



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

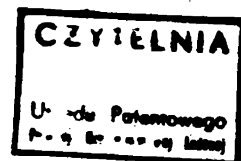
Zgłoszono: 26.08.75 (P. 192316)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.76

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1980

Int. Cl² C07D 513/04
A61K 31/54



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tienotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tienotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym A tworzy z obydwoma atomami węgla grupę o wzorze ogólnym 3 lub 3a, a linia przerywana wskazuje na wiązanie podwójne w przypadku, gdy A oznacza wzór ogólny 3, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, R₂ oznacza aromatyczną grupę heterocykliczną o 1—4 heteroatomach, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, albo rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, grupą hydroksylową, niższym rodnikiem alkilowym, grupą trójfluorometylową lub niższą grupą alkoksylową, a R₃ i R₄ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe.

Używane w niniejszym opisie określenie „niższy rodnik alkilowy” oznacza liniowe lub rozgałęzione rodniki węglowodorowe o 1—4 atomach węgla, jak np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, III-rzęd. butylowy i tym podobne.

Wyrażenie „niższa grupa alkoksylowa” odnosi się do grup węglowodorksyłowych zawierających do 4 atomów węgla. Określenie „chlorowiec” odnosi się do czterech atomów chlorowców: chloru, bromu, fluoru i jodu.

Pojęcie „aromatyczna reszta heterocykliczna z 1—4 heteroatomami, w szczególnym przypadku podstawiona jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi” obejmuje reszty pięcioczłonowych lub sześcioczłonowych aromatycznych hetero-

2

cykli z 1—4 atomami azotu i/lub tlenu i/lub siarki, w szczególnym przypadku podstawione jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, jak 2-tiazolilowa, 4-metylo-2-tiazolilowa, 4,5-dwumetylo-2-tiazolilowa, 5-metylo-1,3,4-tiadiazolilowa, 2-pirazynylowa, 2-pyrimidynylowa, 1,2,4-triazynylowa-3, 2-pirydyłowa, 3-pirydyłowa, 4-pirydyłowa, 3-metylo-2-pirydyłowa, 4-metylo-2-pirydyłowa, 5-metylo-2-pirydyłowa, 6-metylo-2-pirydyłowa, 4,6-dwumetylo-2-pirydyłowa, 5-izoksazolilowa, 5-metylo-3-izoksazyłowa, 3,4-dwumetylo-5-izoksazyłowa, 2,6-dwumetylo-4-pyrimidynylowa, 6-metylo-2-pirydyłowa, 1,2,3,4-tetrazolilowa-5 i tym podobne.

W najkorzystniejszej klasie związków o wzorze ogólnym 1 R₃ i R₄ oznaczają atomy wodoru, R₁ oznacza najkorzystniej rodnik metylowy, R₂ oznacza najkorzystniej grupę 2-tiazolilową, 5-izoksazolilową lub 2-pirydyłową.

Szczególnie korzystnym związkiem jest 1,1-dwu-tlenek 4-hydroksy-2-metylo-N-2-tiazolilo-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu.

Według wynalazku pochodne tienotiazynowe o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać w ten sposób, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A i R₁ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w obecności silnej zasady z izocyjanianem o wzorze ogólnym O=C=N-R₂, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie.

Jako silne zasady odpowiednie są amidki metali alkalicznych, wodoroki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, jak również metale alkaliczne lub metale ziem alkalicznych.

Korzystnie reakcję prowadzi się w obecności gazu obojętnego, np. azotu w temperaturze 0°—50°C, zwłaszcza w temperaturze pokojowej i w obecności obojętnego, polarnego rozpuszczalnika, takiego jak toluen, dioksan, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy albo sześciometylotrój-
amid kwasu fosforowego (HMTP). Stosowane jako substancje wyjściowe izocyjaniany o wzorze $O=C=N-R_2$ są albo znane albo można je wytwarzać w sposób analogiczny do wytwarzania znanych przedstawicieli tej grupy.

Stosowane w sposób według wynalazku substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać według załączonych schematów 1 i 2.

