

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT** (11) **150517 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **0484/78**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 513/04**

(22) Indleveringsdag: **02 feb 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **04 aug 1978**

(44) Fremlagt: **16 mar 1987**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **03 feb 1977 DE 2704485**

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

(72) Opfinder: **Guenther *Trummilitz; DE, Wolfhard *Engel; DE, Ernst *Seeger; DE, Walter *Haarmann; DE, Guenther *Engelhardt; DE.**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2,5-dihydro-1,2-thiazino(5,6-b)indol-3-carboxamid-1,1-dioxider eller fysiologisk acceptable salte deraf**

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2,5-dihydro-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxider med den i krav 1 angivne almene formel I eller deres fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske baser.

I formel I betegner

R^1 et hydrogenatom eller en methyl- eller ethylgruppe, R^2 betegner en methyl- eller ethylgruppe, Y betegner et hydrogen-, fluor-, chlor- eller bromatom, en methoxy-, methyl-, ethyl- eller trifluor-methylgruppe, og Ar betegner en 2-thiazolylgruppe, der eventuelt er substitueret med en eller to methyl- eller ethylgrupper

eller en 2-pyridylgruppe, der eventuelt kan være substitueret med en methylgruppe.

2,5-Dihydro-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel I har en stærkt hæmmende virkning på blodpladeaggregation. Visse af forbindelserne har desuden antiflogistiske egenskaber.

Forbindelserne med den almene formel I fremstilles ved den i krav 1 angivne fremgangsmåde, der er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del omhandlede:

1. Samtlige forbindelser med den almene formel I kan opnås ved omsætning af 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyreester-1,1-dioxider med den i krav 1 a) angivne almene formel II, hvori R^3 betegner en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer, en aralkylgruppe med 7-10 carbonatomer eller en phenylgruppe, og hvori R^1 , R^2 og Y har den ovenfor angivne betydning, med en aromatisk amin med den i kravet angivne almene formel III, hvori Ar har den ovenfor angivne betydning.

Omsætningen mellem carboxylsyreesterne med den almene formel II og de aromatiske aminer med den almene formel III sker i egnede indifferente organiske opløsningsmidler, f.eks. i aromatiske carbonhydrider såsom benzen, toluen, xylen, chlorbenzen, o-dichlorbenzen eller tetrahydronaphthalin, i dimethylformamid, dimethylacetamid eller dimethylsulfoxid, i ethere såsom dimethoxyethan, diethylenglycoldimethylether eller diphenylether, eller også direkte i overskydende amin. Man arbejder ved en temperatur på 60-200°C. Fortrinsvis omsætter man i toluen eller xylen ved kogetemperatur og fjerner den ved reaktionen dannede alkohol ved azeotrop destillation eller ved opvarmning under tilbagesvaling, f.eks. under anvendelse af en med molekylsi forsynet Soxhlet-ekstraktor. Produktet udkrystalliserer direkte af reaktionsblandingen eller opnås ved afdampning af opløsningsmidlet, eller det udfældes ved anvendelse af et med vand blandbart opløsningsmiddel ved tilsætning af vand. Hvis der ved omsætningen anvendes 2-aminothiazol som aminkomponent udføres reaktionen fortrinsvis til undgåelse af sønderdeling af denne amin i nærværelse af katalytiske mængder af en borsyretrialkylester, såsom borsyre-tri-n-butylester, af katalytiske mængder triphenylphosphin eller en blanding af katalytiske mængder af en borsyretrialkylester og triphenylphosphin og/eller i en nitrogenatmosfære.

2. Forbindelser med den almene formel I, hvori R^1 betegner en methyl- eller ethylgruppe, og hvori R^2 , Y og Ar har den ovenfor angivne betydning, kan opnås ved omsætning af et 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid med den i krav 1 b) angivne almene formel IV, hvori R^2 , Y og Ar har den ovenfor angivne betydning, med et alkylhalogenid med den i kravet angivne almene formel V, hvori Hal betegner et halogenatom, og R^1 betegner en methyl- eller ethylgruppe, i nærværelse af baser.

Som baser kan anvendes alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxider, f.eks. natrium-, kalium- eller bariumhydroxid, eller alkalimetal- eller jordalkalimetalcarbonater, såsom natrium- eller kaliumcarbonat, samt alkalimetal- eller jordalkalimetalalkoholater, f.eks. natriummethylat, kaliummethylat, kalium-tert.-butylat, eller tertiære aminer, f.eks. triethylamin, såfremt man arbejder i vandigt medium, i alkoholisk medium, f.eks. i methanol, ethanol, n-propanol eller isopropanol eller i blandinger af de nævnte opløsningsmidler.

Alkylhalogenidet, fortrinsvis et alkylbromid eller -iodid, tilsættes hensigtsmæssigt i alkoholisk opløsning direkte til de øvrige komponenter i reaktionsblandingen, idet der ved anvendelse af methylbromid arbejdes i et lukket apparatur. Som yderligere opløsningsmidler kommer f.eks. følgende i betragtning: dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid og hexamethylphosphorsyretriamid.

Såfremt man som base anvender alkalimetal- eller jordalkalimetalcarbonater kommer også alifatiske ketoner såsom acetone i betragtning som opløsningsmidler.

Hvis reaktionen derimod udføres i indifferente organiske opløsningsmidler som f.eks. benzen eller i et andet aromatisk carbonhydrid, i tetrahydrofuran eller i en anden åbenkædet eller cyclisk ether, kan man som baser også benytte alkalimetalhydrider eller jordalkalimetalhydrider, f.eks. natriumhydrid. Herved sker tilsætningen af alkylhalogenidet imidlertid først, når alkalimetalhydridet eller jordalkalimetalhydridet er blevet fuldstændig omsat med udgangsforbindelsen med den almene formel IV.

Reaktionstemperaturen andrager 0 til 80°C.

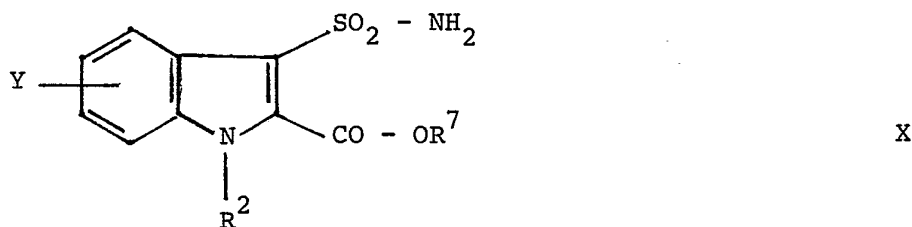
3. Samtlige forbindelser med den almene formel I kan opnås ved omsætning af 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxider med den i krav 1 c) angivne almene formel VIII,

hvor R^4 betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3-10 carbonatomer, en aralkylgruppe med 7-10 carbonatomer eller en phenylgruppe, og hvor R^1 , R^2 og Y har den tidligere angivne betydning, med en aromatisk amin med den i kravet angivne formel III, hvor Ar har den ovenfor angivne betydning.

