer de - som kan vises i et tilsvarende standardforsøk - blodplateaggregeringen og har følgelig også antithrombotiske egenskaper.

I følgende forsøksrapport sammenlignes forbindelsene ifølge foreliggende ansøkning i Kaolinpodeødemprøven med "Piroxicam" på den ene side og med den mest aktive forbindelse fra ovennevnte norske patentansøkning nr. 75.2932 på den annen side. Forsøket er forut beskrevet i detalj. Forsøksresultatene viser således tydelig at den nye forbindelsen foreliggende i den angitte lave dosering er høyst overlegen i forhold til sammenligningsforbindelsene. Sammenligningsforbindelsene viser først i doseringene fra omtrent 10 mg/kg p.o. en signifikant virkning.

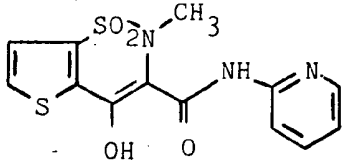
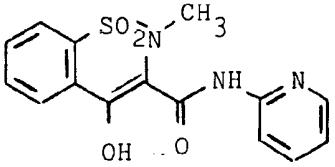
Denne uventede markante økning av aktiviteten er helt overraskende, hvilket tillater anvendelsen av lave doseringer, noe som ved lavere toksisitet enn sammenligningsforbindelsene gir store, opplagte fordeler.

Forbindelser ifølge ansøkningen	dosering i mg/kg p.o.	forminskning av ødemet i %	økning av smerteterskelen i %	DL 50 i mg/kg p.o.
	0,1	10	30	
	0,3	25	45	> 5000
	1,0	31	98	
	0,1	0	5	
	0,3	20	97	> 5000
	1,0	33	129	
	0,1	5	28	
	0,3	15	42	-
	1,0	21	80	

11

149174

Forsøksrapport

Sammenligningsforbindelser	dosering i mg/kg p.o.	forminskning av ødemet i %	økning av smerteterskelen i %	DL 50 i mg/kg p.o.
	0,1	0	18	
	0,3	3	12	1000
	1,0	0	8	
fra norsk patentansøkning nr. 75.2932 (eksempel 9)				
	0,1	-	-	
	0,3	-	-	710
	1,0	-	58	
"Piroxicam"				

Forbindelsene med formel I kan gies til mennesker oralt i en daglig dosering på 1-100 mg, fortrinnsvis 2-10 mg.

De etterfølgende eksempler, hvor alle temperaturer er angitt i Celsius-grader, anskueliggjør oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1

Fremstilling av 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd.

0,4 g (1,29 mmol) 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd og 0,18 g (1,94 mmol) 2-aminopyridin oppvarmes i 45 ml absolutt xylen under en nitrogenstrøm i 16 timer ved tilbakeløp. Man lar avkjøle til romtemperatur og bringer produktet til utkrystallisasjon ved rivning. Det oppbevares kaldt over natten. De utfelte krystaller frasuges og omkrystalliseres fra dioksan. Man får 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 239-241°C (spaltning).

Det i dette eksempel anvendte utgangsmateriale får man som følger:

59 g (1,48 mol) natriumhydroksyd oppløses i 637 ml vann. Løsningen oppvarmes til 90°C, hvoretter 290,7 g (1,48 mol) 2,5-diklortiofen-3-karboksylsyre tilsettes og løses under røring. Til løsningen settes 156 g (1,50 mol) natriumhydrogensulfit, oppløst i 430 ml vann, og med ca. 167 ml 30%'ig natronlut innstilles pH på 7,5 til 7,7. Den klare løsningen tilsettes 12 g (0,12 mol) finknust kobber(I)klorid, hvorpå det oppvarmes 24 timer ved tilbakeløp. Kobberoksydet frafiltreres varmt og filtratet surgjøres med 400 ml konsentrert HCl og avkjøles til 5°C. Det utfelte bunnfall frasuges uten ettervasking og tørkes i vakuum ved 110°C til konstant vekt. Deretter kokes med 3 x 500 ml metylenklorid. Resten tørkes ved 70°C i vakuum. Man får natriumsaltet av 5-klor-2-sulfotiofen-3-karboksylsyre.

129 g (0,488 mol) av natriumsaltet av 5-klor-2-sulfotiofen-3-karboksylsyre oppløses varmt i en løsning av 84,7 g (1,523 mol) kalilut i 430 ml vann, surgjøres med 130 ml konsentrert HCl til pH 1 og avkjøles langsomt til 5°C. Det utfelte presipitat frasuges uten ettervasking. Filtratet inndampes til 220 ml og avkjøles igjen til 5°C. Det utfelte presipitat frasuges, slås sammen med det forut isolerte produkt og tørkes i vakuum ved 110°C. Man får kaliumsaltet av 5-klor-2-sulfotiofen-3-karboksylsyre.