W schematach tych występują związki o wzorach 4—12, w których Hal oznacza chlorowiec, R oznacza niższy rodnik alkilowy, a A i R₁ mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze ogólnym 1 mają działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwreumatyczne. Te wartościowe właściwości farmakologiczne można określać z zastosowaniem metod standardowych, np. znanego testu na obrzęk łapy pod działaniem kaolinu (na szczurach). Test ten polega na tym, że w prawej tylnej łapie szczura wywołuje się ostre lokalne zapalenie przez podskórny zastrzyk 0,1 cm³ 10-procentowej zawiesiny kaolinu (bolus alba). Badaną substancję podaje się doustnie i mierzy się następujące parametry:

1. Średnica łapy w mm (jako efekt gwałtowności zapalenia);
2. Nacisk (w gramach) na łapę (w celu określenia progu bólu).

Na 1/2 godziny przed zastrzykiem kaolinu i po 3 1/2 godzinach od zastrzyku podaje się substancję badaną, a po 4 godzinach od zastrzyku kaolinu mierzy się wspomniane powyżej parametry. Efekt hamowania obrzęku podaje się w procentach, opierając się na różnicy intensywności obrzęku między zwierzętami nie poddanymi próbie i poddanymi działaniu substancji badanej; aktywność przeciw recepcji bólu określa się jako procentowe podwyższenie progu bólu.

W próbie tej 1,1-dwutlenek 4-hydroksy-2-metylo-N-2-tiazolilo-2 H - tieno[2,3-e]-1, 2-tiazyno-3-karboksamidu [LD₅₀ około 900 mg/kg, p.o. (na myszach)] przy dozowaniu 3 mg/kg p.o. wykazuje 27-procentowe hamowanie i 23-procentowy wzrost progu bólu.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają jakościowo podobne działanie jak fenylobutazon, który jest znany ze względu na swoje właściwości i zastosowanie lecznicze.

Związki o wzorze ogólnym 1 można stosować jako środki lecznicze, np. w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki w mieszaninie z nadającymi się do podawania drogą jelitową lub pozajelitową farmaceutycznego, organicznego lub nieorganicznego nośnika obojętnego, jak np. woda, żelatyna, guma arabska, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje

roślinne, poliglikole alkilenowe, wazelina i tak dalej. Te preparaty farmaceutyczne mogą występować w postaci stałej, np. jako tabletki, drażetki, czopki, kapsułki, w postaci półstałej, np. jako maści, lub w postaci ciekłej, np. jako roztwory, zawiesiny lub emulsje.

W szczególnym przypadku są one sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, jako środki konserwujące, stabilizujące lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub bufony. Mogą one także zawierać inne wartościowe pod względem leczniczym substancje.

Poniższe przykłady bliżej objaśniają wynalazek.

Przykład I. 23,5 g (0,1 mola) 3-metylosulfamoi-
lotiofenokarboksylanu-2-metylu rozpuszcza się przy podgrzaniu w 50 ml etanolu, dodaje 50 ml 3n-roztworu wodorotlenku potasowego i ogrzewa przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po schłodzeniu rozcieńcza się wodą i wytrząsa z chlorkiem metylenu. Fazę wodną zakwasza się kwasem solnym i kilkakrotnie ekstrahuje eterem stosując każdorazowo po 50 ml. Po wysuszeniu siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika, otrzymuje się bezbarwne kryształy, które po dalszej obróbce są dostatecznie czyste. Otrzymany kwas 3-metylosulfamoi-
lotiofenokarboksylanu-2 można przekrystalizować z wody. Temperatura topnienia wynosi 182—184°C.

11,06 g (9,95 mola) kwasu 3-metylosulfamoi-
lotiofenokarboksylanu-2 i 11,5 g (0,055 mola) pięciochloru fosforu przeprowadza się w zawieszinę w 150 ml suchego chloroformu i miesza przez 30 minut w temperaturze 40°C. Z powstałego klarownego roztworu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem bez ogrzewania, połowę rozpuszczalnika. Ten roztwór chlorku kwasowego chłodzi się do temperatury —20°C i wkrapla do niego w czasie 60 minut świeżo przygotowany, z 34 g nitrozometylomocznika, eterowy roztwór dwuazometanu. Potem całość doprowadza się do temperatury pokojowej. Po 1 godzinie wkrapla się ostrożnie 80 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Potem wytrząsa się z 200 ml wody i znów wytrząsa z eterem. Połączone fazy organiczne suszy się siarczanem sodowym i po odsączeniu zagęszcza. Tak otrzymaną krystaliczną papkę luguje się na ciepło małą ilością eteru. Tak otrzymany 3-metylosulfamoi-
lotiofenokarboksylanu-2-chloroacetylotiofen można stosować w następnym przejściu, ale można go także przekrystalizować z benzenu. Temperatura topnienia wynosi 182—184°C.