Omsætningen mellem carboxamiderne med den almene formel VIII og de aromatiske aminer med den almene formel III sker i egnede indifferente organiske opløsningsmidler, f.eks. i aromatiske carbonhydrider såsom benzen, toluen, xylen eller o-dichlorbenzen, i dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid eller i hexamethylphosphorsyretriamid, i ethere såsom dimethoxyethan, diethylenglycoldimethylether eller diphenylether, eller også direkte i overskud af aminen. Man arbejder ved temperaturer mellem 80 og 200°C. Man omsætter fortrinsvis i xylen ved kogetemperatur, tilsætter katalytiske mængder p-toluensulfonsyre og tilsætter den aromatiske amin i overskud. Produktet krystalliserer enten direkte af reaktionsblandingen eller det fås ved afdampning af opløsningsmidlet. Det kan imidlertid også ved anvendelse af et med vand blandbart opløsningsmiddel udfældes ved tilsætning af vand.

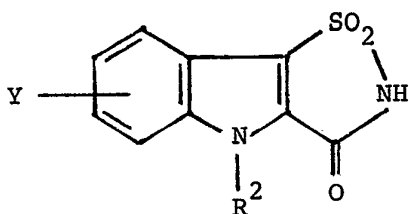
Forbindelserne med den almene formel I kan om ønsket på i og for sig kendt måde overføres i deres fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske baser. Som baser kommer f.eks. følgende i betragtning: alkalimetalkoholater, alkalimetahydroxider, jordalkalimetahydroxider, trialkylammoniumhydroxider og alkylaminer.

De som udgangsforbindelser tjenende estere med den almene formel II kan man f.eks. opnå ud fra 3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyre-estere med den almene formel X



hvor R^2 og Y har den ovenfor angivne betydning, og R^7 betegner en alkylgruppe såsom methyl eller ethyl.

Man omsætter esterne med den almene formel X med en alkoholisk alkalimetalkoholatopløsning og opnår 2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxider med den almene formel Xa

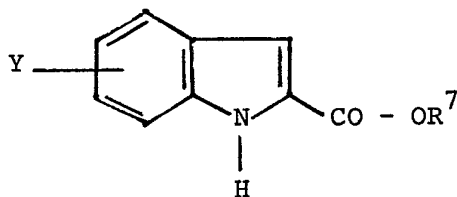


Xa

hvor R^2 og Y har den tidligere angivne betydning, i form af deres alkalimetalsalte. Disse lader man reagere med en halogeneddikesyre-ester ved en temperatur på 100 til 150°C til dannelse af 3,4-dihydro-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyreester-1,1-dioxiderne, som man underkaster en basekatalyseret omlejningsreaktion ved behandling med 2-3 ækvivalenter alkalimetalkoholat og efterfølgende opvarmning. Efter syrning opnår man 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyreester-1,1-dioxiderne med den almene formel II, hvori R^1 betegner et hydrogenatom.

Forbindelserne med den almene formel II, hvori R^1 betegner en methyl- eller ethylgruppe, fremstilles ud fra nævnte forbindelser ved alkylering med methyl- eller ethylhalogenider i et alkoholisk eller vandig-alkoholisk opløsningsmiddel under anvendelse af et ækvivalent alkalimetahydroxid eller i et aprotisk opløsningsmiddel såsom hexamethylphosphorsyretriamid under anvendelse af et ækvivalent alkalimetahydrid.

Forbindelserne med den almene formel X, hvori R^2 og R^7 betegner en methylgruppe, og Y betegner et hydrogenatom, kan fremstilles ifølge J. Szmuszkovicz [J. Org. Chem. 29, 178 (1964)]. På analog måde opnår man de øvrige forbindelser med den almene formel X, idet man går ud fra de fra litteraturen bekendte indol-2-carboxylsyremethylestere eller -ethylestere med den almene formel XI

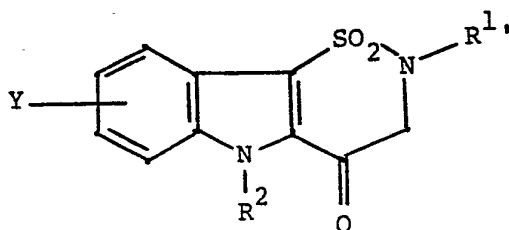


XI

hvor R^7 og Y har den ovenfor angivne betydning, ved N-alkylering med et methyl- eller ethylhalogenid i et polært aprotisk opløsningsmiddel såsom hexamethylphosphorsyretriamid, under anvendelse af et ækvivalent alkalimetallhydrid, efterfølgende omsætning med thionylchlorid og aminolyse i en blanding af ether og flydende ammoniak og efterfølgende oxidation med kaliumpermanganat i vandig acetone. Ved denne oxidation opstår der som biprodukt 2H-isothiazolo[4,5-b]-indol-3(4H)-on-1,1-dioxider med den almene formel Xa, der på lignende måde som carboxylsyreesterne med den almene formel X kan overføres i 3,4-dihydro-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyreester-1,1-dioxider ved behandling med alkoholisk alkalimetallalkoholatløsningsmiddel og påfølgende opvarmning med halogeneddikesyreester.

Udgangsforbindelserne med den almene formel IV kan fremstilles ud fra 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyreester-1,1-dioxider ved omsætning med aminer med den almene formel III ved den tidligere beskrevne fremgangsmåde 1.

Udgangsforbindelserne med den almene formel VIII kan f.eks. opnås ved omsætning af et 2,5-dihydro-1,2-thiazino[5,6-b]indol-4(3H)-on-1,1-dioxid med den almene formel VI



VI

hvor R^2 og Y har de ovenfor givne betydninger, og R^1 betegner en methyl- eller ethylgruppe, med et alkylisocyanat, cycloalkylisocyanat, aralkylisocyanat eller et phenylisocyanat i nærværelse af en base eller et Grignard-reagens i et organisk opløsningsmiddel ved stuetemperatur eller en temperatur indtil opløsningsmidlets kogepunkt i det tilfælde, hvor R^4 betegner en alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl- eller phenylgruppe.

Som baser egner sig tertiære aminer såsom triethylamin eller 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en. Det foretrækkes imidlertid som baser at anvende alkalimetallhydrid eller jordalkalimetallhydrid, idet man anvender ækvimolære mængder. Natriumhydrid har vist sig særlig egnet.

Som opløsningsmidler kan benyttes aprotiske organiske opløs-

ningsmidler såsom diethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphorsyretriamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan eller aromatiske carbonhydrider som f.eks. benzen, idet såvel den tertiære base som isocyanatet med den almene formel VII fortrinsvis anvendes i overskud. Reaktionen udføres i et temperaturområde, der ligger mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets kogepunkt.

Man udfører fordelagtigt reaktionen på den måde, at man opløser en forbindelse med den almene formel VI i et af de ovenfor angivne indifferente organiske opløsningsmidler og derpå tilsætter den ækvivalente mængde alkalimetallhydrid eller jordalkalimetallhydrid og et isocyanat med den almene formel VII.