25 g (0,089 mol) av kaliumsaltet av 5-klor-2-sulfotiofen-3-

karboksylsyre suspenderes i 100 ml fosforoksyklorid under røring. Til suspensjonen tilsettes 39 g (0,187 mol) fosforpentaklorid, hvoretter det røres i 3 timer ved 95°C. Derpå avkjøles til 10°C og de utfelte uorganiske salter frafiltreres. Filtratet inndampes så langt som mulig i vakuum og tas opp, for fjerning av ennå tilstedeværende uorganiske salter, i 200 ml absolutt kloroform og filtreres. Oppløsningsmidlet fradestilleres, hvorved ikke krystalliserende olje blir tilbake. Man får 5-klor-2-klorsulfonyltiofen-3-karboksylsyreklorid.

21 g (0,075 mol) 5-klor-2-klorsulfonyltiofen-3-karbonsyreklorid oppløses i 210 ml absolutt kloroform, hvorpå 3,6 g (0,113 mol) absolutt metanol tilsettes og tilbakeløpskokes (ca. 4 timer) inntil HCl-utviklingen er avsluttet. Etter avdestillasjonen av oppløsningsmidlet blir en olje som utkrystalliserer ved avkjøling tilbake, hvilken olje kan forarbeides uten ytterligere rensning. Man får 5-klor-2-klorsulfonyltiofen-3-karboksylsyremetylester.

18,6 g (0,068 mol) 5-klor-2-klorsulfonyltiofen-3-karboksylsyremetylester og 17 g (0,135 mol) glycinmetylester-hydroklorid røres i 190 ml absolutt pyridin i 6 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet fradestilleres derpå i vakuum. Resten fordeles mellom 150 ml 2 N HCl og 400 ml eter, den organiske fase skilles fra og den vandige fase utrystes med 3 x 100 ml eter. De forenete organiske faser tørkes med natriumsulfat, røres med aktivt kull, filtreres og inndampes. Den oljeaktige rest bringes til krystallisasjon med eter, frasuges og rives med litt iskald eter. Man får 5-klor-2-(N-metoksykarbonylmetyl)sulfamoyltiofen-3-karboksylsyremetylester med smeltepunkt 95-97°C.

10,6 g (0,0693 g At) natrium oppløses i 100 ml absolutt metanol. Oppløsningen inndampes i vakuum og derpå oppvarmes i vakuum i 1 time ved 100°C. 10,6 g (0,033 mol) 5-klor-2-(N-metoksykarbonylmetyl)-sulfamoyltiofen-3-karbonsyremetylester oppløses i 75 ml absolutt benzen, og til oppløsningen tilsettes det ovenfor fremstilte natriummetylat, oppslemmet i 33 ml absolutt benzen, og røres 6 timer ved 60°C. Deretter helles på 150 ml 2 N HCl og 100 g is og utrystes med 3 x 200 ml metylenklorid. De forenete organiske

faser utrystes med 3 x 100 ml 10%'ig natriumacetatløsning, hvorved de vandige faser hver gang tilbakerystes med litt metylenklorid.Deretter ekstraheres de organiske faser med 5 x 150 ml 10%'ig natriumkarbonatoppløsning, hvorved de vandige faser hver gang tilbakerystes med litt metylenklorid. De forenete vandige faser surgjøres med konsentrert HCl til pH 1, hvorpå det utfelte produkt ekstraheres med 3 x 200 ml metylenklorid. De samlete organiske faser tørkes med natriumsulfat, røres med aktivt kull, filtreres og inndampes, hvorved produktet utkrystalliserer. Man får 6-klor-4-hydroksy-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 178-179°C.

1,9 g (6,43 mmol) 6-klor-4-hydroksy-3-metoksykarbonyl-2H-tieno-[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd oppløses i 19 ml absolutt dimetylformamid og avkjøles til 0°C. Deretter tilsettes 0,56 g (13,5 mmol) natriumhydridsuspensjon i parafin 58%, som ved vaskning med 2 x 10 ml absolutt benzen ble befridd for oljen og røres ved 0° i 2 timer. Deretter tilsettes 1,0 g (7,07 mmol) metyljodid slik at temperaturen ikke overstiger 10°C, hvorpå man rører i 2 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet fradestilleres i vakuum, og resten fordeles mellom 100 ml 2 N HCl og 200 ml metylenklorid. Fasene skilles og den vandige fase utrystes med 50 ml metylenklorid. De samlete organiske faser tørkes med natriumsulfat, røres med aktivt kull, filtreres og inndampes. Den tilbakeblivende olje bringes til krystallisasjon med metanol. Produktet frasuges og rives med litt metanol. Man får 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 173-174°C.

EKSEMPEL 2

Fremstilling av 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-tiazolkarbamoyl-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd.

0,4 g (1,29 mmol) 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd oppvarmes med 0,19 g (1,94 mmol) 2-aminotiazol i 45 ml absolutt xylen under en nitrogenstrøm i 16 timer ved tilbakeløp. Man avkjøler til romtemperatur, bringer produktet til utkrystallisasjon ved rivning og oppbe-

varer kaldt over natten. De utfelte krystaller frasuges og omkrystalliseres fra etanol. Man får 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-tiazolkarbamoyl)-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 136-138°C(spaltning).

EKSEMPEL 3

Fremstilling av 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd.

