

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 158733 B



(21) Patentansøgning nr.: 0874/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 333/64

(22) Indleveringsdag: 24 feb 1983

(41) Alm. tilgængelig: 07 okt 1983

(44) Fremlagt: 09 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 apr 1982 DE 3212752

(71) Ansøger: *DR. KARL THOMAE GMBH; Biberach an der Riss, DE

(72) Opfinder: Wolfhard *Engel; DE, Eckhart *Bauer; DE, Guenter *Trummlitz; DE, Peter *Danneberg; DE, Joachim *Kaehling; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af (E)-2-((Amino)-phenylmetylen)-benzo(b)thiophen-3(2H)-on-1-oxid- eller -1,1-dioxidforbindelser

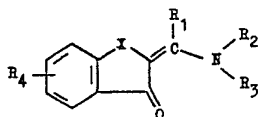
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4288437

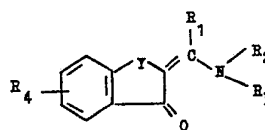
(57) Sammendrag:

874-83

Ved fremgangsmåden fremstilles hidtil ukendte vinyloge carboxamider med den almene formel I



hvor X er sulfinyl eller sulfonyl, R₁ er pyridinyl eller eventuelt substitueret phenyl, R₂ er hydrogen eller eventuelt substitueret alkyl, R₃ er hydrogen eller lavere alkyl, og R₄ er methyl, hydrogen eller chlor, ved oxidation af den tilsvarende thioether eller sulfoxid med den almene formel II



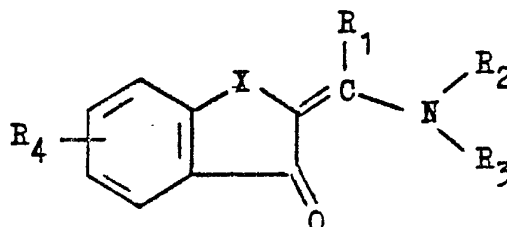
hvor R₁ til R₄ er defineret som tidligere, og Y er svovl eller sulfinyl.

De opnåede forbindelser har indvirkning på centralnervesystemet.

DK 158733 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte (E)-2-[(amino)phenylmetylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid eller -1,1-dioxidforbindelser med den almene formel I

5



10

hvor X er en sulfinyl- eller sulfonylgruppe, R_1 er en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med halogenatomer, R_2 er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer eller en i 2- eller 3-stillingen med en hydroxy- eller dimethylamino-
 15 gruppe substitueret alkylgruppe med 2 eller 3 carbonatomer, R_3 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer, og R_4 er en methylgruppe, et hydrogen- eller chloratom.

20

De hidtil ukendte forbindelser har værdifulde farmakologiske egenskaber især en virkning på centralnervesystemet.

Som eksempler på forbindelser, der kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan her nævnes:

25 (E)-2-[(amino)phenylmetylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,

(E)-2-[(methylamino)phenylmetylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,

30 (E)-2-[(dimethylamino)phenylmetylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,

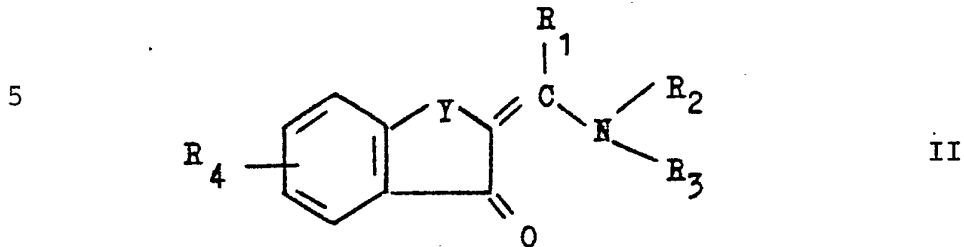
- (E)-2-[(amino)-2-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(amino)-2-chlorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
5 (E)-2-[[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[[2-hydroxyethyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[[[3-(dimethylamino)propyl]amino]phenylmethylen]-
10 benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(ethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
15 (E)-2-[(amino)-2-iodphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(amino)-4-chlorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-3-[(amino)-4-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
20 3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-6-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
25 (E)-2-[(amino)-2-chlorphenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(amino)-2-fluorphenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[[[2-(dimethylamino)propyl]amino]phenylmethylen]-
30 benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[[[3-(dimethylamino)-2-propyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,

- (E)-2-[(propylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(butylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
5 (E)-2-[[2-propylamino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[[2-methylpropylamino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[[1,1-dimethylethylamino]phenylmethylen]-benzo-
10 [b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[[3-hydroxypropylamino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
15 (E)-2-[(methylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[(dimethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[(amino)-2-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
20 3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[(amino)-2-chlorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[[2-(dimethylamino)ethylamino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
25 (E)-2-[[2-hydroxyethylamino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[[3-(dimethylamino)propylamino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[(ethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
30 3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[(amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
(E)-2-[(amino)-2-iodphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
35 (E)-2-[(amino)-4-chlorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,

- (E)-3-[(amino)-4-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 5 (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-6-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 (E)-2-[(amino)-2-chlorphenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 (E)-2-[(amino)-2-fluorphenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 10 (E)-2-[[[2-(dimethylamino)propyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 (E)-2-[[[3-(dimethylamino)-2-propyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 15 (E)-2-[(propylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 (E)-2-[(butylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 (E)-2-[[[2-propyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 20 (E)-2-[[[2-methylpropyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 (E)-2-[[[1,1-dimethylethyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,
 25 (E)-2-[[[3-hydroxypropyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid,

Foretrukne forbindelser med den almene formel I er dog sådanne, hvori X er en sulfinylgruppe, R₁ er en eventuelt chlor- eller bromsubstitueret phenylgruppe, R₂, R₃ og R₄ i hvert tilfælde er et hydrogenatom.

Frengangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at en forbindelse med den almene formel II



10 hvori R_1 til R_4 har ovennævnte betydninger, og Y er et svovlatom eller en sulfinylgruppe, oxideres.

Oxidationen gennemføres alt efter det anvendte oxidationsmiddel fortrinsvis i et opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding, f.eks. i vand, pyridin, 15 methanol, ethanol, acetone, eddikesyre, myresyre, tri-fluoreddikesyre, dichlormethan, trichlormethan eller også i blandinger deraf og ved temperaturer mellem -80°C og 120°C , fortrinsvis mellem -10°C og $+80^{\circ}\text{C}$.

Til fremstilling af forbindelser med den almene 20 formel I, hvori X er en SO-gruppe, gennemføres oxidationen hensigtsmæssigt med en ækvivalent af det pågældende oxidationsmiddel, f.eks. med hydrogenperoxid i iseddike eller myresyre ved 0 til 60°C eller i acetone ved 0 til 60°C , med en persyre såsom permyresyre, 25 pereddikesyre eller m-chlorperbenzoesyre ved 0 til 60°C , med natriummetaperiodat i vandig methanol eller ethanol ved 15 til 30°C , med tetrabutylammoniummetaperiodat i dichlormethan eller 1,2-dichlorethan ved 0 til 60°C , med N-bromsuccinimid i ethanol, med tert.butylhypochlorit i 30 methanol ved -80 til -30°C , med iodbenzendichlorid i vandig pyridin ved 0 til 50°C , med chromsyre i iseddike eller acetone ved 0 til 40°C , med hydrogenperoxid i vandig methanol eller i acetonitril og i nærværelse af titan(III)chlorid ved 10 til 60°C , med kaliumhydrogen- 35 peroxymonosulfat i methanol eller vandig methanol ved temperaturer mellem 0 og 60°C , med natriumbromat i

nærværelse af Cer(IV)-nitrat i vandig acetonitril ved 10 til 60°C, med brom eller chlor i en blanding af methylenchlorid og vand og i nærværelse af natrium- eller kaliumhydrogencarbonat ved 10 til 60°C, med hydrogenperoxid i nærværelse af selendioxid i methanol og ved temperaturer mellem 10 og 60°C, med sulfurylchlorid i methylenchlorid ved -80 til -40°C, idet det herved primært fremkomne thioetherchlorkompleks derpå hensigtsmæssigt hydrolyseres med vandig ethanol.

10 Til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvori X er en SO₂-gruppe anvendes der alt efter udgangsmaterialet hensigtsmæssigt en, to eller flere oxidationsækvivalenter. F.eks. oxideres der med hydrogenperoxid i iseddike eller myresyre ved 20 til 15 120°C eller i acetone ved 0 til 60°C, med en persyre såsom permyresyre eller m-chlorperbenzoesyre i iseddike, trifluoreddikesyre, trichlormethan eller dichlormethan ved temperaturer mellem 0 og 60°C, med 20 salpetersyre i iseddike ved 0 til 20°C, med chromsyre, natrium- eller kaliumpermanganat i iseddike, vand/svovlsyre eller i acetone ved 0 til 20°C, med kaliumhydrogenperoxymonosulfat i methanol eller vandig methanol ved 20 til 60°C.

Såfremt Y i en forbindelse med den almene formel 25 II er et svovlatom, gennemføres oxidationen til fremstilling af en sulfinylforbindelse med den almene formel I, fortrinsvis med en ækvivalent af det pågældende oxidationsmiddel og til fremstilling af en sulfonylforbindelse med den almene formel I med to eller 30 flere ækvivalenter af det pågældende oxidationsmiddel. Såfremt Y i en forbindelse med den almene formel I derimod er en sulfinylgruppe, gennemføres oxidationen til fremstilling af en sulfonylforbindelse med den almene formel I, fortrinsvis med en eller flere ækvivalenter af 35 det pågældende oxidationsmiddel.

De som udgangsmaterialer anvendte thioethere med

den almene formel II er kendte fra litteraturen (jf. US-patentskrift nr. 4.288.437).

Som allerede nævnt har de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I værdifulde farmakologiske egenskaber, især en virkning på centralnervesystemet og antikonvulsive virkninger.

F.eks. undersøgtes de nedennævnte forbindelser for deres antikonvulsive virkning:

- A = (E)-2[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
10 B = (E)-2[(amino)-2-chlorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
C = (E)-2[(ethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid,
15 D = (E)-2[(amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

1. Antikonvulsiv virkning hos mus.

20 Den antikonvulsive virkning undersøgtes som hæmningen af tonisk extensorkrampe i bagbenene hos hankønsmus ved maximale elektrochok.

Metode:

Forsøgsdyrene var hankøns SPF-mus (Chbb: NMRI) med en vægt på 20 til 26 g, der op til 1 time inden oral stofindgivning havde adgang til standardernæring og drikkevand.