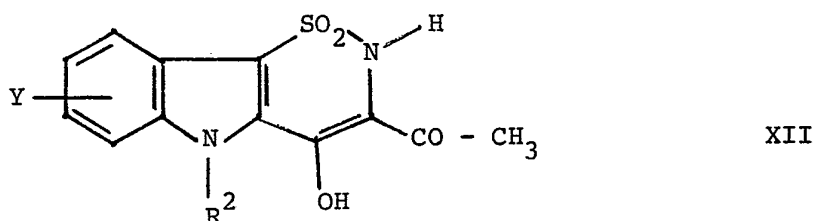
Såfremt der anvendes Grignard-reagenser som f.eks. alkylmagnesiumhalogenider, arbejder man ligeledes i et indifferent organisk opløsningsmiddel som f.eks. æthere.

Særligt egnede er diethylether, dibutylether, tetrahydrofuran, anisol eller blandinger heraf.

Reaktionstemperaturen andrager herved -20 til $+150^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis 0 til 30°C .

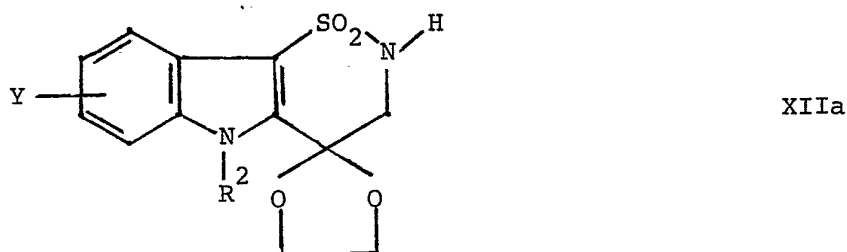
I det tilfælde der ønskes en udgangsforbindelse med den almene formel VIII, hvori R^4 betegner et hydrogenatom, omsætter man et 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyreester-1,1-dioxid med den almene formel II med ammoniak.

Udgangsforbindelserne med den almene formel VI kan f.eks. fremstilles ud fra alkalimetalsaltene af 2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxiderne med den almene formel Xa ved omsætning med en halogenacetone som f.eks. chloracetone, i dimethylsulfoxid og ved en temperatur fra 100 til 150°C, hvorved dannes 2-acetonyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxider. Disse underkaster man derpå en basekatalyseret omlejningsreaktion i nærværelse af 2 til 3 ækvivalenter alkalimetalkoholat. Man opnår på denne måde 3-acetyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-1,1-dioxider med den almene formel XII



hvor R^2 og Y har den tidligere angivne betydning.

Acetyllderivaterne med den almene formel XII behandles i nærværelse af syrer og under vandfri betingelser med ethylenglycol og giver ketalene med den almene formel XIIa



hvor R^2 og Y har den tidligere angivne betydning. Man koger f.eks. 3-acetyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-1,1-dioxid med ethylenglycol i benzen som opløsningsmiddel og i nærværelse af p-toluensulfonsyre som katalysator i 5 dage under tilbagesvaling og opnår således ethylenketalen af 2,5-dihydro-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-4(3H)-on-1,1-dioxidet.

Ketalerne med den almene formel XIIa alkyleres derpå med methyljodid, i det tilfælde der ønskes forbindelser med den almene formel IV, hvor R^1 betyder en methylgruppe, og med ethyljodid i det tilfælde, at der ønskes forbindelser med den almene formel VI, hvor R^1 betyder en ethylgruppe, i et alkoholisk eller vandig-alko-

holisk opløsningsmiddel under anvendelse af et ækvivalent alkalimetallhydroxid og overføres derefter ved behandling med en syre, f.eks. med vandig-alkoholisk saltsyre, i 2,5-dihydro-1,2-thiazino[5,6-b]-indol-4(3H)-on-1,1-dioxider med den almene formel VI.

Som allerede omtalt har 2,5-dihydro-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel I og deres ikke-toxiske, fysiologisk acceptable salte med uorganiske og organiske baser værdifulde farmakologiske egenskaber. De virker hæmmende på blodpladeaggregation. Visse af forbindelserne virker desuden antiflogistisk. Forbindelserne er derfor egnede til behandling af rheumatiske sygdomme og som antithrombotika.

De farmakologiske egenskaber af forbindelserne med den almene formel I blev bestemt ved hjælp af farmakologiske standardprøver. F.eks. blev forbindelserne

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)- 1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid	= A
2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)- 1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid	= B
2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-N-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)- 4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid	= C
2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(6-methyl-2- pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid	= D
8-Chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2- thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid	= E
2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-N-(2-pyridyl)- 1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid	= F

prøvet med hensyn til deres hæmmende virkning over for den gennem kollagen inducerede blodpladeaggregation i sammenligning med

acetylsalicylsyre = G

Desuden blev nogle af forbindelserne A til F prøvet med hensyn til akut toxicitet.

a) BORN-Test, kollagen-induceret aggregation.

Thrombocyttaggregationen blev målt efter den af BORN og CROSS (J. Physiol. 170, 397 [1964]) angivne metode på blodpladerig plasma fra sunde forsøgspersoner. Sænkningen af den optiske tæthed af blodpladesuspensioner efter tilsætning af kollagen måles fotometrisk og registreres. Af tæthedskurvens hældningsvinkel slutter man sig til aggregationshastigheden. Det punkt på kurven, hvor den største lysgennemtrængelighed foreligger, tjener til beregning af "optical density". Kollagenmængden vælges således, at der fås en irreversibelt forløbende kontrolkurve.

De angivne tal refererer til "optical density" og betyder den procentvise ændring af lysgennemtrængeligheden (= % hæmning af aggregationen) under indflydelse af de afprøvede forbindelser i sammenligning med kontrollen.

Der anvendtes det i handelen gående kollagen fra firmaet Hormon-Chemie, München.

Nedenstående tabel 1 indeholder de ved dette forsøg opnåede resultater:

Tabel I

Forbindelse	Koncentration [mol/l]	BORN-test [= % hæmning af aggregationen]
A	2×10^{-5}	96 %
	2×10^{-6}	81 %
B	2×10^{-5}	100 %
	2×10^{-6}	97 %
	2×10^{-7}	42 %
C	2×10^{-5}	89 %
	2×10^{-6}	82 %
D	5×10^{-5}	86 %
	5×10^{-6}	60 %
E	1×10^{-4}	100 %
	1×10^{-5}	86 %
	1×10^{-6}	27 %
F	1×10^{-4}	85 %
	1×10^{-5}	43 %
G	3×10^{-5}	45 %
(Sammenlignings- forbindelse)	1×10^{-5}	13 %

b) Bestemmelse af akut toxicitet.

Den akutte toxicitet bestemmes efter oral indgift til hammus og hunmus. Forbindelserne indgives som suspension i tylose.

Nedenstående tabel 2 angiver det antal dyr, der er døde ved de angivne doser i løbet af 1, 7 og 14 dage.

Tabel 2

Forbindelse	Dosis [mg/kg]	Antal dyr	Døde dyr i løbet af iagttagelsesperioden		
			1 dag	7 dage	14 dage
A	1 000	10	0	0	0
B	1 000	10	0	0	0
D	1 000	10	0	0	0
E	1 000	10	0	0	0

Resultaterne i tabel 1 viser, at sammenligningsforbindelsen G (acetylsalicylsyre) først bevirker en 50%’s hæmning af aggregationen ved en koncentration på ca. 4×10^{-5} mol/l, hvorimod forbindelserne A, B, C, D og E bevirker den 50%’s hæmning ved en i det mindste 10 gange lavere koncentration eller en 100 gange lavere koncentration. Forbindelsen B bevirker f.eks. en 50%’s hæmning af aggregationen ved en koncentration på ca. 3×10^{-7} mol/l.