2,53 g (0,01 mola) 3-metylosulfamoi-
lotiofenokarboksylanu-2-chloroacetylotiofenu w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu wkrapla się w czasie 20 minut w atmosferze azotu w temperaturze 0°C do zawiesiny otrzymanej z 0,27 g wodoru sodowego w 5 ml absolutnego dwumetyloformamidu. Początkowo jasny roztwór ciemnieje w czasie, wartość pH obniża się do około 7,5. Po dalszych 10 minutach zobojętnia się kwasem solnym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozdziela się między 2n-kwas solny i chlorek metylenu. Po rozdzieleniu warstw, warstwę wodną wytrząsa się kilkakrotnie z chlorkiem metylenu. Połączone fazy

organiczne suszy się siarczanem sodowym i zagęszcza; krystaliczną pozostałość łąguje się małą ilością zimnego etanolu. Otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3,4-dwuhydro-2-metylo-4-keto-2H-tieno[2,3-e]-1,3-tiazyny o temperaturze topnienia 130—131°C.

0,9 g (4,1 milimola) 1,1-dwutlenku 3,4-dwuhydro-2-metylo-4-keto-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyny i 0,49 g (4,1 milimola) izocyjanianu fenylu rozpuszcza się w 9 ml absolutnego dwumetyloformamidu i wkrapla w czasie 10 minut w atmosferze azotu do zawiesiny otrzymanej z 0,11 g wodoru sodowego. Po dalszych 15 minutach wylewa się ciemny roztwór do 50 ml chłodzonego lodem 3n-kwasu solnego, przy czym wypada żółty osad. Warstwę wodną wytrząsa się kilkakrotnie z chlorkiem metylenu i połączone fazy organiczne ekstrahuje roztworem węglanu sodowego. Po zakwaszeniu roztworu węglanowego kwasem solnym wytrząsa się go znów z chlorkiem metylenu. Tak otrzymaną gazę organiczną suszy się siarczanem sodowym, miesza z węglem aktywnym, suszy i zagęszcza. Oleistą pozostałość doprowadza się do krystalizacji za pomocą benzenu i otrzymuje się 1,1-dwutlenek 4-hydroksy-2-metylo-3-(fenylokarbonylo)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyny, który można przekrystalizować z benzenu. Temperatura topnienia 243—251°C z rozkładem.

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I można otrzymać z odpowiednich substancji wyjściowych następujące produkty:

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-2-tiazolilo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze topnienia 217° (z rozkładem);

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-2-tiazolilo-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze topnienia 243—245° (z rozkładem);

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-(5-metylo-3-izoksazolilo)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze topnienia 239—243°;

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-2-pirydylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze rozkładu 209—213°;

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-3-pirydylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze rozkładu 241—244°;

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-4-pirydylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze rozkładu 203—207°;

1,1-dwutlenek-4,4'-dwihydroksy-2-metylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksanilidu o temperaturze rozkładu 287—290°;

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksy-m-toluidydu o temperaturze rozkładu 197—199° (temperatura przemiany krystalicznej 185—188°);

1,1-dwutlenek-3'-chloro-4-hydroksy-2-metylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksanilidu o temperaturze rozkładu 241—243°;

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-pirazynylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze rozkładu 245—248°;

1,1-dwutlenek-N-(3,4-dwumetylo-5-izoksazolilo)-4-hydroksy-2-metylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze rozkładu 206—208°;

1,1-dwutlenek-N-(2,6-dwumetylo-4-pirydylo)-4-hydroksy-2-metylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze rozkładu 270—271°;

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-(6-metylo-2-pirydylo)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamidu o temperaturze rozkładu 216—218°;

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-(5-1,2,3,4-tetrazolilo)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamid o temperaturze rozkładu 224° i

1,1-dwutlenek-4-hydroksy-2-metylo-N-2-pirydynylo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyno-3-karboksamid o temperaturze rozkładu 221—223°.