Undersøgelsen gennemførtes svarende til SWINYARD BROWN og GOODMAN (J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 319, [1952]). Elektrochokapparatet var fremstillet efter 30 angivelserne af WOODBURY og DAVENPORT (Arch. int. Pharmacodyn, 92, 97, [1952]). Dyrene tilførtes de elektriske irritationer over ruskindsbetrukne stålkugleelektroder, der var befugtet med 0,9% ig NaCl opløsning, på hovedet ovenover øjnene. Der irriteredes 35

med vekselstrøm på 50 Hz og 50 mA med 0,2 sekunders varighed. Hos alle kontroldyrene optrådte der derved en klonisk og derefter en tonisk strækningskrampe af extremiteterne; hos de med antikonvulsiva beskyttede dyr optrådte den toniske strækningskrampe ikke.

De stoffer, der skulle undersøges suspenderedes i 1%ig tyloseslim og indgaves musene peroralt i et rumfang på 0,1 ml/10 g mus med 10 mus/dosis. Dyrene blev tilført chok 30, 150 og 300 minutter efter stofindgivningen og ED₅₀-værdien fandtes som 50% af de mod den toniske strækningskrampe af bagextremiteterne beskyttede dyr efter LITCHFIELD og WILCOXON's metode (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 [1949]) eller grafisk.

15

Resultater:

Tabel 1

Stof	ED ₅₀ mg/kg p.o.		
	30	50	300 minutter
A	12,5	35	88
B	8,1	7,4	8,3
C	17,1	61,0	93,9
D	8,6	9,3	14,6

20
25

2. Antikonvulsiv virkning hos rotter.

Den antikonvulsive virkning undersøgte som hæmning af toxisk extensorkrampe på hankønsrotters bagben ved maximale elektrochok.

Metode:

Forsøgsdyrene var hankøns SPF-rotter (Chbb:THOM) med en vægt på 100 til 120 g, der indtil 1 time inden oral stofindgivning havde adgang til standardernæring og drikkevand.

35

Undersøgelsen gennemførtes svarende til SWINYARD BROWN og GOODMAN (J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 319, [1952]). Elektrochokapparatet var fremstillet efter angivelserne af WOODBURY og DAVENPORT (Arch. int. Pharmacodyn. 92, 97, [1952]). Dyrene tilførtes de elektriske irritationer over ruskindsbetrukne stålkugleelektroder, der var befugtet med 0,9%'ig NaCl opløsning, på hovedet ovenover øjnene. Irritationsparametrene var: vekselstrøm 50 Hz, 50 mA, 10 irritationsvarighed 0,2 sekunder. Hos alle kontroldyrene optrådte der derved en klonisk og derefter en tonisk strækningskrampe af extremiteterne; den sidstnævnte kan forhindres med virksomme antikonvulsiva.

De stoffer, der skulle afprøves suspenderedes i 2%'ig tyloseslim og indgaves i et rumfang på 1 ml/100 g 15 rotter peroralt til 6 rotter/dosis med 1,56, 3,125, 6,25 og 12,5 mg/kg. 1 time derefter blev dyrene givet et chok og ED₅₀ som 50% af de mod den toniske strækningskrampe af bagextremiteterne beskyttede dyr 20 beregnedes med konfidensgrænserne for 5%'ig fejlsandsynlighed.

Resultater:

Tabel 2

25 Maksimal elektrokrampe, rotter, stof A.

Dosis mg/kg p.o	N	Beskyttede dyr	% beskyttet
1,56	6	0	0
3,125	6	4	67
6,25	6	5	83
12,5	6	6	100

35 DE₅₀ (konfidensgrænser, p<0,5)=3,25 (2,01-5,27) mg/kg p.o.

3. Forenelighed hos mus og rotter.

Den hidtil ukendte forbindelse A viste sig at være godt forenelig, hvilket fremgår af tabel 3 over en orienterende toxicitetundersøgelse hos mus efter peroral 5 indgivning.

Tabel 3

Orienterende akut toxicitet hos mus, stof A p.o.

10	Dosis mg/kg p.o.	N	på 14 dage døde dyr
	500	10	0
	1000	16	1
	1410	10	0
15	2000	10	2
	4000	10	1

DL₅₀ for mus er således større end 4000 mg/kg p.o.

20 Hos rotter med 200 g legemsvægt viste stof A ligeledes kun toksiske virkninger i meget store dosis (tabel 4).

Tabel 4

25 Akut toxicitet hos rotter, stof A p.o.

30	Dosis mg/kg	N	på 14 dage døde dyr	%
	1000	10	0	0
	2000	10	4	40
	4000	10	7	70

DL₅₀ (konfidensgrænser, $p < 0,05$) = 2600 (1756-3848) mg/kg p.o.

Den gennemsnitlige toksiske dosis udgør altså hos rotter 800 gange den gennemsnitlige terapeutiske dosis.

Endvidere kunne der ved farmakologisk screening af de undersøgte stoffer endog ved den største afprøvede
5 dosis (op til 200 mg/kg p.o.) ikke iagttages nogen toksiske bivirkninger.

4. Undersøgelse af gulfarvning af fedt- og bruskvæv hos rotter.

10 Den kendte forbindelse (E)-2-[(amino)phenylmethyl]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on=E (jfr. DE-fremlæggelsesskrift nr. 2 931 010.9 eller
US-patentskrift nr. 4 288 437) kan kun dårligt anvendes som aktivt lægemiddelstof på grund af dens stærke gule
15 egenfarve, der afgives til fedt- og bruskvæv.