Hertil kommer, som det fremgår af tabel 2, at forbindelserne A, B, D og E selv ved høje doseringer ikke førte til at dyrene døde. Forbindelserne har således en overordentlig gunstig terapeutisk bredde.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere gennem de følgende eksempler.

Rf-Værdierne, der er angivet i eksemplerne blev alle bestemt ved hjælp af en tyndtlagschromatogramfærdigplade 60 F₂₅₄ (fra firmaet Merck, artikel nr. 5715) med en lagtykkelse på 0,25 mm under benyttelse af et elueringsmiddel af ethylenchlorid, ethylacetat og iseddikesyre i volumenforholdet 100:30:5.

Eksempel 1

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

3,2 g (10 mmol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 1,2 g (12 mmol) 2-aminothiazol blev opvarmet i 150 ml xylen i 5 timer under tilbagesvaling i en nitrogenatmosfære. Det derved dannede methanol blev fjernet med en 4-Å-molekylsi, der befandt sig i et Soxhlet-apparat. Efter afkøling og henstand natten over blev de dannede krystaller frafiltreret og vasket med ether: 3,6 g (92% af teorien)

2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]-indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp. 260-261°C (sønderdeling);

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 8,0 - 7,1 (m, 6, 6-H til 9-H, 4'-H, 5'-H); 4,17 (s; 3, 5-CH₃); 2,94 (s, 3, 2-CH₃).

C₁₆H₁₄N₄O₄S₂ (390,44)

Beregnet: C 49,22 H 3,55 N 14,42 S 16,43

Fundt : 49,20 3,61 14,35 16,65

Udgangsforbindelserne opnås gennem følgende mellemtrin:

a) 3,4-Dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 4,6 g (0,2 gramatom) natrium i 250 ml absolut methanol sættes 53,66 g (0,2 mol) 1-methyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyremethylester. Reaktionsblandingen blev opvarmet i 1 time under tilbagesvaling og efter afkøling frasugedes bundfaldet; filtratet blev inddampet, og remanensen blev ligeledes frasuget. Det faste stof (4-methyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid-natriumsalt) blev vasket flere gange med ether og tørret (51 g). Dette mellemprodukt blev derpå optaget i 100 ml tør dimethylsulfoxid, og der blev tilsat 26 g (0,24 mol) chloreddikesyremethylester, omrørt 1 time ved stuetemperatur og opvarmet 1 time i et oliebad ved 130°C. Efter afkøling indrørtes en opløsning af 50 g natriumacetat i 500 ml vand i reaktionsblandingen. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket med isvand, lidt iskold methanol og ether og tørret: 56 g (91% af teorien) 3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid; smp. 220-221°C (af benzen).

C₁₃H₁₂N₂O₅S (308,32)

Beregnet: C 50,64 H 3,92 N 9,09 S 10,40

Fundet : 50,50 3,87 9,31 10,47

b) 2,5-Dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

Til en godt omrørt suspension af 30,8 g (0,10 mol) 3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid og 16,2 g (0,30 mol) natriummethylat i 350 ml tør toluen blev sat 40 ml tør tert. butanol, hvorved reaktionstemperaturen steg til 35 til 40°C, og reaktionsblandingen farvedes orange. Efter 30 minutters omrøring blev reaktionsblandingen opvarmet i oliebad på 60°C i 2 timer. Derefter blev der i den afkølede reaktionsblanding indrørt 100 ml isvand. Den udskilte vandige fase blev

syrenet til pH 3-4 med saltsyre, og bundfaldet blev frafiltreret, vasket med isvand, iskoldt methanol og ether og tørret i vakuum: 23,4 g (76% af teorien) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 213-215°C (af eddikeester).

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$	(308,32)				
Beregnet:	C 50,64	H 3,92	N 9,09	S 10,40	
Fundet :	50,40	4,00	9,00	10,66	

c) 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

Til 40,0 g (0,13 mol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 56,8 g (0,40 mol) methyliodid suspenderet i 400 ml methanol sættes 130 ml 1 N natriumhydroxidopløsning, og der omrørtes i 24 timer ved stuetemperatur. Efter afkøling til 0°C blev bundfaldet frasuget, vasket med isvand og iskold methanol og tørret i vakuum: 24,8 g. Moderluden blev i vakuum inddampet til 200 ml, blev bragt på pH 5 med saltsyre og tilsat 100 ml vand. Efter frafiltrering, vask og tørring af bundfaldet opnåedes yderligere 9,5 g. De to fraktioner blev omkrySTALLiseret af methanol/ethylenchlorid og gav 31,0 g (74% af teorien) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp. 189-190°C; 1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ = 12,5 (s, 1, OH), 8,0 (m, 1) og 7,6 - 7,3 (m, 3; aromatisk H); 4,13 (s, 3, 5-CH₃); 3,97 (s, 3, OCH₃); 3,03 (s, 3, 2-CH₃).

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$	(322,35)				
Beregnet:	C 52,16	H 4,38	N 8,69	S 9,95	
Fundet :	52,20	4,31	8,64	9,86	

Eksempel 2

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 1 ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-amino-4-methylthiazol i et udbytte på 88% af det teoretiske. Smp.: 270°C (sønderdeling).

$C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$	(404,47)				
Beregnet:	C 50,48	H 3,99	N 13,85	S 15,86	
Fundet :	50,50	3,99	14,00	16,05	

Eksempel 3

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 1 ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-amino-5-methylthiazol i et udbytte på 90% af det teoretiske; smp.: 250°C (sønderdeling).

$C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$ (404,47)

Beregnet: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86

Fundet : 50,40 3,91 13,71 16,08

Eksempel 4

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-N-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 1 ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-amino-4,5-dimethylthiazol i et udbytte på 87% af det teoretiske; smp.: 265°C (sønderdeling).

$C_{18}H_{18}N_4O_4S_2$ (418,51)

Beregnet: C 51,66 H 4,34 N 13,39 S 15,32

Fundet : 51,50 4,42 13,72 15,17

Eksempel 5

Analogt med eksempel 1 fremstilledes følgende forbindelser ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og henholdsvis 2-amino-5-ethylthiazol og 2-amino-4-ethyl-5-methylthiazol:

5.1 N-(5-Ethyl-2-thiazolyl)-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
udbytte: 95% af det teoretiske; smp.: 238°C (sønderdeling);

5.2 N-(4-Ethyl-5-methyl-2-thiazolyl)-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
udbytte: 88% af det teoretiske; smp.: 236-237°C (sønderdeling);

Eksempel 6

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

3,2 g (10 mmol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 1,1 g (12 mmol) 2-aminopyridin blev opvarmet i 5 timer under tilbagesvaling i 200 ml xylen. Den derved dannede methanol blev fjernet med 4-Å-molekylsi, der befandt sig i en Soxhlet-opsats. Efter afkøling og henstand natten over frafiltrerendes de dannede krystaller, og de blev vasket med ether: 3,4 g (89% af det teoretiske) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp.: 232-233°C (sønderdeling).

