

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 115 213

Int. Cl. C 07 d 99/10

Kl. 12 p-4/01

Patentsøknad nr. 159 988 Inngitt 7. oktober 1965

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. juli 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 2. sept. 1968

Prioritet begjært fra: 9/10-, 29/10-, 23/12-64, 1/4- og 19/8-65 Sveits, nr. 13 165/64, 14 021/64, 16 632/64, 4498/65 og 11 699/65.

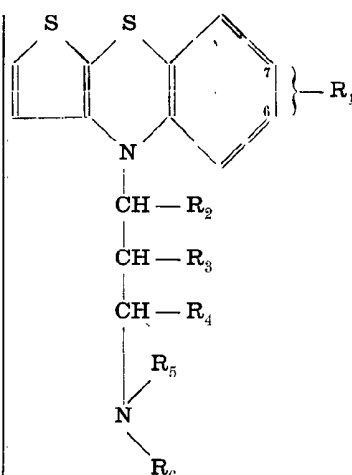
Sandoz A.G., Basel, Sveits.

Oppfinnere: Dr. Jany Renz, Kirschblütenweg 12, Basel,
Dr. Jean-Pierre Bourquin, Starenstr. 14, Basel,
Dr. Hans Winkler, Oberer Batterieweg 10, Basel,
Dr. Pierre Gagnaux, Steinbühlallee 168, Allschwil,
Simon Guldemann, Birmanngasse 7, Basel,
Leo Ruesch, Glaserbergstr. 62, Basel, og
Gustav Schwarb, Felsenweg 9, Allschwil, Sveits.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye tienobenzotiazin-derivater med terapeutisk virkning.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive tienobenzotiaziner med den alminnelige formel I

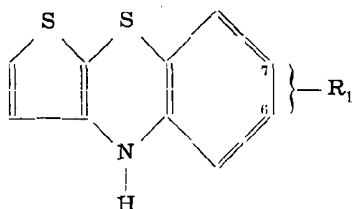


I

hvor R_1 står for hydrogen, klor, brom eller en alkoksy-, alkylmerkapt-, alkylsulfonyl- eller alkyl-

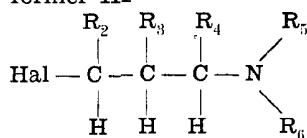
sulfinylgruppe med hver 1-4 karbonatomer, en alifatisk acylgruppe med 2-4 karbonatomer, trifluormetyl- eller cyangruppen, R_2 , R_3 og R_4 står hver for hydrogen eller metyl, og R_5 og R_6 står hver for en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller danner sammen med nitrogenatomet en eventuelt med en hydroksygruppe i stilling 4 substituert piperdin-, eller en eventuelt på det annet nitrogenatom med en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller en 2-hydroksy-etylgruppe substituert piperazin-rest, eller R_5 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer og R_6 betyr sammen med R_3 en trimetylen- eller sammen med R_4 en trimetylen- eller tetrametylen-kjede, og deres syreaddisjonssalter, og det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelser er at

a) forbindelser med den alminnelige formel I, hvori R_1-R_6 har den ovennevnte betydning, fremstilles ved at forbindelser med den alminnelige formel II



II

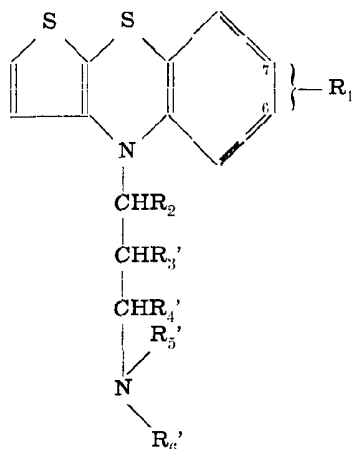
hvori R_1 har den ovennevnte betydning i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel og i nærvær av et syrebindende middel omsettes med forbindelser med den alminnelige formel III



III

hvori R_2 til R_6 har den ovennevnte betydning og Hal står for klor, brom eller jod, eller ved at

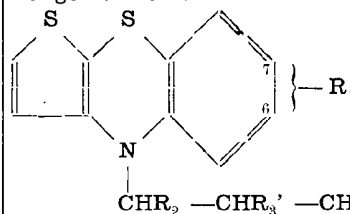
b) forbindelser med den alminnelige formel Ia



Ia

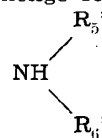
hvori R_1 og R_2 har den ovennevnte betydning, R_3 og R_4 hver står for hydrogen eller metyl og R_5 og R_6 hver står for en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller R_5 og R_6 sammen med nitrogenatomet danner en eventuelt med en hydroksygruppe i stilling 4 substituert piperidin- eller

en eventuelt på det annet nitrogenatom med en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller en 2-hydroksyetylgruppe substituert piperazin-rest, fremstilles ved at forbindelser med den alminnelige formel V



V

hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovennevnte betydning og Hal' står for klor eller brom, i et inert organisk løsningsmiddel og i nærvær av et syrebindende middel omsettes med forbindelser med den alminnelige formel VI



VI

hvori R_5 og R_6 har den ovennevnte betydning, hvorefter eventuelt de således erholdte tienobenzotiaziner med formel I overføres i sine salter med organiske eller uorganiske syrer.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen for fremstilling av forbindelsene med den alminnelige formel I kan med fordel utføres på følgende måte:

a) Et tienobenzotiazin-derivat med den alminnelige formel II oppvarmes i flere timer under tilbakeløp med et alkalimetallamid eller et alkalimetallhydroksyd i et inert organisk oppløsningsmiddel, f. eks. et aromatisk hydrokarbon. Uten at kokingen avbrytes, tilsettes et basisk halogenid med den alminnelige formel III, løst i det samme eller et annet inert organisk oppløsningsmiddel, reaksjonsblandingen oppvarmes ytterligere i flere timer, deretter avkjøles, vaskes ut med vann og forbindelsene med den alminnelige formel I ekstraheres ved hjelp av en vandig sur oppløsning, f. eks. en vandig vinsyreoppløsning. Ved å innstille syreekstrakten alkalisk felles den rå base ut og renses på i og for seg kjent måte, f. eks. ved destillasjon i høyvakuum, kromatografi og/eller omkrystallisasjon, og den således fremstilte forbindelse med den alminnelige formel I overføres deretter eventuelt på i og for seg kjent måte i sine syreaddisjonssalter,

eller fremgangsmåten kan for fremstilling av forbindelsene med den alminnelige formel Ia med fordel utføres på følgende måte:

b) En forbindelse med den alminnelige formel V kondenseres med en forbindelse med den alminnelige formel VI i nærvær av et alkalisk kondensasjonsmiddel og et inert organisk oppløsningsmiddel, f. eks. i en oppslemming av et alkalimetallkarbonat i et aromatisk hydrokarbon, og de således erholdte forbindelser med den alminnelige formel Ia overføres deretter eventuelt på i og for seg kjent måte i sine syreaddisjonssalter.

De ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare tienobenzotiazin-deriva-

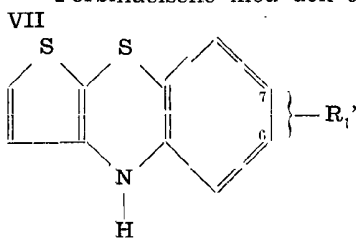
ter er ved romtemperatur seigtflytende eller krystalline baser, som med uorganiske eller organiske syrer danner bestandige, ved romtemperatur krystalliserte salter. Slike salter er f. eks. saltene med uorganiske syrer, som saltsyre, bromhydrogensyre eller svovelsyre eller med organiske syrer som fumarsyre, maleinsyre, vinsyre, metansulfonsyre etc.

Utgangsforbindelsene med den alminnelige formel II kan f. eks. fremstilles ved at et tilsvarende substituert 2-aminotiofenol, fortrinnsvis i form av sine alkalimetallsalter, f. eks. natrium eller kaliumsalter, kondenseres med 3-brom-2-nitrotiofenol og de således erholdte forbindelser oppvarmes på i og for seg kjent måte i en oppslemming av kaliumkarbonat i dimetylformamid. Ved denne reaksjon gjennomførte intramolekylære ringslutning inntreier en omleiring, som i litteraturen tidligere bare er iaktatt ved difenyletere og difenylsulfider og som betegnes som Smiles-omleiring, hvorved det frembringes forbindelser med den alminnelige formel II. Foregående fremgangsmåte er omhandlet i utl. skrift nr. 115 212.

I den utstrekning de tilsvarende substituerte 2-aminotiofenoler ikke tidligere er kjent, kan de f. eks. fremstilles ved hjelp av følgende fremgangsmåte.