Gulfarvningen af fedt- og bruskvæv undersøgtes ved en p.o.-indgivning på 50 og 400 mg/kg af stoffet E og stoffet A en gang daglig over et tidsrum på 5½ uger.
Methodik:

20 Stofferne suspenderedes homogent i 1,5% tylose under flere timers omrøring.

Stoffernes indgivning foretoges med halssonde. Indgivet rumfang ca. 1,4 ml. Pr. dosis anvendtes 9 til
11 hankønsrotter (stamme Chbb:THOM (SPF)) med en
25 legemsvægt på 263 ± 10 g.

På forskellige tidspunkter udtoges fra de fire behandlede grupper og en kontrolgruppe dyr og nyrefedt og sternum fritpræpareredes efter forblødning fra
bugpulsåren.

30 Resultater:

Kun for indgivning af 400 mg/kg af stoffet E kunne der fra den 17. dag p.a. først iagttages en svag, senere en tydelig gulfarvning af nyrefedt og sternum.

Forbindelsen E anses for den bedste af forbindelserne ifølge US patentskrift nr. 4 288 437 og var udvalgt til udvikling af et lægemiddel.

På grund af den konstaterede gulfarvning af fedtvæv sluttede man imidlertid ud fra en fagmæssig erfaring, at forbindelsen ville give en gulfarvning af fedtvæv, som kunne ses udefra, ved lang tids indgivelse af en middeldosis. Dette ville medføre, at forbindelsen ikke kunne anvendes til behandling af spastisk lammede patienter og epileptikere, der kræver langtidsbehandling. En sådan begrænsning af anvendelsesområdet er uacceptabel.

Ud fra kendskab til ovenstående og de øvrige forbindelser ifølge US patentskriftet, der alle har en stærkt gul egenfarve, opgav man at udvikle et lægemiddel på basis af forbindelserne ifølge US patentskriftet.

Forbindelserne ifølge nærværende opfindelse, der kun adskiller sig strukturelt fra forbindelserne ifølge US patentskriftet ved at have gruppen $-SO-$ eller $-SO_2-$ i ringsystemet i stedet for et svovlatom, har ikke denne stærkt gule egenfarve og giver som vist ovenfor ikke gulfarvning af fedtvæv. Denne opdagelse er overraskende og kunne ikke forudsiges.

Behandlings- varighed dage	Antal dyr med gulfarvet nyrefedt og sternum (antal dissekerede dyr i parentes)	Stof E		Stof A	
		50	400	50	400
		mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
5	2	-	0 (1)	-	0 (1)
	4	-	0 (1)	-	0 (1)
	9	-	0 (1)	-	0 (1)
10	17	0 (1)	1 (1)	0 (1)	0 (1)
			ganske svag		
	36	0 (1)	1 (1)	0 (1)	0 (1)
			tydelig		
15	38	0 (1)	1 (1)	0 (1)	0 (1)
			tydelig		
	39	0 (6)	5 (5)	0 (6)	0 (2)
			tydelig		

De ifølge opfindelsen fremstillede hidtil ukendte
20 forbindelser med den almene formel egner sig således
især til behandling af spastiske tilstande og epilepsi
og kan oparbejdes til farmaceutisk anvendelse eventuelt
i kombination med andre aktive stoffer til de sædvanlige
galeniskes præparater såsom tabletter, drageer, pulvere
25 suppositorier eller suspensioner. Den nødvendige dosis
udgør herved 0,5 til 5 mg/kg legemsvægt, dog fortrinsvis
1 til 3 mg/kg legemsvægt to til fire gange dagligt.

De efterfølgende eksempler belyser fremgangsmåden
ifølge opfindelsen nærmere:

30

Eksempel 1

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-
on-1-oxid.

En blanding af 30,0 g (0,118 mol) (E)-2-[(amino)-
phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on, 200 ml is-
35 eddike og 13,5 g (0,119 mol) 30% vandig hydrogen-
peroxidopløsning opvarmedes i 4 timer under omrøring til

50°C og henstilledes derefter natten over ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 100 ml 10% natriumsulfitopløsning afdestilleredes opløsningsmidlet vidtgående i vakuum, den tilbageblevne rest tilsattes 5 300 ml vand. Det udfældede faste stof afsugedes og omkrystalliseredes derefter af ethanol/ eddikesyreethyl-ester (1:1 v/v) under anvendelse af aktivt carbon. Herved opnåedes 23,0 g (72% af det teoretiske) lysegule krystaller med smp. 246-247°C (sønderdeling).

10 Eksempel 2

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

En blanding af 6,0 g (0,024 mol) (E)-2-[(amino)-phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on, 40 ml iseddi- 15 ke og 5 ml (0,049 mol) 30% vandig hydrogenperoxidopløsning opvarmedes i 2 timer under omrøring og kogtes derefter efter tilsætning af den samme mængde hydrogenperoxidopløsning i 6 timer under tilbagesvaling. Derefter henstilledes blandingen i 14 timer ved stuetem- 20 peratur, tilsattes 30 ml 10% natriumsulfitopløsning og inddampedes i vandstrålevakuum. Resten suspenderedes i 200 ml vand og ekstraheredes derefter udtømmende med eddikesyreethylester. De samlede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes på natriumsulfat og befriedes for 25 opløsningsmiddel i vakuum. Det således opnåede produkt rensedes søjlechromatografisk på 300 g kiselgel under anvendelse af dichlormethan/eddikesyreethylester (97:3 v/v) til eluering. Ved inddampning af de egnede fraktioner opnåedes 0,70 g (10% af det teoretiske) lysegule 30 krystaller med smp. 198-200°C.