$C_{18}H_{16}N_4O_4S$ (384,42)

Beregnet:	C 56,24	H 4,19	N 14,58	S 8,34
Fundet :	55,90	4,28	14,46	8,29

Eksempel 7

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 6 ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-amino-4-methylpyridin i et udbytte på 91% af det teoretiske; smp.: 250-251°C (sønderdeling).

Eksempel 8

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(6-methyl-2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 6 ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-amino-6-methylpyridin i et udbytte på 89% af det teoretiske; smp.: 229°C (sønderdeling).

Eksempel 9

2,5-Dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

3,0 g (9,7 mmol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 1,0 g (10 mmol) 2-aminothiazol og 150 ml xylen blev opvarmet i 3 1/2 time under tilbagesvaling i et med 4-Å-molekylsi fyldt Soxhlet-apparatur.

Reaktionsblandingen blev filtreret og gav 2,2 g (63% af teorien) krystallinsk 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp. 260°C (sønderdeling).

Eksempel 10

2-Ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

1,7 g (5 mmol) 2-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 0,5 g (5 mmol) 2-aminothiazol blev opvarmet i 6 timer under tilbagesvaling i 100 ml xylene. Derpå blev reaktionsblandingen filtreret varm. Af filtratet udkrystalliserede ved afkøling 1,2 g (59% af teorien) 2-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp. 224-225°C (sønderdeling).

Udgangsforbindelsen fås ved følgende omsætning:

a) 2-Ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

Til en afkølet suspension af 6,2 g (20 mmol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid i 75 ml hexamethylphosphorsyretriamid blev der portionsvis sat 0,87 g af en 55% 's natriumhydriddispersion i olie (20 mmol). Efter omrøring i 1 1/2 time ved stuetemperatur blev der i reaktionsblandingen inddryppet 10 ml (0,124 mol) ethyliodid under afkøling. Efter yderligere 18 timers omrøring ved stuetemperatur blev der tilsat 200 ml isvand. Der blev udrystet flere gange med ether, og de forenede etherfaser blev vasket flere gange med vand, tørret og inddampet. Til den faste remanens blev sat en lille mængde kold methanol, den blev frafiltreret og vasket med methanol. Efter omkrystallisation af methanol/ethylenchlorid opnåedes 1,9 g (28% af teorien) 2-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp. 184°C.

Eksempel 11

5-Ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

1,5 g (45 mmol) 5-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 0,5 g

(5 mmol) 2-aminothiazol og 0,1 mg borsyre-tri-n-butylester blev opvarmet i 6 timer under tilbagesvaling i 120 ml xylene. Reaktionsblandingen blev filtreret varm, og der udkrystalliserede 0,9 g råprodukt af filtratet. Af moderluden opnåedes efter inddampning yderligere 0,5 g rå produkt. Efter omkrystallisation af ethylenchlorid opnåedes 1,3 g (71% af teorien) 5-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, smp.: 230°C (sønderdeling).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (404,48)

Beregnet: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86

Fundet : 50,20 4,13 13,50 15,90

Udgangsforbindelserne opnås over følgende mellemtrin:

a) 1-Ethyl-indol-2-carboxylsyreethylester.

I en opløsning af 25,0 g (0,13 mol) indol-2-carboxylsyreethylester i 100 ml hexamethylphosphorsyretriamid blev der i løbet af 2 timer ved en temperatur på 0°C indført 6,2 g af en 55% 's natriumhydriddispersion i olie (0,14 mol) under god omrøring. Derpå omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. I den på ny til 0°C afkølede reaktionsblanding inddryppedes derpå 20,6 g (0,13 mol) ethyliodid på en sådan måde, at reaktionstemperaturen ikke overskred 25°C . Efter 10 timers omrøring blev der under afkøling og kraftig omrøring sat 500 ml isvand til reaktionsblandingen, og der blev udrystet 5 gange med ether. De forenede etherekstrakter blev vasket med vand, behandlet med aktiv carbon, tørret over magnesiumsulfat og inddampet. Det opnåedes råprodukt (26 g) blev destilleret i finvakuum (0,015 mm). Den ved $77-78^{\circ}\text{C}$ overdestillerende olie var 1-ethyl-indol-2-carboxylsyreethylester: udbytte: 25,5 g (90% af det teoretiske).

b) 1-Ethyl-3-aminosulfinyl-indol-2-carboxylsyreethylester.

I en rundbundet kolbe på 500 ml med gasafledningsrør blev der til 25 g (0,115 mol) 1-ethyl-indol-2-carboxylsyreethylester under god omrøring på én gang sat 60 ml thionylchlorid. Efter at den stærke gasudvikling var til ende, blev reaktionsblandingen inddampet i vakuum ved 30°C . Remanensen blev opslåmmet med lidt tør ether, frasuget og straks portionsvis sat til en til -60°C afkølet opløsning af 200 ml kondenseret ammoniak i 500 ml tør ether. Herved steg temperaturen til -40°C . Reaktionsblandingen blev i løbet af 6 timer

bragt på stuetemperatur og omrørt i yderligere 12 timer. Derpå tilsattes vand og en yderligere mængde ether. Etherfasen blev vasket med vand, tørret og indampet i vakuum. Det opnåede råprodukt blev omkrystalliseret af petroleumsether (60-80°C): 28,6 g (89% af teorien) 1-ethyl-3-aminosulfinyl-indol-2-carboxylsyreethylester; smp. 78-80°C.

c) 1-Ethyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester og 4-ethyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 28,0 g (0,10 mol) 1-ethyl-3-aminosulfinyl-indol-2-carboxylsyreethylester i 1 liter acetone blev der under udvendig køling tildryppet en opløsning af 15,8 g (0,10 mol) kaliumpermanganat i 400 ml vand på en sådan måde, at reaktionstemperaturen indstillede sig på 20-23°C. Derpå omrørtes i 20 timer ved stuetemperatur. Det dannede brunsten blev frafiltreret og vasket med vand og acetone, og de forenede filtrater blev indampet til ca. 250 ml i vakuum ved 30°C. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket godt med vand og tørret i vakuum. Man opnåede 20,7 g (70% af teorien) 1-ethyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester med smeltepunkt: 148-149°C.

Af filtratet blev der efter syrning med 5 N saltsyre fraskilt et yderligere bundfald, der blev vasket og tørret: 6,0 g (24% af teorien) 4-ethyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid.

d) 4-Ethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid.

a) Ud fra 1-ethyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester.

Til en methanolisk natriummethylatopløsning (2,3 g natrium [0,1 gramatom] i 150 ml methanol) sattes 29,6 g (0,1 mol) 1-ethyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester. Derefter blev der i 1 time opvarmet under tilbagesvaling, derefter indampet til tørhed, opslåmmet i 250 ml ether, foretaget frasugning af bundfaldet, der blev tørret, suspenderet i 40 ml dimethylsulfoxid og tilsat 10,5 ml (0,12 mol) chloreddikesyremethylester. Reaktionsblandingen blev opvarmet i 1 time til 130°C og efter afkøling blev der tilsat en opløsning af 10 g natriumacetat i 150 ml vand. Bundfaldet blev frafiltreret og omkrystalliseret af tetrachlorkulstof/ethylenchlorid: 19,5 g (60,5% af det teoretiske) 4-ethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 176°C.