2,59 g 6-klor-3,4-dihydro-2-metyl-4-okso-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd og 1,8 ml pyrrolidin oppløses i 20 ml benzen. Etter tilsetning av 3 mg p-toluensulfonsyre-monohydrat oppvarmes under tilbakeløp på vannavskiller inntil ansamling av 0,2 ml vann. Man konsentrerer til tørrhet, tørker ved høyvakuum, opptar resten med litt benzen og fortynner med dietyleter og heksan. Ved -25°C krystalliserer kubiske, rødbrune krystaller av 6-klor-2-metyl-4-(1-pyrrolidino)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 150-151,5°C.

En oppløsning av 1,34 g 6-klor-2-metyl-4-(1-pyrrolidino)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd og 0,8 ml trietylamin i 25 ml av en 4:1 blanding av tetrahydrofuran og benzen tilsettes dråpevis i løpet av 1 time til en rørt og til -10°C kjølt blanding av 0,5 g fosgen, 6 ml benzen og 3 ml tetrahydrofuran. Man lar henstå i 15 timer ved -25°C oppvarmer til 20°C og tilsetter dråpevis i løpet av 30 minutter en oppløsning av 0,64 g 2-aminopyridin og 0,8 ml trietylamin i 5 ml tetrahydrofuran. Man oppvarmer ytterligere 2 timer under tilbakeløp, heller satsen i isvann, ekstraherer med metylenklorid, inndamper den organiske fase til tørrhet og kromatograferer resten på kiselgel. Man eluerer med metylenklorid-etylacetat 9:1, krystalliserer etter inndampningen 6-klor-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-4-(1-pyrrolidino)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksydet fra dietyleter som gule heksagonale krystaller med smeltepunkt 167,5-168°C.

0,5 g 6-klor-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-4-(1-pyrrolidino)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd oppvarmes i 15 ml 2 N saltsyre i 15 minutter under tilbakeløp. Man fjerner hovedande-

len av saltsyren i vakuum,overfører resten på fosfatpufferoppløsningen med pH 6 og ekstraherer flere ganger med metylenklorid. Oppløsningsmidlet fjernes ved vakuum, og den faste gule rest omkrystalliseres fra dioksan. Man får 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd som gult krystallpulver med smeltepunkt 238-239°C.

EKSEMPEL 4

Fremstilling av 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd.

I en 4 liters kolbe anbringes en blanding av 1230 g (10,6 mol) klorsulfonsyre og 1000 g (8,45 mol) tionylklorid og avkjøles til 5°C ved hjelp av isbad. Derpå tilsettes forsiktig og dråpevis 647 g (4,23 mol) 2,5-diklortiofen så langsomt at temperaturen for reaksjonsblandingen ikke overstiger 7°C. Derved inntreffer heftig gassutvikling. Etter avsluttet tilsetning røres reaksjonsoppløsningen i 1,5 time ved 15°C. Deretter helles den erholdte svakt rødlige oppløsning forsiktig på is. Den slik erholdte blanding gjennomrøres ytterligere noen minutter, og grovere stykker av det krystallinsk utfelte sulfoklorid rives i stykker. Etter fjerning av overskytende is frasuges bunnfallet, vaskes med destillert vann og utpresses.Det slik erholdte rå, rødlige sulfoklorid opptas i 4000 ml metylenklorid og oppløsningen tørkes med vannfritt magnesiumsulfat. Foreligger etter spaltningen med is sulfokloridet som olje, så ekstraherer man den vandige fase med metylenklorid og går videre som beskrevet. Etter inndampning av den klare metylenkloridfase erholdes en rødlig olje, som ved vannstrålepumpe befris for resterende oppløsningsmiddel og anbringes deretter i isbokser (-20°)C. Man får 2,5-diklortiofen-3-sulfonsyreklorid i form av kompakte krystaller som uten ytterligere rensning kan anvendes i neste trinn. Etter omkrystallisasjon fra petroleter viser produktet et smeltepunkt på 25-27°C.

3500 ml absolutt kloroform anbringes i en 4 liters kolbe og 533 g (2,12 mol) 2,5-diklortiofen-3-sulfonsyreklorid oppløses deri. Under røring innføres ved 20°C tørt metylamin inntil oppløsningen

reagerer basisk med fuktet indikatorpapir. Oppløsningen røres ytterligere 1 - 1,5 timer ved romtemperatur, deretter ekstraheres flere ganger i skilletrakt med 0,5 N HCl, tørkes med vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Den slik erholdte olje stilles i dypfryser hvor den krystalliserer. For rensning omkrystalliseres det slik erholdte produkt fra 1500 ml tetraklorkarbon og tørkes i vakuumtørkeskap ved 40°C. Man får 2,5-diklor-tiofen-3-sulfonsyremetylamid med smeltepunkt 59-61°C.