Eksempel 3

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

3,0 g (0,012 mol) (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on opløstes i 50 ml methanol og
5 tilsattes en opløsning af 7,6 g (0,0124 mol) "oxonemonopersulfat" (2 KHSO₅ x KHSO₄ x K₂SO₄ fra: Ventron GmbH, Karlsruhe) i 5 ml vand og opvarmedes derefter i 1 time under omrøring til 50°C. Den afkølede blanding indrørtes i 300 ml isvand og ekstraheredes derefter udtømmende med
10 dichlormethan. Der blev gået frem som i eksempel 2 og opnåedes efter tilsvarende søjlechromatografisk rensning 1,4 g (41% af det teoretiske) lysegule krystaller med smp. 199-200°C (eddikesyreethylester) efter blandings-smeltepunkt, tyndtlagschromatogram og IR-spektrum identisk med det fra eksempel 2 opnåede præparat.
15

Eksempel 4

(E)-2-[(Methylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid

20 og

(E)-2-[(Methylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

En blanding af 6,0 g (0,0224 mol)

(E)-2-[(methylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3-
25 (2H)-on, 100 ml iseddike og 3,5 ml (0,034 mol) 30% vandig hydrogenperoxidopløsning opvarmedes til 50°C i 4 timer under omrøring og henstilledes derefter natten over ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 40 ml 10% natriumsulfitopløsning inddampedes blandingen i vakuum,
30 resten suspenderedes i 200 ml vand. Det udfældede faste stof afsugedes og opdeltes derefter søjlechromatografisk på 300 g kiselgel under anvendelse af
1,2-dichlorethan/eddikesyreethylester (97:3 v/v) i sine bestanddele. Ved inddampning af de egnede fraktioner
35 opnåedes 2,0 g (33% af det teoretiske) bleggult

- (E)-2-[(methylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 3(2H)-on-1-oxid med smp. 205-206°C (sønderdeling)
 (ethanol) og 0,10 g (1,5% af det teoretiske) lysgult
 (E)-2-[(methylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 5 3(2H)-on-1,1-dioxid med smp. 302-303°C.

Eksempel 5

- (E)-2-[Dimethylamino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 3(2H)-on-1-oxid.
 10 Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra
 (E)-2-[(dimethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 3(2H)-on og hydrogenperoxid i iseddike. Udbytte: 36% af
 det teoretiske. Smp.: 189-190°C.

- 15 Eksempel 6

- (E)-2-[(Amino)-2-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 3(2H)-on-1-oxid.
 Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra
 (E)-2-[(amino)-2-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 20 3(2H)-on og vandig hydrogenperoxidopløsning i iseddi-
 ke. Udbytte: 50% af det teoretiske. Smp.: 220-221°C
 (eddikesyreethylester).

Eksempel 7

- 25 (E)-2-[(Amino)-2-chlorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 3(2H)-on-1-oxid.
 Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra
 (E)-2-[(amino)-2-chlorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 3(2H)-on og vandig hydrogenperoxidopløsning i iseddi-
 30 ke. Udbytte: 54% af det teoretiske. Smp.: 255-256°C
 (sønderdeling). (Methanol:eddikesyreethylester 1:1 v/v).

Eksempel 8

- (E)-2-[(Amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-
 35 3(2H)-on-1-oxid
 og

(E)-2-[(Amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 4 ud fra (E)-2-[(amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on og vandig hydrogenperoxidopløsning i iseddike .

Udbytte: 32% af det teoretiske bleggult

(E)-2-[(amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid med smp. 243-244°C (sønderdeling).
10 (Methanol:eddikesyreethylester 1:1 v/v) og 18% af det teoretiske bleggult (E)-2-[(amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid med smp. 262-263°C.

15 Eksempel 9

(E)-2-[(Amino)-4-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra (E)-2-[(amino)-4-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on og hydrogenperoxid i iseddike.

Udbytte: 75 % af det teoretiske.

Smp.: 235-236°C (iseddikesyre:ethanol 1:4 v/v).

Eksempel 10

25 (E)-2-[[2-Hydroxyethyl)amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra

(E)-2-[[2-hydroxy)-amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on og hydrogenperoxid i iseddike.

Udbytte: 64% af det teoretiske.

Smp.: 178-179°C.

5

Eksempel 11

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid-hemihydrat

og

10 (E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 4 ud fra (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on og vandig hydrogenperoxidopløsning i iseddike.
15 ke.

Udbytte: 53% af det teoretiske af (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid-hemihydrat med smp. 251-252°C (eddikesyreethylester) og 18% af det teoretiske af (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid med smp.
20 263-264°C.

Eksempel 12

(E)-2-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.
25

Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra (E)-2-[[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on og hydrogenperoxid i iseddike
Udbytte: 29% af det teoretiske.