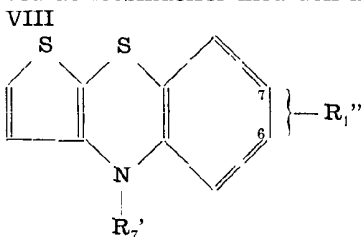
Et i stilling 4 eller 5 tilsvarende substituert 2-brom-, klor- eller 2-jod-nitrobenzen behandles med alkalimetallsulfid og svovelpulver på i og for seg kjent måte, det derved dannede 2,2'-dinitro-4'4'-henhv, 5,5' tilsvarende substituert difenyl-disulfid reduseres på i og for seg kjent måte til den tilsvarende 2,2'-diamino-forbindelse, deretter spaltes disulfidbindingen i alkalisk oppløsning ved hjelp av sterke alkalimetallbaser og av det dannede alkalimetallsalt frigis tiofenolen på i og for seg kjent måte.

Forbindelsene med den alminnelige formel



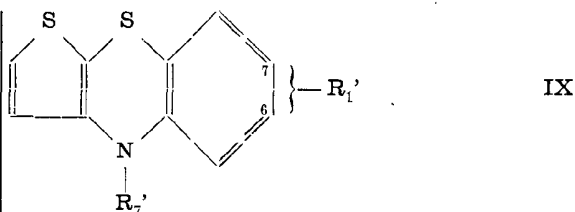
VII

hvor R_1' står for en alkylsulfinylgruppe med 1-4 karbonatomer, kan også f. eks. fremstilles ved at forbindelser med den alminnelige formel



VIII

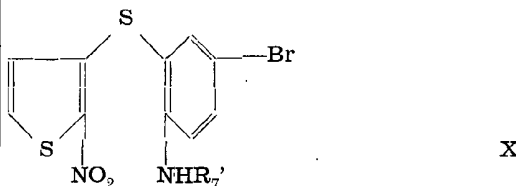
hvor R_7'' står for en alkylmerkaptogruppe med 1-4 karbonatomer og R_7' står for en alifatisk acylrest med 1-4 karbonatomer eller benzoylgruppen på i og for seg kjent måte, f. eks. ved hjelp av hydrogenperoksyd i kokende alkoholisk oppløsning, oksyderes og de således erholdte forbindelser med den alminnelige formel IX



IX

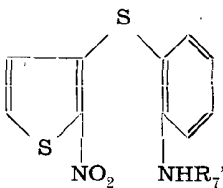
hvor R_1' og R_7' har den ovennevnte betydning, forsåpes på i og for seg kjent måte. Denne fremgangsmåte er nærmere omhandlet i utl. skrift nr. 115 212.

Forbindelsene med den alminnelige formel X



X

hvor R_7' har den ovennevnte betydning, kan også f. eks. fremstilles ved at forbindelser med den alminnelige formel XI



XI

hvor R_7' har den ovennevnte betydning, bromeres på i og for seg kjent måte, f. eks. ved hjelp av elementært brom.

De ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser med den alminnelige formel I utmerker seg ved sedativ-nevroleptiske og histaminhemmende egenskaper. Forbindelsene viser videre ved dyreforsøk egenskaper som er typiske for antidepressiva, som hemming av det motoriske tetrabenazinsyndrom. Tilsvarende finner forbindelsene anvendelse i den psykiatriske klinikk ved terapi av psykoser, så vel som for behandling av depressive tilstander, og i indremedisinen finner de også anvendelse for behandling av psykosomatiske lidelser og også som antihistaminika. Således fremviser forbindelsen I [6-trifluormetyl-4-(1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4)-propyl-1)-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazin (jfr. etterfølgende rapport) særdeles gunstig farmakodynamiske egenskaper.

Den etterfølgende forsøksrapport skal illustrere forbindelsens gunstige farmakodynamiske egenskaper, idet forbindelsen I er sammenlignet med forbindelsen II, som er «Chlorpromazin» (Merck Index 1960, bd. 7, side 249).

Fra Angew. Chem. 75, 524-538 (1963) er det kjent en rekke ringstrukturer som i dag finner utstrakt anvendelse som psykofarmaka. Ved den foreliggende oppfinnelse dreier det seg imidlertid om et nytt ringsystem, og for dette kunne det ikke forutsies om dette ville ha noen farmakologisk virkning, for eksempel virkninger som ville være overlegne virkningene av «Chlorpromazin».

Forsøksrapport.

Forbindelse	Hemming av			
	Narkosepotensiering (mus) ED ₅₀ mg/kg s.c.	amfetamin- opphisselse (mus) ED ₅₀ mg/kg s.c.	betinget flukt- reaksjon (rotter) ED ₅₀ mg/kg s.c.	emosjonell ekskre- mentavgivelse (rotter) ED ₅₀ mg/kg s.c.
I	9,2	0,11	0,68	1,4
II	0,5	0,8	1,2	1,7
				5,2
				3,2

Forbindelse	Toksitet LD ₅₀ mg/kg p.o. (rotter)	Gjennomsnittlig forandring av		
		Forbin- delse	Gjennomsnittlig blodtrykksenkning i % etter tilførsel av 1 mg/kg for- felle 1 mg/kg for- bindelse i. v. 1—4 timer total	den ved adrenalin fremkalt blodtrykksenkning i % etter 2 timer ved tilførsel av i det enkelte tilfelle 1 mg/kg for- bindelse i. v.
I	ca. 300	I	2	+
II	350	II	68	÷ 75
				(delvis omvending)

Undersøkelsene på endring av blodtrykk ble gjennomført i numalnarkose i hunder.

Den daglige tilførte dose skal utgjøre 20—200 mg.

De nye forbindelser anvendes som legemiddel i seg selv eller i tilsvarende legemiddelformer for enteral eller parenteral administrering. For fremstilling av egnede legemiddelformer forarbeides forbindelsene med uorganiske eller organiske, farmakologisk indifferente hjelpestoffer. Som hjelpestoffer anvendes f. eks.

for tabletter og dragéer: melkesukker, stivelse, talkum, stearinsyre etc.
for siruper: rørsukker-, invertsukker-, glukoseoppløsninger etc.

for injeksjonspreparater: vann, alkoholer, glycerol, planteoljer o. l.

for suppositorier: naturlige eller herdede oljer og vokser etc.

Videre kan preparatene inneholde egnede konserverings-, stabiliserings-, fuktemidler, løsningsformidlere, søtnings- og fargestoffer, aromabestanddeler etc.

I de etterfølgende eksempler som skal illustrere utførelsen av fremgangsmåten og fremstilling av utgangsmaterialer, er alle temperaturangivelser i grader celsius og smeltepunktene er korrigerte.

Det fremgår av formlene I, Ia, II og V at substituenten R_1 kan befinne seg i stilling 6 eller 7 av tienobenzotiazinrunnskjelettet.

Saltene av naftalin-1,5-disulfonsyre henhv. benzensulfonsyre betegnes i de etterfølgende eksempler som nadisylat henhv. besylat.

Eksempel 1:

4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien- [2,3-b] [1,4] benzotiazin

a) (2-nitro-tienyl-3)-2-aminofenyl-sulfid.

Til en oppløsning av 104 g o-aminotiofenol med et smeltepunkt på 234°C og 30 g natriumhydroksyd i 500 ccm metanol tilsettes ved 60°C porsjonsvis i alt 173 g 3-brom-2-nitro-tiofen med smeltepunkt 81—83°C og deretter holdes reaksjonsblandingen ytterligere i 1½ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter 2 gangers omkrystallisasjon hver gang fra 700 ccm etanol fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-aminofenyl-sulfid med smeltepunkt 109—111°C.

b) (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamidofenyl-sulfid.

Til en kokende blanding av 60,0 g (2-nitro-tienyl-3)-2-aminofenyl-sulfid i 180 ccm toluen tildryppes i løpet av 5 minutter 50 g eddiksyreanhydrid og deretter kokes ennå i 15 minutter. Etter god avkjøling frafiltreres og vaskes ut med toluen. Etter krystallisering fra 650 ccm aceton fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamidofenylsulfid med smeltepunkt 159—161°C.

c) 4H-tien[2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 80 g (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamidofenylsulfid, 80 g finpulverisert kaliumkarbonat, 5 g kopperbronse og 600 ccm dimetyl-

formamid oppvarmes under en nitrogenstrøm ved 150°C oljebadtemperatur i ½ time, d.v.s. til utviklingen av nitrogenmono-oksyd er opphørt. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 2 liter vann, avkjøles, det frafiltreres og tørres. Råsubstansen ekstraheres i et Soxhlet-apparat med 500 ccm eter i 2½ time. Etter inndamping av eterekstrakten krystalliseres inndampingsresten 2 ganger, hver gang fra 125 ccm kloroform. Det erholdte rene 4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin har smeltepunkt 134—137°C.

d) 4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 25,0 g 4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 5,7 g finpulverisert natriumamid og 125 ccm abs. xylen oppvarmes til koking under omrøring ved 180°C oljebadtemperatur i 2 timer under tilbakeløp. Uten at kokingen avbrytes tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 17,8 g 3-dimetylamino-1-klorpropan (kokepunkt 134—135°C) i 30 ccm abs. xylen og det kokes ytterligere i 3 timer.