250 g (1,016 mol) 2,5-diklor-tiofen-3-sulfonsyremetylamid oppløses i en 4 liters kolbe i 1500 ml absolutt eter, apparatet spyles med tørr nitrogen og tilsettes langsomt og dråpevis en oppløsning av 2,54 mol n-butyllitium i 2200 ml eter under røring og vedvarende nitrogenspyling i 1 time. Oppløsningen blir ved dette oppvarmet til kokning og et hvitt bunnfall faller ut, som litt etter litt begynner å anta en grå fargetone. Oppløsningen tilbakeløpskokes etter avsluttet butyllitium-tilsetning i 5 timer, etter avkjøling til ca. 25°C innføres under fortsatt omrøring tørt karbondioksyd 1/2 time i suspensjonen. Deretter helles suspensjonen på 2000 ml vann og tilsettes konsentrert saltsyre inntil den vandige fase reagerer sterkt surt. Nu skilles den eteriske fase, i hvilken utgangs- og sluttproduktet befinner seg, fra i skilletrakten, og den vandige fase ekstraheres ytterligere med eter. De samlete eterfaser ekstraheres 3 ganger, hver gang med 300 ml 5% natriumhydrogenkarbonat-oppløsning. De samlete natriumhydrogenkarbonat-faser surgjøres med konsentrert saltsyre (pH 1-2) og ekstraheres med 4000 ml eter. Eterfasen tørkes med vannfritt magnesiumsulfat og inndampes. Den rå, svakt gulligfargete karbonsyre krystalliserer fort ved dette. For rensning omkrystalliseres det erholdte produkt fra iseddik. Man får 5-klor-3-metylsulfamoyltiofen-2-karboksylsyre.

I en 4 liters kolbe anbringes 1500 ml absolutt kloroform og under røring deri suspenderes 90 g (0,352 mol) finpulverisert 5-klor-3-metylsulfamoyltiofen-2-karboksylsyre. Deretter tilsettes 85,17 g (0,41 mol) fosforpentaklorid og oppløsningen oppvarmes til 35°C. Etter ca. 15 minutter oppstår en klar løsning. Høyere temperaturer må ubetinget unngåes, da utgangsproduktet da ringslutter. Etter ialt 20-30 minutters røring stoppes oppvarmningen,

dråpetrakten settes på og 250 ml absolutt metanol dryppes inn i oppløsningen. Etter avsluttet metanoltilsetning tilbakeløpkokes oppløsningen i 10 minutter og deretter får den avkjøle seg. I skilletrakten ekstraheres kloroform-fasen flere ganger med litt natriumhydrogenkarbonat-løsning (5%), vaskes med vann, tørkes med vannfritt natriumsulfat og inndampes deretter i vakuum. Ved rivning av den erholdte olje krystalliserer den erholdte olje. For rensning omkrystalliseres det slik erholdte råprodukt fra metanol. Man får 5-klor-3-metylsulfamoyltiofen-2-karboksylsyre-metylester med smeltepunkt 103-104°C.

9,7 g (0,2224 mol) av en 55% natriumhydridsuspensjon i parafin vaskes i et glassinterfilter med absolutt benzen og suspenderes i en 1 liters kolbe under nitrogenatmosfære i 70 ml absolutt dimetylformamid. Deretter oppløses under røring 60 g (0,2224 mol) 5-klor-3-metylsulfamoyltiofen-2-karbonsyremetylester i 525 ml absolutt dimetylformamid ved 0°C i løpet av 1 time. Deretter røres 20 minutter og derpå tilsettes dråpevis en oppløsning av 44,5 g (0,2224 mol) jodeddiksyremetylester i 65 ml absolut dimetylformamid ved 0-5°C under avkjøling i løpet av 2 timer. Oppløsningen røres nå ytterligere ved romtemperatur inntil et fuktet indikatorpapir viser nøytral reaksjon. Derpå avdestilleres i vakuum (ca. 1 mm) dimetylformamid, og resten fordeles mellom 400 ml 0,5 N saltsyre og 400 ml metylenklorid. Metylenkloridfasen skilles fra i skilletrakten, vannfasen ekstraheres med litt metylenklorid og de forenete, organiske faser utrystes to ganger med 150 ml 5% natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Deretter tørkes metylenkloridfasen med vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Ved dette erholdes en krystallinsk rest, som renses ved omkrystallisasjon fra metanol. Man får 5-klor-3-(N-metoksy-karbonyl-N-metyl)-sulfamoyltiofen-2-karboksylsyremetylester, smeltepunkt 103-104°C.

170 ml absolutt metanol anbringes i en 0,5 liters kolbe og denne spyles med tørket nitrogen. Derpå innføres under omrøring porsjonsvis 3,53 g natrium (0,146 mol). Man venter på natriumets totale oppløsning, hvorpå man lar avkjøle til ca. 30°C og derpå under røring innfører 50 g 5-klor-3-(N-metoksykarbonyl-N-metyl)-sulfamoyltiofen-2-karboksylsyremetylester (0,146 mol).