30 Smp.: 174-176°C (eddikesyreethylester).

Eksempel 13

(E)-2-[(Ethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.
35

Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra (E)-2-[(ethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-

3(2H)-on og vandig hydrogenperoxidopløsning i iseddi-
ke .

Udbytte: 11% af det teoretiske.

Smp.: 183-185°C.

5

Eksempel 14

(E)-2-[(Amino)-2-chlorphenylmethylen]-5-chlorbenzo[b]-
thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

2,5 g (0,0078 mol) (E)-2-[(amino)-2-chlorphenyl-
10 methylen]-5-chlorbenzo[b]thiophen-3(2H)-on opløstes i
150 ml methanol, tilsattes en opløsning af 6,15 g (0,01
mol) "oxonemonopersulfat" (KHSO₅ x KHSO₄ x K₂SO₄;
fra: Vetron GmbH, Karlsruhe) i 50 ml vand og opvarmedes
under omrøring i 1 time til 50°C. Den afkølede reak-
15 tionsblanding indrørtes i 500 ml isvand og ekstraheredes
derefter udtømmende med dichlormethan. De samlede
ekstrakter vaskedes med vand, tørredes på natriumsulfat
og befriedes for opløsningsmiddel i vakuum. Det opnåede
råprodukt rensedes søjlechromatografisk på 200 g
20 kiselgel under anvendelse af dichlormethan/eddikesyre-
ethylester (97:3 v/v) til eluering. Ved indampning af
de egnede fraktioner opnåedes lysegule krystaller med
smp. 248°C (sønderdeling) (ethanol). Udbytte: 1,5 g (57%
af det teoretiske).

25

Eksempel 15

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-5-methylbenzo[b]thiophen-
3(2H)-on-1-oxid-monohydrat.

30 Fremstilledes analogt med eksempel 1 ud fra
(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-5-methylbenzo[b]thiophen-
3(2H)-on og vandig hydrogenperoxidopløsning i iseddi-
ke .

Udbytte: 45% af det teoretiske.

35 Smp.: 233-235°C (eddikesyreethylester).

Eksempel 16

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

Fremstilledes analogt med eksempel 15 ud fra (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on og "oxonemonopersulfat", dog under anvendelse af ethanol i stedet for methanol.

Udbytte: 66% af det teoretiske.

Smp.: 246-247°C (ethanol).

10

Eksempel 17

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

Til en opløsning af 2,53 g (0,01 mol)

(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on i 150 ml methanol sættes en opløsning af 2,246 g (0,0105 mol) natriummetaperiodat i 10 ml vand, og blandingen omrørtes i 15 timer ved stuetemperatur. Det udskilte natriumiodat fjernedes ved filtrering, filtratet fortyndedes med 300 ml vand og ekstraheredes udtømmende med dichlormethan. De samlede ekstrakter vaskedes en gang med vand, tørredes på natriumsulfat og inddampedes i vakuum. Resten omkrystalliseredes af ethanol/eddikesyre-ethylester under anvendelse af aktivt carbon og gav 2,28 g (85% af det teoretiske) bleggule krystaller med smp. 246-247°C (sønderdeling).

Eksempel 18

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

30 Til en opløsning af 3,61 g (13,4 mmol)

(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid i 30 ml iseddike sættes portionsvis en opløsning af 2,1 g (13,4 mmol) kaliumpermanganat i 15 ml vand. Temperaturen gik derved op på 15-20°C. Der omrørtes i yderligere 1 time ved stuetemperatur, fortyndedes med 200 ml vand, det udfældede brunsten reducerede

des med overskud af natriumhydrogensulfitopløsning, og blandingen ekstraheredes udtømmende med methylenchlorid. De samlede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes på natriumsulfat og inddampedes i vakuum. Resten
5 omkrystalliseredes af ethanol/eddikesyreethylester under anvendelse af aktivt carbon.
Udbytte: 2,5 g (65% af det teoretiske).
Smp.: 198-200°C (sønderdeling).

10 Eksempel 19
(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

1,18 g (4,66 mmol) (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on opløstes i 50 ml methanol
15 og tilsattes 0,9 g (4,94 mmol) N-bromsuccinimid.
Blandingen omrørtes i 15 timer ved stuetemperatur, fortyndedes med 500 ml 60°C varmt vand og dekanteredes bort fra den udkrystalliserede rest. Efter omkrystallisation i ethanol opnåedes 0,83 g (66% af det teoretiske)
20 bleggule krystaller med smp. 245-247°C (sønderdeling).

Eksempel 20

(E)-2-[(Amino)-4-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.
25 2,61 g (9,61 mmol) (E)-2-[(amino)-4-fluorphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on opløstes i 50 ml dichlormethan, afkøledes til -70°C og tilsattes derefter dråbevis en opløsning af 1,5 g (11,1 mmol) sulforylchlorid i 5 ml dichlorethan. Efter 15 timer tilsattes
30 ml 95% ethanol og opvarmedes til stuetemperatur ved borttagning af kølebadet. Blandingen neutraliseredes med vandig natriumcarbonatopløsning, dichlormethanlaget tørredes med natriumsulfat, opløsningsmidlet afdampedes i vakuum, og resten omkrystalliseredes i iseddi-
35 ke/ethanol (1:4 v/v).

Udbytte: 2,24 g (81% af det teoretiske).

Smp.: 235-236°C.

Eksempel 21

5 (E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-
on-1-oxid.