Zastrzeżenia patentowe

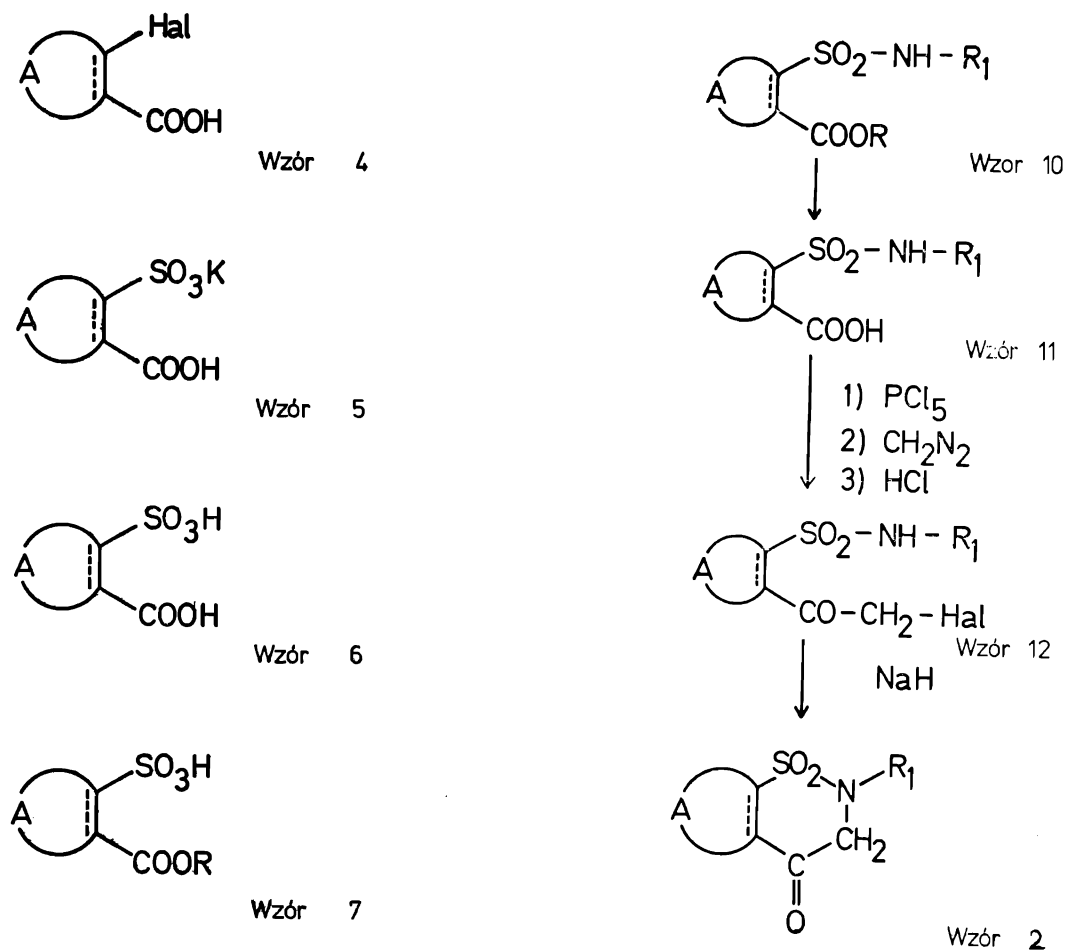
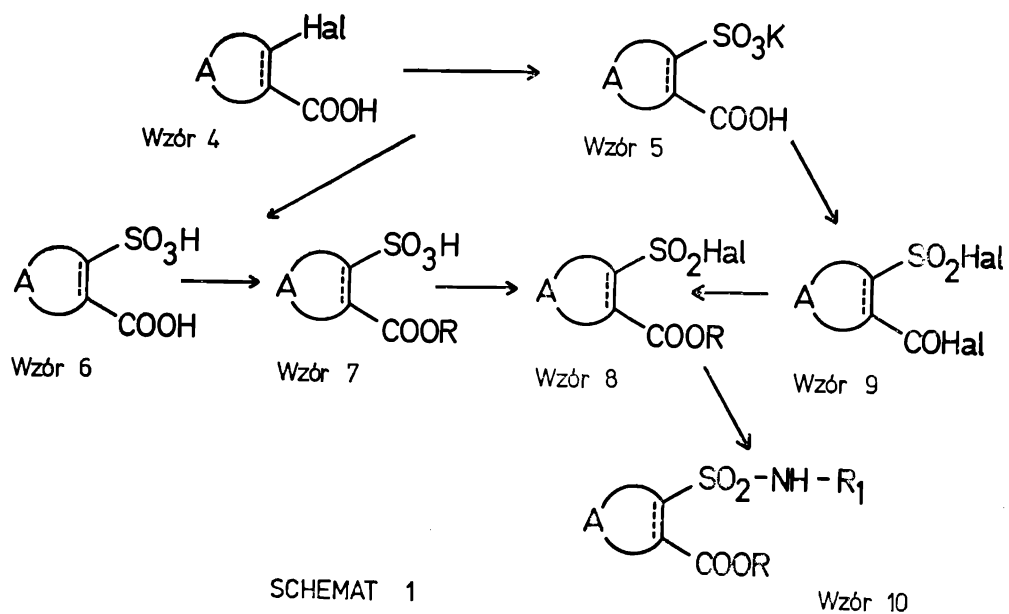
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tienotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym A tworzy z obydwoma atomami węgla grupę o wzorze ogólnym 3 lub 3a, a linia przerywana wskazuje na wiązanie podwójne w przypadku, gdy A oznacza wzór ogólny 3, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, R₂ oznacza aromatyczną grupę heterocykliczną o 1—4 heteroatomach, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, albo rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, grupą hydroksylową, niższym rodnikiem alkilowym, grupą trójfluorometylową lub niższą grupą alkoksylową, a R₃ i R₄ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A i R₁ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w obecności silnej zasady z izocyjanianem o wzorze ogólnym O=C=N-R₂, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie.