Suspensjonen røres i 15 minutter ved 30°C og derpå oppvarmes forsiktig til kokning. Ved dette oppstår en klar, oransje-farget oppløsning. Kokningen opprettholdes inntil, ifølge tynnsjiktskromatografi, alt utgangsmateriale er omsatt (varighet ca. 25-35 minutter). Etter avkjøling til ca. 45°C helles på 200 g is/300 ml 2 N saltsyre, hvorved produktet faller ut. I skilletrakten utrystes den oppståtte vandige suspensjon med 2 x 400 ml metylenklorid flere ganger. De samlete metylenkloridfaser ekstraheres med 2 x 150 ml 10% natriumacetatoppløsning og deretter med 3 x 100 ml 10% natriumkarbonatoppløsning. De samlete natriumkarbonatfaser vaskes med litt metylenklorid og surgjøres med konsentrert saltsyre under god omrøring til pH 1-2. Den vandige fase, som inneholder det utfelte sluttprodukt, ekstraheres med metylenklorid. De samlete metylenkloridfaser tørkes med natriumsulfat og inndampes i vakuum.Man får 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd som gule, kornete krystaller, som etter rivning i litt kald metanol, frasugning og tørking i vakuumtørkeskap ved 70°C er rene nok for den videre omsetning. For elementæranalysen omkrystalliseres en liten mengde fra benzen, som viser et smeltepunkt på 200-203° (spaltning).

I en 2 liters kolbe anbringes 1200 ml absolutt xylen og under omrøring tilsettes 11 g 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd (0,0355 mol). Derpå innføres 4,42 g 2-aminopyridin (0,0469 mol) og oppløsningen tilbakeløpskokes deretter inntil ifølge tynnsjiktskromatogram alt utgangsprodukt er omsatt (varighet 4 timer). Under tilbakeløpskokningen føres en svak nitrogenstrøm igjennom for således a føre bort den oppståtte metanol. Etter fullendt omsetning lar man avkjøle til 120°C tilsetter aktivt kull og koker opp ytterligere en gang. En varmtvannstrakt fylles med glycerin og foroppvarmes til 120°C og den 120°C's varme reaksjonsoppløsning filtreres deretter over denne trakt. Når oppløsningens temperatur er sunket til 70°C river man, hvorpå små oransjefargete krystaller begynner å skille seg ut. Etter avkjøling oppbevares oppløsningen ytterligere 12 timer i isboksen (-5°C og det utfelte bunnfall suges fra og vaskes med xylen. Tørkingen skjer i vakuum (1 mm, 120°C, 2 timer). De slik erholdte oransje til gule

krystaller gir 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 225-230°C (spaltning).

EKSEMPEL 5

Fremstilling av 6-brom-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd.

268,5 g finpulverisert natriumsalt av 2,5-dibromtiofen-3-sulfonsyre (0,78 mol) oppslemmes i 400 ml fosforoksyklorid. 171 g fosforpentaklorid tilsettes (0,82 mol) og oppvarmes ved 90°C i 2 1/2 time. Deretter inndampes i vakuum, resten helles på 600 g is, ekstraheres med 3 x 250 ml kloroform, den organiske fase vaskes med 2 x 100 ml vann, tørkes og inndampes. Den tilbakeblivende mørke olje som består av 2,5-dibromtiofen-3-sulfonsyreklorid er tilstrekkelig ren for den videre omsetning.

150 g (0,44 mol) 2,5-dibromtiofen-3-sulfonsyreklorid oppløses i 500 ml absolutt kloroform. I oppløsningen innføres ved 20-25°C tørt metylamin inntil et fuktet pH-papir reagerer basisk med oppløsningen. Etter en ytterligere times omrøring ekstraheres reaksjonsblandingen flere ganger med 0,5 N saltsyre, vaskes med vann og den organiske fase tørkes over natriumsulfat. Etter inndampning av den organiske fase i vakuum blir en krystallinsk rest tilbake, som rives med litt diisopropyleter. Man får N-metyl-2,5-dibrom-tiofen-3-sulfonamid med smeltepunkt 100-104°C.

Til en oppløsning av 33,5 g N-metyl-2,5-dibrom-tiofen-3-sulfonamid (0,1 mol) i 520 ml absolutt eter tilsettes dråpevis og ved romtemperatur en oppløsning av N-butyllitium, fremstilt fra 223 ml eter, 24,3 g N-butylbromid og 4,4 g litium. Oppløsningen røres ytterligere 2 timer ved romtemperatur, og deretter innføres tørt karbondioksyd. Reaksjonsblandingen helles på vann, eterfasen skilles fra, den vandige fase surgjøres med saltsyre og produktet ekstraheres med eter. Etter inndampning av den tørkete eterfase blir et krystallinsk produkt tilbake, som rives med benzen. Men får 5-brom-3-N-metylsulfamoyltiofen-2-karboksylsyre med smeltepunkt 165-185°C.

30,0 g (0,1 mol) 5-brom-3N-metylsulfamoyltiofen-2-karboksylsyre oppslemmes i 400 ml absolutt kloroform og tilsettes under avkjøling ved 5-10°C 24,2 g fosforpentaklorid (0,11 mol). Såsnart en klar oppløsning er oppstått røres det ytterligere videre i 20 minutter ved 10°C og derpå tilsettes dråpevis 100 ml absolutt metanol. Man tilbakeløpskoker 10 minutter, deretter ekstraheres oppløsningen med natriumhydrogenkarbonat-oppløsning, tørkes og inndampes. Den tilbakeblivende olje rives med metanol. Man får 5-brom-3-N-metylsulfamoyl-tiofen-2-karboksylsyremetylester med smeltepunkt 114-117°C.