En blanding af 0,51 g (2 mmol) (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on, 378 mg (2,5 mmol) natriumbromat og 28 mg (0,051 mmol) ammoniumcer-
10 (IV)-nitrat i 10 ml vandig acetonitril (7:3 v/v) omrørtes kraftigt i 5 timer ved stuetemperatur. Blandingen fortyndedes med 200 ml vand og det udkrystalliserede produkt afsugedes. Efter omkrystallisation af ethanol/eddikesyreethylester (1:1 v/v) under anvendelse af aktivt
15 carbon opnåedes 0,49 g (91% af det teoretiske) bleggule krystaller med smp. 246-247°C (sønderdeling).

Eksempel 22

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-
20 on-1-oxid.

En 250 ml's trehalset rundbundet kolbe fyldtes med 30 ml dichlormethan, 2,53 g (10 mmol) (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on og 20 ml 10% kaliumhydrogencarbonatopløsning. Under omrøring
25 tildryppedes der indenfor 1 time en opløsning af 1,6 g (10 mmol) brom i 20 ml dichlormethan og der fortsattes derefter i yderligere 4 timer ved stuetemperatur. Efter dette tidsrum var den rødbrune bromfarve forsvundet. Det nedre organiske lag fjernedes, den vandige fase blev
30 udtrukket yderligere to gange med 50 ml methylenchlorid hver gang. De organiske ekstrakter samledes og tørredes på natriumsulfat. Den efter afdampning af opløsningsmidlet tilbageværende rest omkrystalliseredes i ethanol.

Udbytte: 2,56 g (95% af det teoretiske).

Smp.: 246-247°C (sønderdeling).

Såfremt der under i øvrigt tilsvarende betingelser i stedet for brom anvendtes den tilsvarende mængde
5 chlor som oxidationsmiddel afsluttedes omsætningen efter
20 minutter.

Udbytte: 88% af det teoretiske).

Smp.: 245-247°C (sønderdeling) (ethanol).

10

Eksempel 23

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-
on-1-oxid.

Til en opløsning af 2,53 g (10 mmol)

(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on
15 i 20 ml methanol dryppedes under omrøring en opløsning
af 1,1 ml (10,8 mmol) 30% hydrogenperoxidopløsning og
1,1 g (10 mmol) selendioxid i 5 ml vand. Herunder skulle
reaktionstemperaturen ikke overstige +25°C. Efter 20
minutter fortyndedes blandingen med 100 ml vand, reak-
20 tionsproduktet afsugedes og omkrystalliseredes i
ethanol/eddikesyreethylester (1:1 v/v) under anvendelse
af aktivt carbon.

Udbytte: 2,32 g (86% af det teoretiske).

Smp.: 246-247°C (sønderdeling).

25

Eksempel 24

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-
on-1-oxid.

7,6 g (0,03 mol) (E)-2-[(amino)phenylmethylen]-
30 benzo[b]thiophen-3(2H)-on og 13,75 g (0,03 mol)
tetrabutylammoniumperiodat (fremstillet ud fra tetrabu-
tylammoniumhydrogensulfat og natriummetaperiodat i vand)
i 50 ml dichlormethan kogtes i ca. 2 timer under
tilbagesvaling. Efter afslutning af reaktionen, der
35 fulgtes med tyndtlagschromatografiske undersøgelser,
henstilledes blandingen til afkøling og filtreredes på
en kiselgelsøjle (200 g), sidste gang under anvendelse

af dichlormethan/ethylacetat (97:3 v/v) til eluering. Ved inddampning af de egnede fraktioner og påfølgende omkrystallisation i ethanol opnåedes 5,8 g (72% af det teoretiske) bleggule krystaller med smp. 246-247°C

5 (sønderdeling).

Eksempel 25

(E)-2-[(Ethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

10 Til en opløsning af 1,97 g (0,007 mol) (E)-2-[(ethylamino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on og 10 ml 16% vandig opløsning af titan(III)-chlorid i 100 ml methanol og 20 ml vand dryppedes under god omrøring 3,2 ml (0,031 mol) 30% vandig hydrogenper-

15 oxidopløsning opløst i 15 ml methanol. Omsætningens forløb fulgtes tyndtlagschromatografisk. Efter omsætningens afslutning fortyndedes med 300 ml vand, det fremkomne bundfald afsugedes og omkrystalliseredes to gange af ethanol. Der opnåedes 1,75 g (84% af det teore-

20 tiske) bleggule krystaller med smp. 183-185°C.

Eksempel 26

(E)-2-[(Amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1,1-dioxid.

25 1,74 g (5 mmol) (E)-2-[(amino)-2-bromphenylmethylen]-benzo[p]thiophen-3(2H)-on opløstes i en blanding af 50 ml dichlormethan og 5 ml iseddike, afkøledes derefter til -10°C og tilsattes portionsvis 1,71 g (5,5 mmol) benzyltriethylammoniumpermanganat. Blandingen

30 omrørtes i yderligere 1 time ved -10°C, fortyndedes med 300 ml dichlormethan, lodes henstå og filtreredes på aktivt carbon. Filtratet vaskedes to gange med vand, to gange med 10% vandig natriumhydrogensulfitopløsning endnu en gang med vand og til sidst med mættet natrium-

35 hydrogensulfitopløsning, tørredes på natriumsulfat og inddampedes endeligt i vakuum. Den lysegule

krystallinske rest smeltede efter udkogning med vand, tetrahydrofuran og ether ved 243-244°C (sønderdeling). Udbytte: 0,98 g (54% af det teoretiske).