β) Ud fra 4-ethyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid.

5,0 g (20 mmol) 4-ethyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid blev omsat med natriummethylat og chloreddikesyremethylester analogt med eksempel 15d), og der opnåedes 4,0 g (62% af det teoretiske) 4-ethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 176°C.

e) 5-Ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

Til 19,3 g (60 mmol) 4-ethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid og 9,7 g (180 mmol) natriummethylat suspenderet i 150 ml toluen blev der under god omrøring sat 30 ml tørt tert.-butanol, og der blev omrørt i 30 minutter ved stuetemperatur og i 90 minutter ved 60°C. Derpå blev reaktionsblandingen afkølet i et isbad, og der blev tilsat 120 ml isvand. Den organiske fase blev udrystet med vand, og den vandige fase blev udrystet med ether. De forenede vandige faser blev derpå syret til pH 3 med saltsyre. Bundfaldet blev vasket med vand, methanol og ether og gav efter omkrystallisation af ethylenchlorid 8,3 g (43% af det teoretiske) 5-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp. 216°C (sønderdeling).

f) 5-Ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

8,1 g (25 mmol) 5-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 10,7 g (75 mmol) methylidid blev suspenderet i 150 ml methanol, og der blev tilsat en opløsning af 1 g (25 mmol) natriumhydroxid i 30 ml vand. Efter omrøring i 24 timer ved stuetemperatur frafiltreredes det dannede bundfald, og det blev vasket og tørret: 4,9 g (58% af det teoretiske) 5-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp. 154°C.

Eksempel 12

5-Ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 11 ud fra 5-ethyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyre-

methylester-1,1-dioxid og 2-aminopyridin i 72% udbytte; smp. 232°C (sønd.) af xylen.

Eksempel 13

8-Chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b] indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

3,0 g (8,4 mmol) 8-chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 0,9 g (9 mmol) 2-aminothiazol og 50 mg borsyre-tri-n-butylester blev opvarmet i 6 timer under tilbagesvaling i 300 ml tør xylen. Det dannede methanol blev fjernet med 4-Å-molekylsi, der befandt sig i en Soxhlet-opsats. Af den afkølede reaktionsblanding fraskiltes 3,1 g krystaller ved filtrering, og de blev derpå udkogt med en blanding af 100 ml acetonitril og 1 ml iseddike. Efter filtrering og tørring opnåedes 2,45 g (68% af det teoretiske) 8-chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp.: 282°C (sønd.).

$C_{16}H_{13}ClN_4O_4S_2$ (424,89)

Beregnet: C 45,23 H 3,08 Cl 8,35 N 13,19 S 15,09

Fundet : 45,30 3,03 8,44 12,97 14,93

Udgangsforbindelsen opnås over følgende mellemtrin:

a) 5-Chlor-1-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester.

Til en opløsning af 40,0 g (0,18 mol) 5-chlor-indol-2-carboxylsyreethylester i 150 ml hexamethylphosphorsyretriamid blev der ved en temperatur på 0°C og under nitrogenatmosfære sat 8,7 g af en 55%ig natriumhydrid-olie-dispersion (0,2 mol) i løbet af 15 minutter. Efter 2 1/2 times omrøring ved stuetemperatur blev der under fornyet afkøling tildryppet 35,5 g (0,25 mol) methyliodid til reaktionsblandingen. Efter omrøring natten over blev der under udvendig afkøling i isbad tilsat 1200 ml isvand og ekstraheret 5 gange med 150 ml ether hver gang. Etherekstrakterne blev vasket 5 gange med vand, tørret over magnesiumsulfat og indampet i vakuum. Det rå produkt blev omkrystalliseret af petroleumsether, og man opnåede 35,8 g (85% af det teoretiske) 5-chlor-1-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester; smp.: 81,5-82°C.

b) 3-Aminosulfinyl-5-chlor-1-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester.

Til 35,7 g (0,15 mol) 5-chlor-1-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester blev der under kraftig omrøring sat 75 ml thionylchlorid. Efter omrøring i 30 minutter ved stuetemperatur blev der tilsat 60 ml ether. Bundfaldet (5-chlor-3-chlorsulfinyl-1-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester) blev frafiltreret, vasket med ether og portionsvis sat til en til -60°C afkølet opløsning af 200 ml kondenseret ammoniak i 500 ml ether. Efter omrøring af reaktionsblandingen i 1 time ved -60°C lod man temperaturen stige langsomt til $+20^{\circ}\text{C}$, hvorefter der blev omrørt natten over. Efter tilsætning af 150 ml vand blev bundfaldet frafiltreret, vasket med vand og ether og tørret: 39 g (86% af det teoretiske) 3-amino-sulfinyl-5-chlor-1-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester; smp.: 144°C (sønderdeling).

c) 5-Chlor-1-methyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester og 7-chlor-4-methyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 37,6 g (0,125 mol) 3-aminosulfinyl-5-chlor-1-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester i 2500 ml acetone blev der ved 20°C i løbet af 2 1/2 time tildryppet en opløsning af 15,8 g (0,1 mol) kaliumpermanganat i 300 ml vand. Efter omrøring natten over ved laboratoriumtemperatur blev bundfaldet frafiltreret og vasket med varmt vand og med acetone. Filtratet blev i vakuum ved $25-30^{\circ}\text{C}$ indampet til ca. 350 ml. Det udkrystalliserede produkt, 5-chlor-1-methyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester, blev frafiltreret, vasket med vand og tørret: 30,5 g (77% af det teoretiske), smp.: $207-208^{\circ}\text{C}$

Af filtratet opnåedes ved syrning til pH 3 et yderligere produkt, 7-chlor-4-methyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid, der blev frafiltreret, vasket med vand og tørret: 3,9 g (12% af det teoretiske); smp.: 288°C (sønderdeling).

d) 7-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 2,3 g (0,1 gramatom) natrium i 200 ml vandfri ethanol sættes 30,5 g (0,096 mol) 5-chlor-1-methyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester. Reaktionsblandingen blev opvarmet i 1 time under tilbagesvaling og derpå afkølet i isbad. Bundfaldet, natriumsaltet af 7-chlor-4-methyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid, blev frafiltreret, vasket med ethanol og ether, tørret og derpå opløst i 60 ml tør dimethylsulfoxid, og der blev

tilsat 13 g (0,12 mol) chloreddikesyremethylester. Opløsningen blev opvarmet 1 time i oliebad på 125°C, og derefter afkølet i isbad; der blev tilsat en opløsning af 50 g natriumacetat i 250 ml vand. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket med isvand, iskold methanol og ether og tørret: 26,1 g (79% af det teoretiske) 7-chlor-3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 271-272°C.

e) 8-Chlor-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

Til en godt omrørt suspension af 26 g (76 mmol) 7-chlor-3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 12,3 g (228 mmol) natriummethylat i 200 ml vandfri toluen blev der sat 25 ml vandfri tert. butanol, hvorved temperaturen steg ca. 15°C, og reaktionsblandingen farvedes orange. Efter 45 minutters omrøring ved stuetemperatur blev der opvarmet i 1 1/2 time i oliebad på 60°C. Derpå indrørtes 100 ml isvand i den afkølede reaktionsblanding. Den udskilte vandige fase blev syrnede til pH 3-4 med saltsyre. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket med isvand, iskold methanol og ether: 14,1 g (54% af det teoretiske) 8-chlor-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp. 258°C (sønderdeling).

f) 8-Chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

Til en suspension af 13,8 g (40 mmol) 8-chlor-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 17 g (0,12 mol) methyliodid i 150 ml methanol blev der dryppet en opløsning af 1,7 g (42 mmol) natriumhydroxid i 50 ml vand. Efter 24 timers omrøring ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen afkølet. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket med vand, iskold methanol og ether: 10,2 g (71,5% af det teoretiske) 8-chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp. 184°C (sønderdeling).