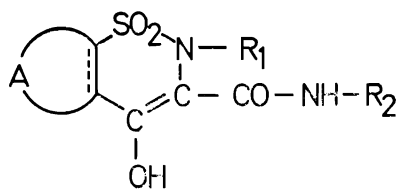
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza grupę metylową, a A ma znaczenie wyżej podane.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze ogólnym O=C=N-R₂, w którym R₂ oznacza grupę 2-tiazolilową, 5-izoksazolilową lub 2-pirydyłową.

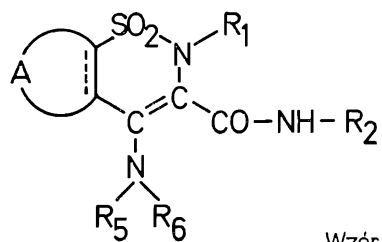
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze O=C=N-R₂, w którym R₂ oznacza rodnik fenyłowy podstawiony chlorem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1,1-dwutlenek 3,4-dwuodoro-2-metylo-4-keto-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazyny poddaje się reakcji z izocyjanianem fenylu.

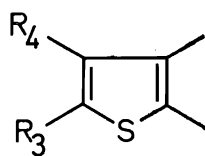




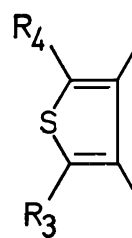
Wzór 1



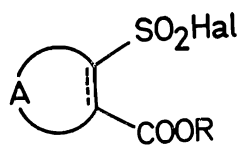
Wzór 2



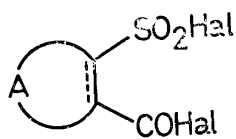
Wzór 3



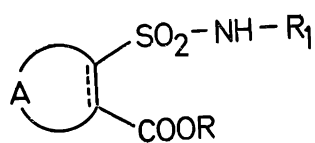
Wzór 3a



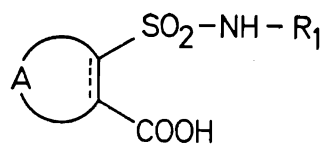
Wzór 8



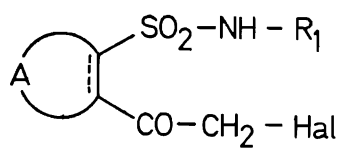
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12