Etter avkjøling vaskes ut 3 ganger hver gang med 50 ccm vann og deretter ekstraheres med 200 ccm 15 % vinsyre. Vinsyreekstrakten vaskes ut 2 ganger hver gang med 50 ccm benzen, innstilles alkalisk med 50 ccm kons. natronlut og den utskilte base opptas i til sammen 150 ccm benzen. Etter vaskingen av benzenoppløsningen 2 ganger, hver gang med 50 ccm vann, inndampes. Den erholdte rå base destillerer i høyvakuum og en hovedfraksjon som går over ved 154—156°C ved 0,005 mm Hg oppfanges. For videre rensing fremstilles fumaratet. 16,82 g av destillatet og 7,05 g fumarsyre oppløses kokende i 85 ccm abs. etanol og avkjøles så. Etter omkrystallisering fra 190 ccm etanol fås det rene 4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-fumarat med smeltepunkt 160—162°C.

Eksempel 2:

4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4]-benzotiazin.

Fremstillingen av utgangsforbindelsene, kondensasjonsreaksjonen og opparbeidingen gjennomføres som i eksempel 1, hvorved det anvendes følgende mengder:

25,0 g 4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 5,7 g finpulverisert natriumamid, 125 ccm abs. xylen og 23,6 g 2-(1-metyl-piperidyl-2)-1-kloretan (kokepunkt 84°C ved 10 mm Hg). Den erholdte rå base destillerer i høyvakuum og en hovedfraksjon som går over ved 185—188°C ved 0,02 mm Hg oppfanges. For videre rensing fremstilles nadisylatet. 5,0 g av destillatet løses i 20 ccm abs. etanol og uthelles i en varm oppløsning av 5,52 g naftalin-1,5-disulfonsyre (83 pst.) i 30 ccm abs. etanol. Etter omkrystallisering fra 2 liter metanol 80 pst. fås det rene 4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-ethyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-nadisylat med smeltepunkt 276—278°C.

Besylat:

13,15 g av hovedfraksjonen og 6,6 g benzen-sulfonsyre øses kokende i 75 ccm abs. etanol og avkjøles deretter. Etter omkrystallisering fra 50 ccm abs. etanol og tørring over kokepunktet for etanolen fåes det rene 4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien-[2,3-b] [1,4] benzotiazin-besylat med smeltepunkt 132—134°C.

Eksempel 3.

4-(1-metyl-piperidyl-3-metyl)-4H-tien-[2,3-b] [1,4]-benzotiazin.

Fremstillingen av utgangsforbindelsene, kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen gjennomføres som i eksempel 1, hvorunder det anvendes følgende mengder: 25,0 g 4H-tien[2,3-b] [1,4]benzotiazin, 5,7 g finpulverisert natriumamid, 125 ccm abs. xylen og 21,6 g 1-metyl-3-klor-metyl-piperidin (kokepunkt 69°C ved 11 mm Hg). Den erholdte rå base destilleres i høyvakuum og en hovedfraksjon som går over ved 173—175°C ved 0,02 mm Hg oppfanges. For videre rensing fremstilles fumaratet. 3,79 g av den destillerte base og 1,46 g fumarsyre løses kokende i 25 ccm abs. etanol og deretter avkjøles. Etter omkrystallisering fra 15 ccm etanol 70 pst. fås det rene 4-(1-metyl-piperidyl-3-metyl)-4H-tien[2,3-b] [1,4]-benzotiazin-fumarat med spaltingspunkt 216—218°C.

Eksempel 4.

6-klor-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien[2,3-b]-[1,4]-benzotiazin.

a) (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-klorfenyl-sulfid.

Til en oppløsning av 192 g 2-amino-4-klor-tiofenol med et smeltepunkt 44—46°C og 48,2 g natriumhydroksyd i 900 ccm methanol tilsettes ved 60°C porsjonsvis i alt 250 g 3-brom-2-nitrotiofen med et smeltepunkt 81—83°C og deretter holdes reaksjonsblandingen i ½ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter 2 gangers omkrystallisering, hver gang fra den 3-dobbelte mengde eddikester, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-klorfenyl-sulfid med et smeltepunkt 165—167°C.

b) (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-4-klorfenyl-sulfid.

Til en kokende blanding av 267 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-klorfenyl-sulfid i 800 ccm toluen tildryppes i løpet av 5 minutter 192 g eddiksyreanhydrid og deretter kokes ennå i en time. Etter god avkjøling frafiltreres og utvaskes med toluen. Etter krystallisering fra den 10-dobbelte mengde aceton fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-4-klorfenyl-sulfid med smeltepunkt 178—181°C.

c) 6-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 96,5 g (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-4-klorfenyl-sulfid, 85 g finpulverisert kaliumkarbonat, 5 g kopperbronse og 650 ccm dimetylformamid oppvarmes under en nitrogenstrøm ved 150°C oljebadtemperatur i 40 minutter, d.v.s. til utviklingen av nitrogenmono-oksyd er opphørt. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 2 liter vann, det avkjøles, frafiltreres og tørres. Råsubstansen ekstraheres i et Soxhlet-apparat med 350 ccm eter i 3½ time. Etter inndampning av eterekstrakten omkrystalliseres inndampingsresten 4 ganger fra kloroform og en gang fra sykloheksan. Det erholdte rene 6-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin har smeltepunkt 167—170°C.

d) 6-klor-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 12,0 g 6-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 2,35 g finpulverisert natriumamid og 50 ccm abs. toluen oppvarmes til koking under omrøring i 1 time ved 150°C oljebadtemperatur under tilbakeløp. Det avkjøles deretter til 50°C innetemperatur og det tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 7,3 g 3-dimetylamino-1-klor-propan (kokepunkt 134—135°C) i 10 ccm abs. toluen. Deretter oppvarmes ennå i 3 timer ved 110°C oljebadtemperatur, det avkjøles og reaksjonsblandingen utvaskes 3 ganger med hver gang 20 ccm vann. Toluenuopløsningen ekstraheres med 150 ccm 15 pst. vann-dig vinsyre og ekstrakten utvaskes 3 ganger hver gang med 50 ccm benzen. Etter at det er innstilt alkalisk med 45 ccm konsentrert natronlut, ekstraheres den utskilte base med 100 ccm benzen. Benzenoppløsningen vaskes ut med 50 ccm vann og inndampes. Inndampingsresten oppløses i 15 ccm benzen og oppløsningen absorberes på en kolonne med 75 g aluminiumoksyd. De første 300 ccm av benzen-eluatet inndampes. 3,14 g av denne inndampingsrest oppløses kokende i 15 ccm abs. etanol med 1,18 g fumarsyre og deretter avkjøles godt. Etter omkrystallisering fra 15 ccm abs. etanol fås det rene 6-klor-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4]-benzotiazinfumarat med smeltepunkt 146—148°C.

Eksempel 5:

6-metylmerkpto-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

a) (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metylmerkpto-fenylsulfid.

Til en oppløsning av 342 g 2-amino-4-metylmerkpto-tiofenol med et smeltepunkt 49—51°C og 80 g natriumhydroksyd i 1,5 liter metanol tilsettes ved 60°C porsjonsvis i alt 416 g 3-brom-2-nitrotiofen med smeltepunkt 81—83°C og deretter holdes reaksjonsblandingen i ½ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter 2 gangers omkrystallisering, hver gang fra den

4-dobbelte mengde eddikester, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metylmerkapto-fenyl-sulfid med smeltepunkt 136—138°C.

b) (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-4-metylmerkapto-fenyl-sulfid.

Til en kokende blanding av 457 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metylmerkapto-fenyl-sulfid i 1370 ccm toluen tildryppes i løpet av 15 minutter 315 g eddiksyreanhydrid og deretter kokes ennå i 15 minutter. Etter god avkjøling frafiltreres og utvaskes med toluen. Etter krySTALLISERING fra den 25-dobbelte mengde aceton fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-4-metylmerkapto-fenyl-sulfid med smeltepunkt 177—179°C.

c) 6-metylmerkapto-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 100 g (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-4-metylmerkapto-fenyl-sulfid, 85 g finpulverisert kaliumkarbonat, 5 g kopperbronse og 650 ccm dimetylformamid oppvarmes under nitrogenstrøm ved 150°C oljebadtemperatur i 1 time, d.v.s. til utviklingen av nitrogenmonoksyd er opphørt. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 2 liter vann, det avkjøles, frafiltreres og tørres. Den rå substans ekstraheres i et Soxhlet-apparat med 350 ccm eter i 3 timer. Etter inndamping av eterekstrakten omkrystalliseres inndampingsresten 4 ganger fra kloroform. Det erholdte rene 6-metylmerkapto-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin har smeltepunkt 123—125°C.

d) 6-metylmerkapto-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien-[2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 12,0 g 6-metylmerkapto-4H-tien [2,3-b] [1,4]-benzotiazin, 2,25 g finpulverisert natriumamid og 50 ccm abs. xylen oppvarmes under opprøring ved 180°C oljebadtemperatur i 1 time til koking under tilbakesløp. Uten å avbryte kokingen tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 7,0 g 3-dimetylamino-1-klorpropan (kokepunkt 134—135°C) i 10 ccm abs. xylen og det kokes videre i 3 timer. Etter avkjøling vaskes ut 3 ganger, hver gang med 30 ccm vann, og deretter ekstraheres med 150 ccm 15 pst. vanddig vinsyre. Vinsyrestrakten vaskes ut 3 ganger, hver gang med 30 ccm benzen, innstilles alkalisk med 45 ccm konsentrert natronlut og den utskilte base tas opp i i alt 100 ccm benzen. Etter vasking av benzenoppløsningen 2 ganger, hver gang med 30 ccm vann, inndampes og den som inndampingsrest erholdte rå base destilleres i høyvakuum. Den ved 186—188°C ved 0,01 mm Hg overgående hovedfraksjon oppfanges separat og overføres i fumaratet for videre rensing.