Eksempel 14

8-Chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 13 ud fra 8-chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-amino-4-methyl-thiazol i 81% 's udbytte.

$C_{17}H_{15}ClN_4O_4S_2$ (438,92)

Beregnet: C 46,52 H 3,44 Cl 8,08 N 12,77 S 14,61

Fundet : 46,40 3,58 8,01 12,90 14,55

Rf-værdi 0,51

Eksempel 15

8-Chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 13 ud fra 8-chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-aminopyridin i 72% 's udbytte: Smp.: 245°C (sønderdeling).

Eksempel 16

Analogt med eksempel 13 blev der ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-8-fluor-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 8-brom-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-6-fluor-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 7-chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid henh. 9-chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-aminothiazol fremstillet følgende forbindelser.

- 16.1 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-8-fluor-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
udbytte: 81% af det teoretiske: Rf-værdi 0,49;
- 16.2 8-Brom-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;

- udbytte: 76% af det teoretiske; Rf-værdi 0,51;
 16.3 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-6-fluor-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-
 1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
 udbytte: 87% af det teoretiske; Rf-værdi 0,50;
 16.4 7-Chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-
 1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
 udbytte 68% af det teoretiske; Rf-værdi 0,49;
 16.5 9-Chlor-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-pyridyl)-
 1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
 udbytte: 83% af det teoretiske; Rf-værdi 0,50.

De i hvert enkelt tilfælde anvendte udgangsforbindelser opnår man ud fra henholdsvis 5-fluor-indol-2-carboxylsyremethylester, 5-brom-indol-2-carboxylsyreethylester, 7-chlor-indol-2-carboxylsyreethylester, 6-chlor-indol-2-carboxylsyreethylester og 4-chlor-indol-2-carboxylsyreethylester ved hjælp af de på hinanden følgende omsætninger med methyliodid analogt med eksempel 13a, med thionylchlorid og ammoniak analogt med eksempel 13b, med kaliumpermanganat analogt med eksempel 13c, med natriummethylat og chloreddikesyreethylester analogt med eksempel 13d og endelig ved behandling med natriummethylat analogt med eksempel 13e og med methyliodid analogt med eksempel 13f.

Eksempel 17

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

5,3 g (0,015 mol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester, 1,6 g (0,016 mol) 2-aminothiazol og 50 mg borsyre-tri-n-butylester blev opvarmet under tilbagesvaling i 5 1/2 time i 500 ml tør xylen. Det dannede methanol blev fjernet med 4-Å-molekylsi, der befandt sig i en Soxhlet-opsats. Af den varme reaktionsblanding opnåedes ved filtrering 2,4 g og af filtratet opnåedes ved afkøling henstand nat-ten over og frafiltrering yderligere 2,2 g 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid (totaludbytte: 73% af det teoretiske); smp.: 249°C (sønderdeling).

Udgangsforbindelsen opnås over følgende mellemtrin:

a) 5-Methoxy-1-methyl-indol-2-carboxylsyremethylester.

50 g (0,24 mol) 5-methoxy-indol-2-carboxylsyremethylester omsat med 11 g (0,25 mol) af en 55%ig natriumhydrid-olie-dispersion og 42,6 g (0,3 mol) methyliodid analogt med eksempel 13a og omkrySTALLISERET af methanol gav 47,7 g (90% af det teoretiske) 5-methoxy-1-methyl-indol-2-carboxylsyremethylester; smp.: 129,5-130°C.

b) 3-Aminosulfinyl-5-methoxy-1-methyl-indol-2-carboxylsyremethylester.

30 g (0,137 mol) 5-methoxy-1-methyl-indol-2-carboxylsyremethylester i en 500 ml kolbe med gasafledning blev under omrøring overhældt med 70 ml thionylchlorid. Der indtrådte straks en kraftig gasudvikling. Efter 5 minutters omrøring ved stuetemperatur blev der tilsat 50 ml ether. Efter yderligere 30 minutters forløb blev bundfaldet frafiltreret og vasket med ether: 36 g 3-chlorsulfinyl-5-methoxy-1-methyl-indol-2-carboxylsyremethylester (smp.: under sønder-

deling ved 90°C). Af filtratet isoleredes yderligere 4,8 g ved indampning til tørhed, opslæmning i lidt ether og filtrering. Den opnåede chlorsulfinylforbindelse blev derpå straks indført i en opløsning af 100 ml kondenseret ammoniak i 400 ml tør ether ved -60°C. Den videre omsætning og oparbejdning skete analogt med eksempel 13b. Der opnåedes 30,5 g (79% af det teoretiske) 3-aminosulfinyl-5-methoxy-1-methyl-indol-2-carboxylsyremethylester; smp.: 149-150°C.

c) 5-Methoxy-1-methyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyremethylester og 7-methoxy-4-methyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid.

En suspension af 40,8 g (0,145 mol) 3-aminosulfinyl-5-methoxy-1-methyl-indol-2-carboxylsyremethylester i 3 liter acetone blev analogt med eksempel 13c omsat med 17,4 g (0,11 mol) kaliumpermanganat i 350 ml vand og oparbejdet ligeledes analogt med eksempel 18c. Der opnåedes 33,7 g (78% af det teoretiske) 5-methoxy-1-methyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyremethylester; smp.: 190°C og 7,4 g (19% af det teoretiske) 7-methoxy-4-methyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid; smp. over 290°C (sønderdeling).

d) 3,4-Dihydro-7-methoxy-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid.

33,4 g (0,112 mol) 5-methoxy-1-methyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyremethylester blev analogt med eksempel 13d omsat med natriumethylat i ethanol til natriumsaltet af 7-methoxy-4-methyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3 (4H)-on-1,1-dioxid og derpå omsat til 3,4-dihydro-7-methoxy-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid. Udbytte: 34,5 g (91% af det teoretiske); smp. 205°C.

e) 2,5-Dihydro-4-hydroxy-8-methoxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

35,1 g (0,104 mol) 3,4-dihydro-7-methoxy-4-methyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid blev analogt med eksempel 13e omsat med natriummethylat i toluen/tert. butanol og gav 20,6 g (59% af det teoretiske) 2,5-dihydro-4-hydroxy-8-methoxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 225-226°C.

f) 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-1,2-thiazino[5,6-b]-indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

20,4 g (60 mmol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-8-methoxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid blev analogt med eksempel 13f omsat med natriumhydroxidopløsning og methylodid i methanol og gav 17,9 g (85% af det teoretiske) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-1,2-thiazino[5,6-b]-indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 200-201°C.