Til en suspensjon av 2,52 g natriumhydrid (0,105 mol) i 12 ml absolutt dimetylformamid tilsettes dråpevis ved 0°C oppløsningen av 31,4 g (0,1 mol) 5-brom-3-N-metylsulfamoyl-tiofen-2-karboksylsyremetylester i 160 ml absolutt dimetylformamid. Det røres ytterligere 1 time ved 0-2°C og deretter tilsettes ved 0-5°C en oppløsning av 16,1 g (0,105 mol) bromeddiksyremetylester i 20 ml absolutt dimetylformamid og røres ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen inndampes i vakuum, resten fordeles mellom metylenklorid og 2 N saltsyre, den organiske fase skilles fra, vaskes med bikarbonatoppløsning og vann, tørkes og inndampes. Den krystallinske rest rives med litt tetraklorkarbon. Man får 5-brom-3-(N-metoksykarbonylmetyl-N-metyl)sulfamoyltiofen-2-karboksylsyremetylester med smeltepunkt 98-101°C.

I 15 ml av en metanolisk oppløsning av natriummetylat (0,01 mol) tilsettes under røring porsjonsvis 3,86 g (0,01 mol) 5-brom-3-(N-metoksykarbonyl-metyl-N-metyl)-sulfamoyltiofen-2-karbonsyremetylester, røres 15 minutter ved romtemperatur og tilbakeløpsoppvarmes deretter i 20 minutter. Oppløsningen helles på is og 2 N saltsyre, og produktet ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fase vaskes med 10%'ig natriumacetatløsning og derpå med 10%'ig natriumkarbonatløsning. Natriumkarbonatløsningen surgjøres med saltsyre og det utfelte produkt utrystes med metylenklorid. Etter inndampning av den tørkete organiske fase får man et krystallinsk produkt som rives med litt metanol. Man får 6-brom-4-hydroksy-2-metyl-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 196-201°C.

3,54 g (0,01 mol) 6-brom-4-hydroksy-2-metyl-3-metoksykarbonyl-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd tilbakeløpskokes sammen med 1,42 g (0,015 mol) 2-aminopyridin i 150 ml absolutt xylen i 6 timer. Man lar avkjøle til romtemperatur og omkrystalliserer det utfelte råprodukt fra dioksan. Man får 6-brom-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 232-235°C.

EKSEMPEL 6

Fremstilling av 7-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd.

40 g (0,2 mol) 4-acetylamino-3-tiofenkarboksylsyremetylester oppløses i 1 liter absolutt kloroform, hvorpå ved 20-25°C en oppløsning tilsettes dråpevis bestående av 27 g (0,2 mol) sulfurylklorid i 100 ml absolutt kloroform i løpet av 20 minutter. Derpå kokes 1 time ved tilbakeløp. Den erholdte brunlige oppløsning avkjøles og tilsettes deretter 1 liter isvann ved 10°C. Den organiske oppløsning vaskes derpå med 200 ml 5%'ig natriumbikarbonatoppløsning, tørkes over natriumsulfat og konsentreres til tørrhet i vakuum. Den oljeaktige rest rives med 100 ml eter, hvorved krystallisasjon inntrer. Produktet nutsjes av og omkrystalliseres fra eddikester. Man får 4-acetylamino-5-klor-3-tiofenkarboksylsyremetylester med smeltepunkt 119-121°C. Det eteriske filtrat og moderluten for omkrystallisasjonen fra eddikester forenes, inndampes til tørrhet og den tilbakeblivende olje kromatograferes på 300 g kiselgel med metylenklorid/eddikester 4:1 som elueringsmiddel. Man får en ytterligere porsjon av 4-acetylamino-5-klor-3-tiofenkarbonsyremetylester med smeltepunkt 119-121°C.

35 g 4-acetylamino-5-klor-3-tiofenkarboksylsyremetylester kokes med 350 ml av en 5 N oppløsning av klorhydrogen i absolutt metanol i 30 minutter ved tilbakeløp. Den mørkt fargede oppløsning behandles deretter på vanlig måte med aktivt kull, filtreres fra og inndampes til tørrhet i vakuum. Den krystallinske rest oppløses nu i 180 ml absolutt metanol ved romtemperatur, og den erholdte oppløsning tilsettes under stadig omrøring porsjonsvis 1400 ml absolutt eter. Etter 30 minutters avkjøling i isbad nutsjes det urkrystalliserte, nesten fargeløse produkt fra, va-

skes med eter og tørkes 1 time i luft. Man får 4-amino-5-klor-3-tiofenkarboksylsyremetylester-hydroklorid, som spalter seg mellom 120°C og 140°C. Dette hydroklorid kan anvendes for det neste trinn uten ytterligere rensning.