4,0 g av inndampingsresten oppløses i 25 ccm kokende abs. etanol med 145 g fumarsyre og reaksjonsblandingen avkjøles godt. Etter omkrystallisering fra 20 ccm abs. etanol fås det rene 6-metylmerkapto-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-fumarat med smeltepunkt 127—129°C.

Eksempel 6:

6-metylmerkapto-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 12,0 g 6-metylmerkapto-4H-tien [2,3-b] [1,4]-benzotiazin (fremstilt som angitt i eksemplene 5a, b og c), 2,25 g finpulverisert natriumamid, 50 ccm abs. xylen oppvarmes til koking under omrøring ved 180°C oljebadtemperatur i 1 time under tilbakesløp. Uten å avbryte kokingen tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 9,3 g 2-(1-metyl-piperidyl-2)-1-klor-etan (kokepunkt 84°C ved 10 mm Hg) i 10 ccm abs. xylen og det kokes videre i 3 timer. Etter avkjøling utvaskes 3 ganger hver gang med 30 ccm vann og deretter ekstraheres med 150 ccm 15 pst. vanddig vinsyre. Vinsyrestrakten vaskes ut 3 ganger hver gang med 300 ccm benzen, innstilles alkalisk med 45 ccm konsentrert natronlut og den utskilte base tas opp i i alt 100 ccm benzen. Etter vasking av benzenoppløsningen 2 ganger, hver gang med 30 ccm vann, inndampes og derved fås den rå base. Den erholdte rå base renses ved kromatografering på en kolonne med silicagel. 8,4 g rå base oppløses i 50 ccm benzen og adsorberes på en kolonne med 84 g silicagel. De første 950 ccm benzen og de deretter følgende 850 ccm benzen pluss 1 pst. metanol-eluat kastes. De neste 600 ccm benzen pluss 1 pst. metanol-eluat inndampes separat og overføres i benzensulfonatet. 5,89 g av kromatogram-inndampingsresten og 2,60 g benzensulfonsyre oppløses kokende i 55 ccm abs. etanol og deretter avkjøles godt. Etter omkrystallisering fra 75 ccm abs. etanol fås det rene 6-metylmerkapto-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-besylat med smeltepunkt 143—145°C.

Eksempel 7:

6-klor-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2-etyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 15,0 g 6-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 2,93 g finpulverisert natriumamid og 80 ccm abs. toluen oppvarmes til koking under omrøring i 1 time ved 150°C oljebadtemperatur under tilbakesløp. Det avkjøles deretter til 50°C innetemperatur og det tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 12,1 g 2-(1-metyl-piperidyl-2)-1-klor-etan (kokepunkt 84°C ved 10 mm Hg) i 15 ccm abs. toluen. Deretter oppvarmes ennå i 3 timer ved 110°C oljebadtemperatur, det avkjøles og reaksjonsblandingen utvaskes 3 ganger, hver gang med 25 ccm vann. Toluoppløsningen ekstraheres med 200 ccm 15 pst. vanddig vinsyre og ekstrakten utvaskes 3 ganger hver gang med 50 ccm benzen. Etter at det er innstilt alkalisk med 50 ccm kons. natronlut ekstraheres den utskilte base med 150 ccm benzen. Benzenoppløsningen utvaskes med 60 ccm vann inndampes og resten destilleres i høyvakuum. Den hovedfraksjon som går over ved 218—221°C ved 0,02 mm Hg oppfanges separat. Besyltatet fremstilles ved at 16,4 g destillat og 7,45 g benzen-sulfonsyre oppløses kokende i 100 ccm abs. eta-

nol, hvoretter det filtreres og avkjøles. Etter krystallisering fra 80 ccm abs. etanol fås det rene 6-klor-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-besylat med smeltepunkt 133—135°C.

Eksempel 8.

7-brom-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

- a) (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-5-brom-fenyl-sulfid.

Til en oppløsning av 193 g (2-nitro-tienyl)-2-acetamido-fenyl-sulfid i 800 ccm dimetylformamid tildryppes ved en innetemperatur av 15—25°C under omrøring i løpet av 45 minutter 100 ccm brom og deretter omrøres ytterligere i 1½ time ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen ut helles under god omrøring i en oppløsning av 250 g natriumpyrosulfid i 4 liter vann. Den utfelte substans frafiltreres, vaskes godt ut med vann og tørres. Etter omkrystallisering fra den 6-dobbelte volummengde aceton fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-5-brom-fenyl-sulfid med smeltepunkt 178—180°C.

- b) 7-brom-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 60,0 g (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-5-brom-fenyl-sulfid, 60,0 g finpulverisert kaliumkarbonat, 3 g kopperbronse og 450 ccm dimetylformamid oppvarmes under en nitrogenstrøm ved 160°C oljebadtemperatur i 25 minutter, d.v.s. til utviklingen av nitrogenmonoksyd er opphørt. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 1,6 liter vann, avkjøles, frafiltreres og tørres. Råsubstansen ekstraheres i et Soxhlet-apparat med 350 ccm eter i 3 timer. Etter inndamping av eterrekstrakten omkrystalliseres inndampingsresten 1 gang fra kloroform og deretter fra metanol. Det erholdte rene 7-brom-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin har et uskarpt smeltepunkt. Fra 163°C opptrer langsom spalting.

- e) 7-brom-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen ble gjennomført som i eksempel 7, hvorved det ble anvendt følgende mengder: 9,0 g 7-brom-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 1,48 g finpulverisert natriumamid, 55 ccm abs. toluen og 4,62 g 3-dimetylamino-1-klorpropan (koepunkt 134—135°C). Den erholdte rå base destilleres i høyvakuum og en hovedfraksjon som går over ved 183—188°C ved 0,01 mm Hg oppfanges. For fremstilling av maleinatet oppløses 1,77 g destillat og 0,59 g maleinsyre i 9 ccm kokende abs. etanol og avkjøles godt. Etter omkrystallisering fra 6 ccm abs. etanol fås det rene 7-brom-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-maleinat med smeltepunkt 115—117°C.

Eksempel 9:

7-brom-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen ble gjennomført som i eksempel 7, hvorved det ble anvendt følgende mengder: 20,0 g 7-brom-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin (smeltepunkt fra 163°C under langsom spalting), 3,3 g finpulverisert natriumamid, 115 ccm abs. toluen og 13,7 g 2-(1-metyl-piperidyl-2)-1-kloretan. Den erholdte rå base destilleres i høyvakuum og en ved 200—218°C ved 0,04 mm Hg overgående hovedfraksjon oppfanges. For fremstilling av fumaratet oppløses 5,7 g av destillatet og 1,69 g fumarsyre i 30 ccm kokende abs. etanol og avkjøles godt. Etter omkrystallisering fra 25 ccm etanol 80 pst. fås det rene 7-brom-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-fumarat med smeltepunkt 176—178°C.

Eksempel 10:

4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

- a) 3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan.

En blanding av 75 g 1-(2-hydroksyetyl)-piperazin 45,5 g 1-klor-3-brom-propan og 250 ccm benzen oppvarmes under omrøring i 24 timer ved 40°C. Etter avkjøling frafiltreres det utfelte hydrobromid og filtratet konsentreres ved 40°C badtemperatur i vakuum hvorved den i overskriften nevnte forbindelse erholdes.

3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan-dihydroklorid med spaltingspunkt 218—222°C.

- b) 4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 30,0 g 4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 23,4 g finpulverisert natriumhydroksyd og 150 ccm toluen kokes under omrøring ved 150°C badtemperatur med vannfraskiller i ½ time og deretter tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 36,2 g 3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan i 25 ccm toluen. Etter ytterligere tre timers koking avkjøles, utvaskes 2 ganger, hver gang med 50 ccm vann og deretter ekstraheres med 250 ccm 15 pst. vanddig vinsyreoppløsning. Vinsyreekstrakten utvaskes 2 ganger, hver gang med 50 ccm benzen, innstilles alkalisk med 65 ccm konsentert natronlut og den utskilte base ekstraheres med 150 ccm benzen. Etter utvasking av benzenekstrakten med 50 ccm vann tørres over kaliumkarbonat og inndampes. Inndampingsresten destilleres i høyvakuum og den ved 0,01 mm Hg ved 235—240°C overgående hovedfraksjon oppfanges separat.