5

Eksempel 27

(E)-2-[(Amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid.

Til en suspension af 127,0 g (0,501 mol)

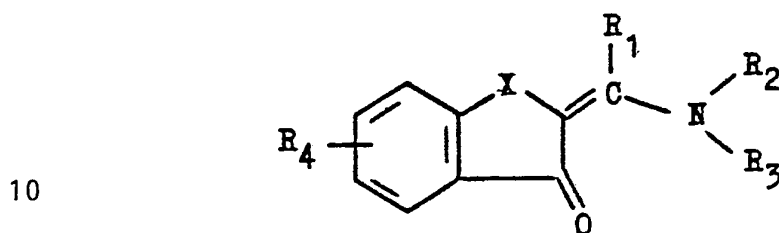
(E)-2-[(amino)phenylmethylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on
10 i 4 liter ethanol sattes portionsvis en opløsning af 107,0 g (0,500 mol) natriummetaperiodat i 800 ml vand, og blandingen omrørtes i 12 timer ved stuetemperatur. Derefter tilsattes yderligere 54,0 g (0,252 mol) natriummetaperiodat opløst i 500 ml vand samt 2 liter
15 ethanol, og der omrørtes i yderligere 8 timer ved stuetemperatur. Derefter indrørtes blandingen i 6 liter vand, og det udfældede produkt afsugedes. Filterresten vaskedes 3 gange, hver gang med 200 ml 40°C varmt vand og en gang med 200 ml kold methanol og omkrystallisere-
20 des derefter i så lidt dimethylformamid som mulig. Det således opnåede produkt opløstes i 200 ml blanding af methanol og chloroform (1:1 v/v), behandlede med 3 g animalsk carbon og filtreredes varm. Filtratet inddampedes til en fjerdedel af dets oprindelige rumfang og
25 opbevarede natten over ved stuetemperatur. Bundfaldet afsugedes derefter og eftervaskedes med diethylether. Produktet tørredes i vakuum ved 110°C og der opnåedes 98,0 g (73% af det teoretiske) bleggule krystaller med smp. 246-247°C (sønderdeling).

30

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte (E)-2-[(amino)phenylmetylen]-benzo[b]thiophen-3(2H)-on-1-oxid- eller -1,1-dioxidforbindelser med den al-

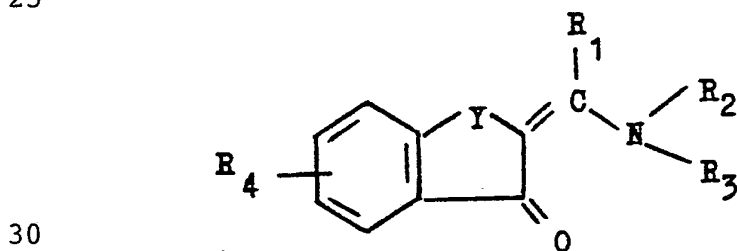
5 mene formel I



hvor

X er en sulfinyl- eller sulfonylgruppe,
 R₁ er en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med
 15 halogenatomer, R₂ er et hydrogenatom, en ligekædet eller
 forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer eller
 en i 2- eller 3-stillingen med en hydroxy- eller
 dimethylaminogruppe substitueret alkylgruppe med 2
 20 eller 3 carbonatomer, R₃ er et hydrogenatom eller en
 alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer, og R₄ er en
 methylgruppe, et hydrogen- eller chloratom,
 k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den
 almene formel II

25



hvor

R₁ til R₄ har ovennævnte betydninger, og Y er et svovl-
 atom eller en sulfinylgruppe, oxideres.

35 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
 n e t ved, at oxidationen gennemføres i et opløsnings-
 middel og ved temperaturer mellem -80 og +120°C, dog

fortrinsvis ved temperaturer mellem -10 og $+80^{\circ}\text{C}$.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2 til fremstilling af en sulfinylforbindelse med den almene formel I hvori X er en sulfinylgruppe, k e n d e t e g n e t
5 ved, at Y i forbindelsen med den almene formel II er et svovlatom, og at oxidationen gennemføres med en ækvivalent af det pågældende oxidationsmiddel.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2 til fremstilling af en sulfonylforbindelse med den almene formel
10 I hvori X er en sulfonylgruppe, k e n d e t e g n e t ved, at en tilsvarende thioforbindelse med den almene formel II, hvori Y er et svovlatom, oxideres med to eller flere ækvivalenter af det pågældende oxidationsmiddel.

15 5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 4, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendes til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvori
X er en sulfinyl- eller sulfonylgruppe,
20 R_1 er en eventuelt med et fluor-, chlor- eller bromatom substitueret phenylgruppe, R_2 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer eller en 2-hydroxyethylgruppe, R_3 er et hydrogenatom eller en methylgruppe, og R_4 er en methylgruppe, et
25 hydrogen- eller chloratom.

6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendes til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvori X er en sulfinylgruppe, R_1 er en phenyl-, 2-chlor-
30 phenyl- eller 2-bromphenylgruppe, R_2 , R_3 og R_4 hver er et hydrogenatom.

7. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendes til fremstilling af (E)-2-[(amino)phenylmetylen]-benzo[b]-
35 thiophen-3(2H)-on-1-oxid.