22,8 g (0,1 mol) 4-amino-5-klor-3-tiofenkarboksylsyremetylester-hydroklorid suspenderes i 100 ml 36%'ig saltsyre. Ved -10°C tilsettes dråpevis i løpet av 10 minutter en oppløsning av 7,25 g (0,105 mol) natriumnitrit i 20 ml vann under reaksjonsblandingens overflate. Man lar etterreagere i 30 minutter ved -10°C og tilsetter en blanding som umiddelbart før ble tilberedt fra 150 ml av en 30%'ig oppløsning av svoveldioksyd i iseddik og en oppløsning av 7,5 g kobber(II)-klorid i 10 ml vann. Blandingen røres ytterligere 1 time ved 0-5°C og i 3 timer ved romtemperatur og helles derpå i 2 liter isvann. Det utkrystalliserte produkt nutsjes av og oppløses i 800 ml toluen. Toluenoppløsningen vaskes med vann, med en natriumbikarbonatoppløsning og til slutt igjen med vann. Etter tørking over natriumsulfat og inndampning under redusert trykk rives den tilbakeblivende olje med litt heksan og får henstå over natten i isboks. Man får 3-karbometoksy-5-klor-tiofen-4-sulfoklorid i form av nesten fargeløse krystaller, smp. 65-67°C. Omkrystallisasjon fra heksan hever smeltepunktet til 67-68°C.

Til en oppløsning av 16,5 g (0,06 mol) 3-karbometoksy-5-klor-tiofen-4-sulfoklorid i 300 ml absolutt pyridin tilsettes porsjonsvis i løpet av 5 minutter ved 10-15°C 7,5 g (0,06 mol glycinmetylester-hydroklorid. Reaksjonsblandingen etteromrøres derpå 4 timer ved 25°C og inndampes deretter til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i metylenklorid og oppløsningen utrystes med iskald 2 N saltsyre. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat, inndampes i vakuum, og den tilbakeblivende olje kromatograferes på 350 g kiselgel med metylenklorid/eddikester 4:1 som elueringsmiddel. De homogene fraksjoner forenes, konsentreres og resten omkrystalliseres fra metylenklorid/heksan. Man får N-(3-karbometoksy-5-klortiofen-4-sulfonyl)-glycinmetylester med smeltepunkt 68-70°C.

En oppløsning av 1,15 g (0,05 mol) natrium i 24 ml metanol inndampes i vakuum og deretter i høyvakuum til tørrhet, og resten overhelles med 240 ml absolutt toluen. Deretter tilsettes 8,2 g (0,025 mol) N-(3-karbometoksy-5-klor-tiofen-4-sulfonyl)-glycinmetylester og reaksjonsblandingen røres i 4 timer ved 60°C. Den avkjøles derpå til 0°C og under omrøring helles den på 240 ml iskald 2 N saltsyre. Det derved utfelte bunnfall nutsjes av, vaskes nøytralt med vann og tørkes i vakuum ved 60°C. Det erholdte produkt rives med 30 ml metanol, nutsjes igjen og tørkes. Man får 3-karbometoksy-7-klor-4-hydroksy-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd, som smelter mellom 230°C og 235°C under spaltning.

En oppløsning av 2,93 g (0,01 mol) 3-karbometoksy-7-klor-4-hydroksy-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd i 75 ml dimetylformamid tilsettes under argon ved 10°C 0,022 mol natriumhydrid (1,0 g av en 55%'ig dispersjon i mineralolje) og røres derpå ytterligere 4 timer ved 25°C. Deretter tilsettes ved 10-15°C 2,5 ml (0,04 mol) metyljodid dråpevis. Man rører deretter i 16 timer ved romtemperatur, heller derpå reaksjonsblandingen på 750 ml isvann og innstiller surt med konsentrert saltsyre. Det ved dette utfelte bunnfall nutsjes fra, oppløses i kloroform og oppløsningen tørkes over natriumsulfat. Etter inndampning i vakuum kromatograferes resten på 150 g kiselgel med kloroform som elueringsmiddel. Etter krystallisasjon fra acetonitril får man 3-karbometoksy-7-klor-4-hydroksy-2-metyl-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 188-191°C.

En blanding av 2,2 g (0,07 mol) 3-karbometoksy-7-klor-4-hydroksy-2-metyl-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd, 0,9 g (0,09 mol) 2-aminopyridin og 240 ml absoutt o-xylen oppvarmes under tilbakeløp og under omrøring i 7 timer, hvorved ca. 80 ml xylen langsomt avdestilleres i løpet av de to første timer. Etter avkjøling til romtemperatur konsentreres reaksjonsblandingen i vakuum til ca. 60 ml og avkjøles i isbad. Det utkrystalliserte produkt nutsjes av, vaskes med eter, tørkes og omkrystalliseres fra acetonitril. Man får 7-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridyl-karbamoyl)-2H-tieno-[3,4-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd med smeltepunkt 218-220°C(spaltning).

EKSEMPEL 7

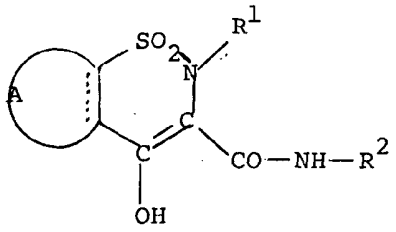
Fremstilling av 7-klor-4-hydroksy-2-metyl-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazin-3-karboksanilid-1,1-dioksyd.