For fremstilling av fumaratet oppløses 16,28 g av destillatet og 10,58 g fumarsyre i 500 ccm kokende abs. etanol og avkjøles deretter godt. Etter to gangers omkrystallisering hver gang fra 500 ccm abs. etanol, fås det rene 4-(3-[1-(2-

hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien-[2,3-b] [1,4] benzotiazin-fumarat med smeltepunkt 157—159°C.

Eksempel 11:

6-klor-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen gjennomføres som i eksempel 10b, hvorved det anvendes følgende mengder: 20,0 g 6-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin 13,4 finpulverisert natriumhydroksyd, 150 ccm toluen og 20,7 g 3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan. Den erholdte så base krystalliseres tre ganger, hver gang fra 60 ccm aceton. Det rene 6-klor-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin har smeltepunkt 105—107°C.

Eksempel 12:

7-klor-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

a) (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-5-klorfenyl-sulfid.

Til en oppløsning av 28 g 5,5'-diklor-2,2'-diamino-difenyl-disulfid (smeltepunkt 109—111°C). (For fremstillingen se Farrington og Warburton, Austral.Journ. of Chemistry, 8, 549 (1955), hvori forbindelsen imidlertid beskrives som 2-amino-5-klor-tiofenyl) og 7,04 g natriumhydroksyd i 130 ccm metanol tilsettes ved 60°C porsjonsvis i alt 36,5 g 3-brom-2-nitro-tiofen og deretter holdes reaksjonsblandingen ½ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter to gangers omkrystallisering, hver gang fra den 4-dobbelte mengde etylenklorid, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-5-klor-fenyl-sulfid med smeltepunkt 158—160°C.

b) (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-5-klor-fenyl-sulfid.

Til en kokende blanding av 15,0 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-5-klorfenyl-sulfid i 45 ccm toluen tildryppes i løpet av 5 minutter 10,8 g eddiksyreanhydrid, og deretter kokes ennå i 1 time. Etter god avkjøling frafiltreres og utvaskes med toluen. Etter krystallisering fra den 85-dobbelte mengde etanol 80 pst. fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-5-klorfenyl-sulfid med smeltepunkt 183—185°C.

c) 7-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 15,0 g (2-nitro-tienyl-3)-2-acetamido-5-klor-fenyl-sulfid, 15,0 g finpulverisert kaliumkarbonat, 1 g kopperbronse og 120 ccm dimetylformamid oppvarmes under en nitrogenstrøm ved 150°C oljebadtemperatur i 15 minutter, d.v.s. til utviklingen av nitrogenmonoksyd er opphørt. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 500 ccm vann, det avkjøles, frafiltreres og tørres. Råsubstansen ekstraheres i et Soxh-

letapparat i 3½ time ved 600 ccm eter. Etter inndamping av eterekstrakten omkrystalliseres resten en gang fra kloroform og 2 ganger fra metanol. Det erholdte rene 7-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin smelter fra 167°C under langsom spalting (uskarpt).

d) 7-klor-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen ble gjennomført som i eksempel 10b, hvorved det ble anvendt følgende mengder: 20,0 g 7-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 13,4 g finpulverisert natriumhydroksyd, 150 ccm toluen og 20,7 g 3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan. Den erholdte rå base kromatograferes på en silikagel-kolonne. 20 g base oppløses i 100 ccm benzen og adsorberes på 400 g silikagel. De første eluater, d.v.s 900 ccm benzen og 2000 ccm benzen pluss 5 pst. metanol-eluat kastes og de deretter følgende 2000 ccm benzen pluss 5 pst. metanol-eluat inndampes separat. For fremstilling av dimaleinatet oppløses 6,35 g av inndampingsresten og 3,78 g maleinsyre i 80 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter to gangers omkrystallisering hver gang fra 80 ccm etanol 90 pst., fås det rene 7-klor-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-dimaleinat med spaltningspunkt 162—164°C.

Eksempel 13:

6-metylmerkapt-4-[3-(1-metyl-piperazyl-4)-propyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 17,5 g 6-metylmerkapt-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 3,26 g finpulverisert natriumamid og 100 ccm abs. xylen oppvarmes under omrøring i 1 time ved 180°C oljebadtemperatur under tilbaketilgang til koking. Uten at kokingen avbrytes, tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 13,8 g 3-(1-metyl-piperazyl-4)-1-klorpropan i 20 ccm abs. xylen. Deretter kokes ytterligere i 3 timer under tilbaketilgang. Etter avkjøling utvaskes reaksjonsblandingen 2 ganger, hver gang med 25 ccm vann, og deretter ekstraheres med 150 ccm 15 pst. vannig vinsyre. Vinsyreekstrakten utvaskes to ganger, hver gang med 25 ccm benzen, innstilles alkalisk med 40 ccm konsentrert natronlut, og den utskilte base ekstraheres med 125 ccm benzen. Etter utvasking av benzenoppløsningen med 50 ccm vann inndampes denne, og resten destillerer i høyvakuum. Den ved 240—250°C ved 0,04 mm Hg overgående hovedfraksjon oppfanges separat.

For fremstilling av dimaleinatet oppløses 11,05 g av destillatet og 6,88 g maleinsyre i 250 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter to gangers krystallisering, hver gang fra 350 ccm etanol 90 pst., fås det rene 6-metylmerkapt-4-[3-(1-metyl-piperazyl-4)-propyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-dimaleinat med spaltningspunkt 174—176°C.

Eksempel 14:

6-metoksy-4-(3-dimetylamino-propyl)-1-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

- a) (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metoksy-fenyl-sulfid.

Til en blanding av 42,7 g 3-amino-4-merkapt-anisol-hydroklorid og 17,93 g natriumhydroksyd i 330 ccm metanol tilsettes ved 60°C porsjonsvis i alt 46,4 g 3-brom-2-nitro-tiofen (smeltepunkt 81—83°C) og deretter holdes reaksjonsblandingen ½ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Etter to gangers omkrystallisering, hver gang fra den 4-dobbelte mengde klorbenzen, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metoksy-fenyl-sulfid med smeltepunkt 164—165°C.

- b) (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-metoksyfenyl-sulfid.

En blanding av 61,2 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metoksyfenyl-sulfid og 350 ccm konsentrert maursyre ca. 98 pst. kokes under tilbakesløp i ½ time. Det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Etter tre gangers omkrystallisering, hver gang fra den 35-dobbelte mengde metyletylketon, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-metoksyfenyl-sulfid med spaltingspunkt 204°C.

- c) 6-metoksy-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 46,0 g (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-metoksyfenyl-sulfid, 90,0 g finpulverisert kaliumkarbonat, 2,5 g kopperbronse og 400 ccm dimetylformamid oppvarmes ved 130°C oljebadtemperatur i 35 minutter. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 2 liter vann, det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Råsubstansen kokes under tilbakesløp i 1 time med 1,0 l kloroform, deretter frafiltrereres, og filtratet inndampes. 9 g av inndampingsresten oppløses i 50 ccm kloroform og adsorberes på en kolonne med 250 g silikagel. De første 1000 ccm kloroform-eluat kastes, og de deretter følgende 1000 ccm kloroform-eluat inndampes separat. Etter tre gangers krystallisering fra benzen fås det rene 6-metoksy-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin med smeltepunkt 131—133°C.

- d) 6-metoksy-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 6,5 g 6-metoksy-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 1,3 g finpulverisert natriumamid og 65 ccm abs. toluen oppvarmes til koking under omrøring i 1 time ved 150°C oljebadtemperatur under tilbakesløp. Uten at kokingen avbrytes, tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 4,03 g 3-dimetylamino-1-klorpropan i 10 ccm abs. toluen. Deretter kokes ytterligere i 3 timer under tilbakesløp. Etter avkjøling utvaskes reaksjonsblandingen to ganger, hver gang med 15 ccm vann, og deretter med 75 ccm 15 pst. vanddig vinsyre. Vinsyreekstrakten ut-

vaskes 2 ganger, hver gang med 15 ccm benzen, innstilles alkalisk med 20 ccm konsentrert natronlut og den utskilte base ekstraheres med 75 ccm benzen. Etter utvasking av benzenskiktet med 25 ccm vann inndampes dette og resten destilleres i høyvakuum. Den ved 0,02 mm/Hg ved 185—188°C overgående hovedfraksjon oppfanges for seg.

For fremstilling av fumaratet oppløses 4,13 g av destillatet og 1,57 g fumarsyre i 20 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter omkrystallisering fra 60 ccm abs. etanol fås det rene 6-metoksy-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-fumarat med smeltepunkt 143—147°C.

Eksempel 15:

6-metylsulfinyl-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

- a) 6-metylsulfinyl-4-acetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Til en kokende oppløsning av 10,0 g 6-metylmekapto-4-acetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin i 120 ccm etanol tildryppes under omrøring i løpet av ½ time 3,9 ccm hydrogenperoksyd (35,6 volumprosent) og deretter kokes ytterligere 5 timer under tilbakesløpskjøler. Til reaksjonsblandingen settes 50 ccm vann og det inndampes så lenge i vakuum til ikke noe etanol lenger avdestilleres. Inndampingsresten ekstraheres med 100 ccm benzen, benzenoppløsningen utvaskes med 25 ccm vann og inndampes i vakuum. Det som inndampingsrest beholdte 6-metylsulfinyl-4-acetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin videreanvendes uten å isoleres.

- b) 6-metylsulfinyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En oppløsning av 12,1 g av det rå 6-metylsulfinyl-4-acetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin og 8,03 g kaliumkarbonat i 150 ccm 90 pst. vanddig metanol kokes under tilbakesløp i 2 timer ved 120°C badtemperatur. Etter tilsetning av 50 ccm vann inndampes i vakuum, til alt metanol er avdestillert. Den utskilte substans frafiltrereres, tørres og krystalliseres 2 ganger, hver gang fra 600 ccm etanol. Det beholdte rene 6-metylsulfinyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin har smeltepunkt 239—241°C.

- c) 6-metylsulfinyl-4-(3-dimetylamino-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen gjennomføres som i eksempel 1 hvorved det anvendes følgende mengder: 50,0 g 6-metylsulfinyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 8,76 g finpulverisert natriumamid, 500 ccm abs. toluen og 27,3 g 3-dimetylamino-1-klorpropan. Den beholdte rå base kromatograferes på en silikagel-kolonne. 54,5 g base oppløses i 250 ccm benzen og adsorberes på 760 g silikagel. De første eluater, dvs. 1,8 liter benzen og 14 liter benzen + 2 % meta-

nol kastes og de deretter følgende 6,6 liter benzen + 2 % metanoleluat inndampes separat.

For fremstilling av nadisylatet oppløses 8,5 g av inndampingsresten og 8,8 naftalin-1,5-disulfonsyre i 50 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter krystallisering fra 45 ccm etanol fås det rene 6-metylsulfonyl-4-(3-dimetylaminopropyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-nadisylat-hydrat med smeltepunkt 158—160°C.

Eksempel 16.

6-metylsulfonyl-4-(3-dimetylaminopropyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin

a) 2,2'-dinitro-4,4'-dimetylsulfonyl-difenyl-disulfid

En blanding av 13,1 g natriumsulfid, 3,21 g svovelpulver og 95 ccm abs. etanol kokes i 2 timer under tilbakesløp. Etter avkjøling til 30°C tildryppes denne oppløsning ved ca. 80°C langsomt til oppløsningen av 47,13 g 5-metylsulfonyl-2-klor-nitro-benzen i 800 ccm abs. etanol. Deretter kokes ytterligere i 2 timer. Det avkjøles, frafiltrereres og den fuktige rest oppslemmes i 800 ccm vann. Det frafiltrereres på nytt, vaskes og tørres. Etter tre gangers omkrystallisering hver gang fra den 20-dobbelte mengde dietylenglykol-monometyl-eter, fås det rene 2,2'-dinitro-4,4'-dimetylsulfonyl-difenyl-disulfid med spaltingspunkt 274°C.

b) 2,2'-diamino-4,4'-dimetylsulfonyl-difenyl-disulfid

Ved tilbakesløpstemperatur tildryppes langsomt 356 g hydrazin-hydrat til en blanding av 563 g 2,2'-dinitro-4,4'-dimetylsulfonyl-difenyl-disulfid og 2420 ccm abs. etanol. Deretter kokes ytterligere i 5 timer. Det avkjøles, innstilles til pH 5,1 med ca. 625 ccm saltsyre 10 %, deretter frafiltrereres og tørres. Etter fire gangers omkrystallisering fra 80 pst. vandig etanol (60—100-dobbelte mengde) fås det rene 2,2'-diamino-4,4'-dimetylsulfonyl-difenyl-disulfid med smeltepunkt 196—197°C.

c) (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metylsulfonyl-fenyl-sulfid

Til en blanding av 168 g 2,2'-diamino-4,4'-dimetylsulfonyl-difenyl-disulfid og 33,6 g natriumhydroksyd i 615 ccm metanol tilsettes ved 60°C porsjonsvis i alt 173 g 3-brom-2-nitro-tiofen (smeltepunkt 81—83°C) og deretter holdes reaksjonsblandingen ytterligere ½ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Etter fire gangers omkrystallisering, hver gang fra den 25-dobbelte mengde klorbenzen, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metylsulfonylfenyl-sulfid med spaltingspunkt 182°C.

d) (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-metylsulfonyl-fenyl-sulfid

En blanding av 165,2 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-metylsulfonylfenyl-sulfid og 250 ccm konsentrert maursyre ca. 98 % kokes ½ time under tilbakesløp. Det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Etter to gangers omkrystallisering, hver

gang fra den 6-dobbelte mengde dietylenglykol-monometyl-eter, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-metylsulfonyl-fenyl-sulfid med spaltingspunkt 217°C.

e) 6-metylsulfonyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 20,0 g (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-metylsulfonylfenyl-sulfid 60,0 g finpulverisert kaliumkarbonat 1,5 g kopperbronse og 200 ccm dimetylformamid oppvarmes under nitrogenstrøm i et oljebad i 20 minutter ved 100°C, 15 minutter ved 120°C og 30 minutter ved 140°C. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 1 liter vann, det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Råsubstansen kokes i 1 time under tilbakesløp med 300 ccm kloroform det frafiltrereres og filtratet inndampes. Det krystalliseres 2 ganger fra kloroform og 1 gang fra isopropanol. Det erholdte rene 6-metylsulfonyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin har smeltepunkt 203—205°C.

f) 6-metylsulfonyl-4-(3-dimetylaminopropyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen ble gjennomført som i eksempel 1 hvorved det ble anvendt følgende mengder: 10,0 g 6-metylsulfonyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin 1,65 g finpulverisert natriumamid, 100 ccm abs. toluen og 5,15 g 3-dimetylamin-1-klorpropan. Den erholdte rå base kromatograferes på en silikagelkolonne. 5,89 g råbase oppløses i 40 ccm benzen og adsorberes på 120 g silikagel. De første eluater, d.v.s 375 ccm benzen og 1600 ccm benzen pluss 2,5 pst. metanol kastes og de deretter påfølgende 1750 ccm benzen pluss 2,5 pst. metanol og 375 ccm benzen pluss 5 pst. metanol-eluat inndampes separat.

For fremstilling av maleinatet oppløses 2,64 g av inndampingsresten og 0,87 g maleinsyre i 20 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter krystallisering fra 20 ccm abs. etanol fås det rene 6-metylsulfonat-4-(3-dimetylaminopropyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-maleinat med smeltepunkt 126—128°C.

Eksempel 17:

6-trifluormetyl-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

a) 2,2'-diamino-4,4'-ditrifluormetyl-difenyl-disulfid.

Ved tilbakesløpstemperatur tildryppes langsomt 323 g hydrazinhydrat til en blanding av 488,76 g 2,2'-dinitro-4,4'-ditrifluor-metyl-difenyl-disulfid og 900 ccm abs. etanol. Deretter kokes ytterligere i 5 timer. Reaksjonsoppløsningen inndampes ved 80°C badtemperatur under vannstrålevakuum, resten tilsettes 900 ccm vann og ekstraheres med i alt 1500 ccm kloroform. Etter utvasking av kloroformoppløsningen med 200 ccm vann inndampes denne og inndampingsresten destilleres i høyvakuum. Den ved 140—156°C ved 0,02 mm Hg overgående hovedfraksjon opp-

fanges separat. Etter fire gangers omkrystallisering, hver gang fra den 15-dobbelte mengde n-heksan, fås det rene 2,2'-diamino-4,4'-ditrifluormetyl-difenyl-disulfid med smeltepunkt 77—78°C.

b) (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-trifluor-metyl-fenyl-sulfid.

Til en oppløsning av 217,7 g 2,2'-diamino-4,4'-ditrifluormetyl-difenyl-disulfid og 45,2 g natriumhydroksyd i 1100 ccm metanol tilsettes ved 60°C porsjonsvis i alt 235 g 3-brom-2-nitro-tiofen (smeltepunkt 81—83°C) og deretter holdes reaksjonsblandingen $\frac{1}{2}$ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter tre gangers omkrystallisering hver gang fra den 10-dobbelte mengde 80 pst. vandig etanol fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-trifluormetylfenyl-sulfid med smeltepunkt 146—147°C.

c) (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-trifluormetyl-fenyl-sulfid.