Til en rørt oppløsning av 5,5 g (0,02 mol) 3-karbometoksy-5-klortiofen-4-sulfoklorid i 100 ml absolutt pyridin tilsettes porsjonsvis 4,0 g (0,02 mol) 2-(metylamino)-acetanilid-hydroklorid ved 10-15°C over et tidsrom på 2 minutter. Reaksjonsblandingen røres 5 timer ved 22-25°C og inndampes derefter i vakuum til tørrhet. Resten opptas i metylenklorid og rystes ut med iskald 2N saltsyre; den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Den resterende oljen kromatograferes på 300 g kiselgel med metylenklorid/eddikester (4:1) som elusjonsmiddel. Efter at den homogene fraksjon er forenet og konsentrert, omkrystalliseres resten av eddigester. Man oppnår 2-[N-(3-karbometoksy-5-klor-tiofen-4-sulfonyl)-metylamino]-acetanilid med smeltepunkt 145-147°C.

En oppløsning av 0,46 g (0,02 mol) natrium i 10 ml metanol inndampes i vakuum og derefter i høyvakuum til tørrhet. Resten overhelles med 100 ml absolutt toluen, tilsatt under røring med 4,0 g (0,01 mol) 2-[N-(3-carbometoksy-5-klor-tiofen-4-sulfonyl)metylamino]acetanilid, og reaksjonsblandingen røres i 4 timer ved 60°C. Derefter kjøles den ned til 0°C, helles på 100 ml iskald 2N saltsyre, adskiller den organiske fase, vasker den med vann og tørker over natriumsulfat. Efter inndampning i vakuum blir den oljeaktige rest kokt med 20 ml metanol, idet kristallisasjon inntreffer, og lar blandingen stå i kulden. Efter avfiltrering oppnår man 7-klor-4-hydroksy-2-metyl-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazin-3-carboksanilid-1,1-dioksyd med smeltepunkt 220-221° C.

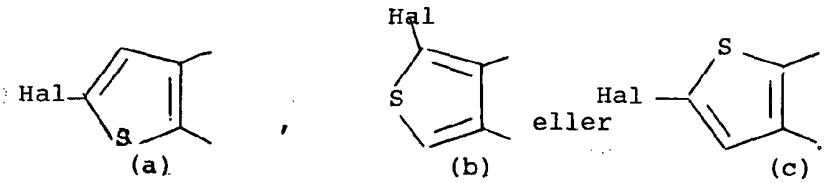
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye anti-inflammatoriske, analgetiske, anti-revmatiske og anti-trombotisk virksomme tienotiazinderivater med den generelle formel



I

hvor A med to av tiazinringens karbonatomer angir en gruppe med formel

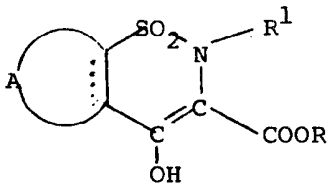


(a) (b) (c)

og den stiplete linjen i tilfellene (a) og (c) betyr at en dobbeltbinding foreligger, R^1 betyr lavere alkyl, R^2 resten av en eventuelt ved en eller to lavere alkylgrupper substituert aromatisk heterosyklus med 1 til 4 heteroatomer eller en eventuelt ved halogen, hydroksy, lavere alkyl, trifluormetyl eller lavere alkoksy substituert fenylrest, og Hal betyr halogen,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel



II

hvor R betyr lavere alkyl og A og R^1 har ovenfor nevnte betydning,

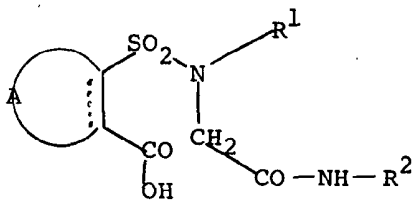
med et amin med den generelle formel

$$H_2N\text{-}R^2 \qquad \text{III}$$

hvor R^2 har nevnte betydning,

eller

b) cykliserer et reaktivt funksjonelt derivat av en syre med formelen

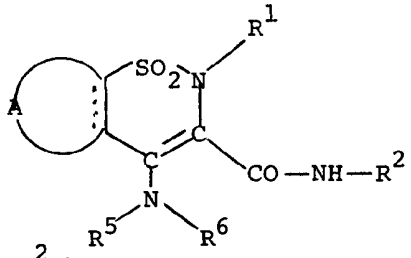


IV

hvor A, R^1 og R^2 har ovenfor nevnte betydninger,

eller

c) hydrolyserer et enamin med den generelle formel



VIII

hvor A, R^1 og R^2 har ovenfor nevnte betydninger, og R^5 og R^6 betyr lavere alkyl eller sammen med nitrogenatomet danner pyrrolin, pyrrolidin, piperidin, morfolin, eller N-(laverealkyl)-piperazin,

og hvis ønsket overfører en forbindelse med formel I i et fysiologisk fordragelig salt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno-[3,2-e]1,2-tiazin-1,1-dioksyd, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender utgangsmaterialer med formlene II og III, IV eller VIII og som er tilsvarende substituert.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av 6-klor-4-hydroksy-2-metyl-3-(2-pyridylkarbamoyl)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiazin-1,1-dioksyd, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender utgangsmaterialer med formlene II og III, IV eller VIII og som er tilsvarende substituerte.