En blanding av 200 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-trifluormetylfenyl-sulfid og 267 ccm konsentrert maursyre ca. 98 pst. kokes i 2 timer under tilbakesløp. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter tre gangers omkrystallisasjon, hver gang fra den 10-dobbelte mengde 4-metyl-pentanol-(2), fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-trifluormetyl-fenyl-sulfid med spaltingspunkt 192°C.

d) 6-trifluormetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Til en blanding av 90,0 g finpulverisert kaliumkarbonat, 2,0 g kobberbronse og 150 ccm dimetylformamid tildryppes under omrøring ved 140°C innetemperatur i løpet av 20 minutter en oppløsning av 35,0 g (3-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-trifluormetyl-fenyl-sulfid i 100 ccm dimetylformamid og det uthelles deretter med en gang i 1 liter vann, og deretter avkjøles, frafiltreres og tørres. Råsubstansen kokes med 500 ccm kloroform i en halv time under tilbakesløp, det frafiltreres og filtratet inndampes. Etter tre gangers krystallisering fra kloroform fås det rene 6-trifluormetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin med smeltepunkt 162—164°C.

e) 6-trifluormetyl-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen gjennomføres som i eksempel 1, hvorved det anvendes følgende mengder: 12,0 g 6-trifluormetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 2,06 g finpulverisert natriumamid, 100 ccm abs. toluen og 8,52 g 2-(1-metyl-piperidyl-2)-1-kloretan. Den erholdte rå base destilleres i høyvakuum. Den ved 0,02 mm Hg fra 140—150°C overgående hovedfraksjon oppfanges separat.

For fremstilling av besylatet oppløses 2,07 g av destillatet og 0,86 g benzensulfonsyre i 15 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter krystallisering fra 10 ccm abs. etanol fås det

rene 6-trifluormetyl-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-besylat med et smeltepunkt 148—150°C.

Eksempel 18:

6-cyan-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

a) (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-cyanfenyl-sulfid.

16,9 g sinksalt av 2,2'-diamino-4,4'-dicyan-difenyl-disulfid tilsettes ved romtemperatur 150 ccm konsentrert saltsyre. Etter frafiltrering ettersvaskes og tørres. Til en blanding av 15,19 g av det erholdte 3-amino-4-merkaptobenzonitrilhydroklorid (smeltepunkt over 350°C), 6,55 g natriumhydroksyd og 120 ccm metanol innføres ved 60°C porsjonsvis i alt 16,9 g 3-brom-2-nitro-tiofen (smeltepunkt 81—83°C). Reaksjonsblandingen holdes ennå i $\frac{1}{2}$ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter fire gangers omkrystallisering hver gang fra den 17-dobbelte mengde klorbenzen fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-cyanfenyl-sulfid med spaltingspunkt 214°C.

b) (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-cyanfenyl-sulfid.

En blanding av 138,7 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-cyanfenyl-sulfid og 950 ccm konsentrert maursyre ca. 98 pst. kokes i $\frac{1}{2}$ time under tilbakesløp. Det avkjøles, frafiltreres og tørres. Etter to gangers omkrystallisering, hver gang fra den 40-dobbelte mengde metylisobutylketon, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-cyanfenyl-sulfid med spaltingspunkt 213°C.

c) 6-cyan-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

En blanding av 30,0 g (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-cyanfenyl-sulfid, 90,0 g finpulverisert kaliumkarbonat, 2,0 g kobberbronse og 250 g dimetylformamid holdes under en nitrogenstrøm ved 60°C oljebadtemperatur i 1 $\frac{3}{4}$ time og deretter ved 130°C oljebadtemperatur i $\frac{3}{4}$ time. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 1,5 liter vann, det avkjøles, frafiltreres og tørres. Råsubstansen kokes med 500 ccm kloroform i 2 timer under tilbakesløp, det frafiltreres og filtratet inndampes. Etter tre gangers krystallisering fra kloroform omkrystalliseres deretter ennå en gang fra benzen og på denne måte erholdes det rene 6-cyan-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin med smeltepunkt 160—162°C.

d) 6-cyan-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen gjennomføres som i eksempel 1, hvorved det anvendes følgende mengder: 15,0 g 6-cyan-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 3,05 g finpulverisert natriumamid, 150 ccm abs. toluen og 12,62 g 2-(1-metyl-piperidyl-2)-1-kloretan, 18,9 g av den erholdte rå base krystalliseres under tilsetning

av 1 g karbon fra 90 ccm aceton. Etter to ytterligere krystalliseringer fra hver gang 80 ccm aceton fås det rene 6-cyan-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin med smeltepunkt 121—123°C.

Eksempel 19:

6-metylsulfinyl-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] *benzotiazin*.

Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen skjer som i eksempel 14, hvorved det anvendes følgende mender: 25,0 g 6-metylsulfinyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 4,38 g finpulverisert natriumamid, 350 ccm abs. toluen og 18,1 g 2-(1-metyl-piperidyl-2)-1-kloretan. Den erholdte rå base kromatograferes på en silikagel-kolonne. 35,4 g base oppløses i 150 ccm benzen og adsorberes på 700 g silikagel. De første eluater, d.v.s 2,8 liter benzen, 10,4 liter benzen pluss 2 pst. metanol og 3,6 liter benzen pluss 5 pst metanol kastes og de derpå følgende 5,2 liter benzen pluss 5 pst. metanol-eluat inndampes separat.

For fremstilling av besylatet oppløses 13,46 g av inndampingsresten og 5,7 g benzensulfonsyre i 75 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter krystallisering fra 100 ccm abs. etanol fås det rene 6-metylsulfinyl-4-[2-(1-metyl-piperidyl-2)-etyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-besylat med smeltepunkt 158—160°C.

Eksempel 20.

6-klor-4-[2-metyl-3-(4-hydroksy-piperidyl-1)-propyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] *benzotiazin*

a) *6-klor-4-(2-metyl-3-klorpropyl-1)-4H-tien* [2,3-b] [1,4] *benzotiazin*.

100 g 6-klor-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 19,6 g finpulverisert natriumamid og 500 ccm abs. toluen oppvarmes under omrøring i 1 time ved 150°C oljebadtemperatur under tilbakeløp til koking. Deretter avkjøles til 50°C innetemperatur og i løpet av 1 time tildryppes en oppløsning av 89,5 g 2-metyl-1-klor-3-brompropan i 100 ccm abs. toluen. Etter tildrypping oppvarmes reaksjonsblandingen i ½ time i oljebad ved henhv. 120°C og 145°C og deretter avkjøles. Etter utvasking 3 ganger, hver gang med 100 ccm vann, inndampes under vannstrålevakuum ved til slutt 90°C badtemperatur. Det som inndampingsrest erholdte rå 6-klor-4-(2-metyl-3-klorpropyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin anvendes direkte videre.

b) *6-klor-4-[2-metyl-3-(4-hydroksy-piperidyl-1)-propyl-1]-4H-tien* [2,3-b] [1,4] *benzotiazin*.

En blanding av 103 g av det rå 6-klor-4-(2-metyl-3-klor-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 63,0 g 4-hydrokspiperidin, 64,7 g finpulveriseret kaliumkarbonat og 500 ccm xylen oppvarmes under omrøring i 20 timer ved 180°C oljebadtemperatur under tilbakeløp til koking. Etter avkjøling utvaskes med 400 ccm vann og deretter med 700 ccm 15 pst. vanndig vinsyre. Vinsyrestrakten utvaskes 2 ganger, hver gang med 100 ccm benzen og innstilles alkalisk med

175 ccm konsentrert natronlut. Den utskilte oljeaktige base opptas med 400 ccm benzen, benzenskiktet utvaskes 2 ganger, hver gang med 75 ccm vann, inndampes og inndampingsresten destilleres i høyvakuum. Den ved 0,04 mm Hg ved 225—232°C overgående hovedfraksjon oppfanges separat.

For fremstilling av maleinatet oppløses 10,7 g av destillatet og 3,3 g maleinsyre i 65 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter krystallisering fra 50 ccm abs. etanol fås det rene 6-klor-4-[2-metyl-3-(4-hydroksy-piperidyl-1)-propyl-1]-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazinmaleinat med smeltepunkt 137—140°C.

Eksempel 21.

6-brom-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] *benzotiazin*

a) *2,2'-diamino-4,4'-dibrom-difenyl-disulfid*

Ved tilbakeløpstemperatur tildryppes langsomt 133,1 g hydrazinhydrat til en blanding av 195,8 g 2,2'-dinitro-4,4'-dibrom-difenyl-disulfid og 1960 ccm abs. etanol. Deretter kokes ytterligere i 5 timer og deretter inndampes reaksjonsoppløsningen ved 60°C badtemperatur under vannstrålevakuum. Resten omkrystalliseres en gang fra den 9-dobbelte mengde 80 pst. vanndig etanol og deretter tre ganger hver gang fra den 8-dobbelte mengde isopropylalkohol. Det rene 2,2'-diamino-4,4'-dibrom-difenyl-disulfid har smeltepunkt 136—138°C.

b) *(2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-bromfenyl-sulfid*

Til en blanding av 60,9 g 2,2'-diamino-4,4'-dibrom-difenyl-disulfid og 12,9 g natriumhydroksyd i 220 ccm metanol innføres ved 60°C porsjonsvis i alt 62,4 g 3-brom-2-nitro-tiofen (smeltepunkt 81—83°C) og deretter holdes reaksjonsblandingen ½ time ved 60°C. Det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Etter tre gangers omkrystallisering hver gang fra den 9-dobbelte mengde trikloretylen, fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-bromfenyl-sulfid med smeltepunkt 163—165°C.

c) *(2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-bromfenyl-sulfid*

En blanding av 106 g (2-nitro-tienyl-3)-2-amino-4-bromfenyl-sulfid og 550 ccm konsentrert maursyre ca. 98 pst. kokes i ½ time under tilbakeløp. Det avkjøles, frafiltrereres og tørres. Etter to gangers omkrystallisering hver gang fra den 45-dobbelte mengde klorbenzen fås det rene (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-bromfenyl-sulfid med spaltingspunkt 238°C.

d) *6-brom-4H-tien* [2,3-b] [1,4] *benzotiazin*

En blanding av 7,5 g (2-nitro-tienyl-3)-2-formamido-4-bromfenyl-sulfid, 13,0 g finpulverisert kaliumkarbonat, 0,5 g kopperbronse og 80 ccm dimetylformamid oppvarmes under en nitrogenstrøm ved 120°C oljebadtemperatur i 10

minutter. Reaksjonsblandingen uthelles varm i 0,5 liter vann, det avkjøles, frafiltreres og tørres. Råsubstansen kokes med 150 ccm kloroform i 1 time under tilbaketilbake, det frafiltreres og filtratet inndampes. Etter krysallisering fra kloroform og deretter to ganger fra isopropanol fås det rene 6-brom-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin med smeltepunkt 170—172°C.

e) 6-brom-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin

7,0 g 6-brom-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 3,94 g finpulverisert natriumhydroksyd og 50 ccm toluen oppvarmes til koking i ½ time under omrøring ved 150°C oljebadtemperatur med vannutskiller under tilbaketilbake. Deretter tildryppes i løpet av ½ time en oppløsning av 6,1 g 3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan i 10 ccm toluen og det oppvarmes ytterligere i tre timer. Etter avkjøling utvaskes 2 ganger, hver gang med 10 ccm vann og deretter ekstraheres med 50 ccm 15 % vandig vinsyre. Etter vasking av vinsyrestrakten 2 ganger, hver gang med 10 ccm benzen, innstilles dette alkalisk med 15 ccm konsentrert natronlut og den utskilte oljeaktige base opptas i ialt 100 ccm benzen. Benzenoppløsningen vaskes 2 ganger, hver gang med 15 ccm vann, det inndampes og inndampingsresten kromatograferes på silikagel-kolonne. 1,78 g av inndampingsresten oppløses i 10 ccm benzen og adsorberes på 35 g silikagel. De første eluater, dvs. 250 ccm benzen, 600 ccm benzen + 2 pst. metanol og 150 ccm benzen + 5 pst. metanol kastes og de etterfølgende 250 ccm benzen + 5 pst. metanol og 325 ccm benzen + 10 pst. metanol-eluat inndampes separat.

For fremstilling av dimaleinatet løses 0,32 g av inndampingsresten og 0,172 g maleinsyre i 10 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter krysallisering fra 13 ccm etanol abs. fås det rene 6-brom-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-dimaleinat med spaltingspunkt 157—159°C.

Eksempel 22:

6-trifluormetyl-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin.

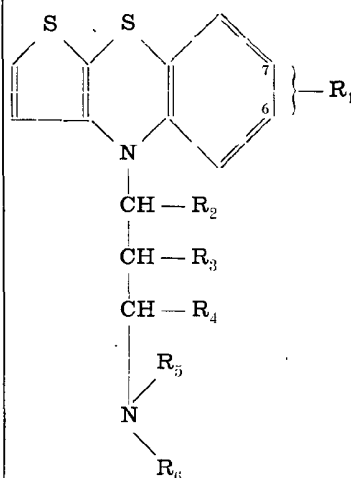
Kondensasjonsreaksjonen og opparbeidelsen ble utført som i eksempel 21, hvorved det ble anvendt følgende mengder: 20,0 g 6-trifluormetyl-4H-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin, 11,7 g finpulverisert natriumhydroksyd, 120 ccm toluen og 18,2 g 3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan. Den rå base kromatograferes på en silikagel-kolonne. 16,8 g base oppløses i 100 ccm benzen og adsorberes på 325 g silikagel. De første eluater, dvs. 75 ccm benzen og 4250 ccm benzen pluss 2 pst. metanol kastes og de derpå følgende 3,2 liter benzen pluss 2 pst. metanol og 2,7 liter benzen pluss 4 pst. metanol-eluat inndampes separat.

For fremstilling av dimaleinatet oppløses

12,36 g av inndampingsresten og 6,77 g maleinsyre i 120 ccm kokende abs. etanol og deretter avkjøles. Etter krysallisering fra 500 ccm abs. etanol fås det rene 6-trifluormetyl-4-(3-[2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-tien [2,3-b] [1,4] benzotiazin-dimaleinat med spaltingspunkt 163—165°C.

Patentkrav:

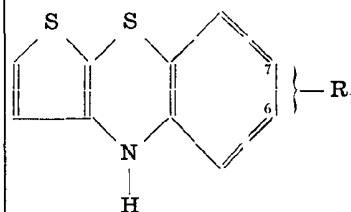
1. Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive tienbenzotiaziner med den alminnelige formel I



I

hvor R_1 står for hydrogen, klor, brom en alkoksy-, alkylmerkapt-, alkylsulfon- eller alkylsulfonilgruppe med hver 1-4 karbonatomer, en alifatisk acylgruppe med 2-4 karbonatomer, trifluormetyl- eller cyangruppen, R_2 , R_3 og R_4 står hver for hydrogen eller metyl, og R_5 og R_6 står hver for en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller danner sammen med nitrogenatomet en eventuelt med en hydroksygruppe i stilling 4 substituert piperdin-, eller en eventuelt på det annet nitrogenatom med en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller en 2-hydroksy-etylgruppe substituert piperazin-rest, eller R_5 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer og R_6 betyr sammen med R_5 en trimetylen- eller tetrametylen-kjede, og deres syreaddisjonssalter, karakterisert ved at

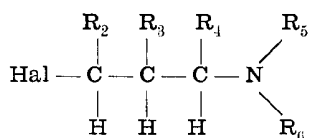
a) forbindelser med den alminnelige formel I, hvori R_1 — R_6 har den ovennevnte betydning, fremstilles ved at forbindelser med den alminnelige formel II



II

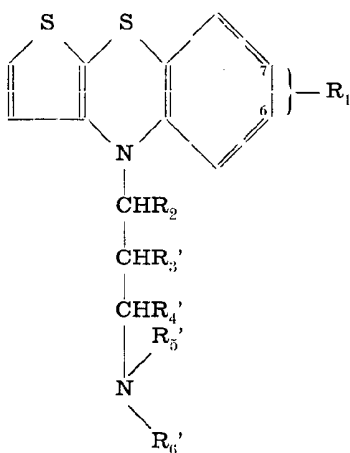
hvor R_1 har den ovennevnte betydning i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsnings-

middel og i nærvær av et syrebindende middel omsettes med forbindelser med den alminnelige formel III



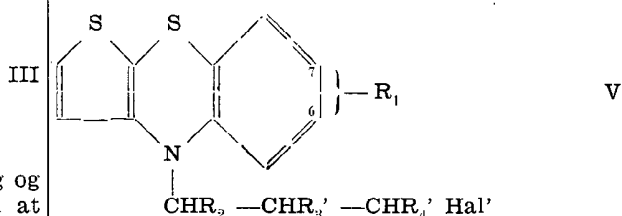
hvor R_2 til R_6 har den ovennevnte betydning og Hal står for klor, brom eller jod, eller ved at

b) forbindelser med den alminnelige formel Ia



hvor R_1 og R_2 har den ovennevnte betydning, R_3' og R_4' hver står for hydrogen eller metyl og R_5' og R_6' hver står for en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller R_5' og R_6' sammen med nitrogenet danner en eventuelt med en hydrok-sygruppe i stilling 4 substituert piperidin- eller en eventuelt på det annet nitrogenatom med en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller en 2-

hydroksyetylgruppe substituert piperazin-rest, fremstilles ved at forbindelser med den almin-nelige formel V



hvor R_1 , R_2 , R_3' og R_4' har den ovennevnte betydning og Hal' står for klor eller brom, i et inert organisk løsningsmiddel og i nærvær av et syrebindende middel omsettes med forbindelser med den alminnelige formel VI



Ia hvor R_5' og R_6' har den ovennevnte betydning, hvorefter eventuelt de således erholdte tien-obenzotiaziner med formel I overføres i sine salter med organiske eller uorganiske syrer.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling av 6-trifluormetyl-4-(3-[1-(2-hydroksyetyl)-piperazyl-4]-propyl-1)-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazin, karakteri-sert ved at 6-trifluormetyl-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazin omsettes med 3-[1-(2-hydrok-syetyl)-piperazyl-4]-1-klorpropan, og at den erholdte forbindelse eventuelt overføres i sine syre-addisjonssalter.

Anførte publikasjoner:

Angew. Chem. 75 524-538 (1963).