Eksempel 18

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

2,1 g (6 mmol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 0,66 g (7 mmol) 2-aminopyridin blev opvarmet i 5 1/2 time under tilbagesvaling i 250 ml xylen. Man lod reaktionsblandingen afkøle og filtrerede krystalliseret fra: 1,9 g (77% af det teoretiske) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-8-methoxy-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp. 252°C (sønderdeling).

Eksempel 19

2,5-Dihydro-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

1,5 g (4,5 mmol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 0,5 g (5 mmol) 2-aminothiazol og 0,1 g borsyre-tri-n-butylester blev opvarmet i 6 timer under tilbagesvaling i 180 ml xylene. Efter afkøling blev de dannede krystaller frafiltreret og omkrystalliseret af ethylenchlorid/ethanol: 0,7 g (38% af det teoretiske) 2,5-dihydro-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp.: 265°C (sønderdeling).

$C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$	(404,48)				
Beregnet:	C 50,48	H 3,99	N 13,85	S 15,86	
Fundet :	50,30	3,96	13,84	15,75	

Udgangsforbindelsen fremstilles over følgende mellemtrin:

a) 1,5-Dimethyl-indol-2-carboxylsyreethylester.

6,6 g (33 mmol) 5-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester blev analogt med eksempel 13a omsat med 1,6 g af en 55%ig natriumhydridolie-dispersion (36 mmol) og 4,7 g (33 mmol) methyliodid i hexamethylphosphorsyretriamid og gav efter omkrystallisation af ethanol 4,0 g (56% af det teoretiske) 1,5-dimethyl-indol-2-carboxylsyreethylester; smp.: 50-52°C.

b) 3-Aminosulfinyl-1,5-dimethyl-indol-2-carboxylsyreethylester.

10,0 g (51 mmol) 1,5-dimethyl-indol-2-carboxylsyreethylester blev analogt med eksempel 13b omsat med 28 ml thionylchlorid og det dannede gule krystalliserat (3-chlorsulfinyl-1,5-dimethyl-indol-2-carboxylsyreethylester) blev omsat med en opløsning af ammoniak i ether ved -70°C, hvorved opnåedes 8,8 g (61% af det teoretiske) 3-aminosulfinyl-1,5-dimethyl-indol-2-carboxylsyreethylester; smp.: 118°C.

c) 1,5-Dimethyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester og 4,7-dimethyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-on-1,1-dioxid.

8,0 g (29 mmol) 3-aminosulfinyl-1,5-dimethyl-indol-2-carboxylsyreethylester blev analogt med eksempel 13c omsat med 3,0 g (19 mmol) kaliumpermanganat og gav 5,9 g (70% af det teoretiske)

1,5-dimethyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester; smp.: 148°C og 2,0 g (28% af det teoretiske) 4,7-dimethyl-2H-isothiazolo-[4,5-b]indol-3(2H)-on-1,1-dioxid; smp.: 295°C (sønderdeling).

Ved opvarmning med et ækvivalent natriumethylat i ethanol og påfølgende syrning kan 1,5-dimethyl-3-sulfamoyl-indol-2-carboxylsyreethylester overføres i 4,7-dimethyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(2H)-on-1,1-dioxid.

d) 3,4-Dihydro-4,7-dimethyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 1,35 g (25 mmol) natriummethylat og 6,9 g (23 mmol) 4,7-dimethyl-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-3(2H)-on-1,1-dioxid i 15 ml vandfrit dimethylsulfoxid blev sat 3,0 g (27,5 mmol) chloreddikesyremethylester. Reaktionsblandingen blev opvarmet i 1 time til 130°C og efter afkøling indrørt i en opløsning af 2,5 g natriumacetat i 40 ml vand. Det opnåede bundfald blev vasket med isvand, tørret og omkrystalliseret og gav 3,6 g (48% af det teoretiske) 3,4-dihydro-4,7-dimethyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 248°C.

e) 2,5-Dihydro-5,8-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

4,0 g 3,4-dihydro-4,7-dimethyl-3-oxo-2H-isothiazolo[4,5-b]indol-2-eddikesyremethylester-1,1-dioxid blev omsat med 2,0 g natriumethylat i toluen/tert.-butanol analogt med eksempel 13e og gav efter oparbejdning og omkrystallisation af ethylenchlorid/methanol 2,0 g (50% af det teoretiske) 2,5-dihydro-5,8-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 260°C (sønderdeling).

f) 2,5-Dihydro-4-hydroxy-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid.

1,7 g 2,5-dihydro-5,8-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid blev omsat med 5,3 ml 1 N natriumhydroxidopløsning og 2,6 g methyliodid i 20 ml methanol analogt med eksempel 13f og gav 1,5 g (84% af det teoretiske) 2,5-dihydro-4-hydroxy-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid; smp.: 144-145°C.

Eksempel 20

2,5-Dihydro-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

2,5-Dihydro-4-hydroxy-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]-indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid omsat med 2-amino-4-methylthiazol analogt med eksempel 19 gav 2,5-dihydro-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-2,5,8-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; udbytte: 52% af det teoretiske; Rf-værdi 0,53.

Eksempel 21

Analogt med eksempel 19 blev der ud fra henholdsvis 8-ethyl-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid, 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-7-trifluormethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2,5-dihydro-4-hydroxy-2,5,7-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og 2-aminothiazol fremstillet følgende forbindelser:

- 21.1 8-Ethyl-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
udbytte: 61% af det teoretiske; Rf-værdi 0,52;
- 21.2 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-7-trifluormethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
udbytte: 47% af det teoretiske; Rf-værdi 0,49;
- 21.3 2,5-Dihydro-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-2,5,7-trimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid;
udbytte: 58% af det teoretiske; Rf-værdi 0,51.

Udgangsforbindelserne opnår man ud fra henholdsvis 5-ethyl-indol-2-carboxylsyreethylester, 6-trifluormethyl-indol-2-carboxylsyreethylester og 6-methyl-indol-2-carboxylsyreethylester gennem på hinanden følgende omsætninger med methyliodid analogt med eksempel 19a, med thionylchlorid og ammoniak analogt med eksempel 19b, med kaliumpermanganat analogt med eksempel 19c, med natriummethylat og chloreddikesyremethylester analogt med eksempel 19d og endelig ved behandling med natriummethylat analogt med eksempel 19e og med methyliodid analogt med eksempel 19f.

Eksempel 22

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 2 ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyrebenzylester-1,1-dioxid og 2-amino-4-methyl-thiazol i xylen; smp.: 270°C (sønderdeling); udbytte: 67% af det teoretiske.

$C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$ (404,47)

Beregnet: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86

Fundet : 50,50 3,81 13,88 15,61

Udgangsforbindelsen 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyrebenzylester-1,1-dioxid, smp.: 208-209°C;

$C_{20}H_{18}N_2O_5S$ (398,45)

Beregnet: C 60,29 H 4,55 N 7,03 S 8,05

Fundet : 60,10 4,58 6,93 7,94

blev fremstillet ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og benzylalkohol i xylen; udbytte: 84% af det teoretiske.

Eksempel 23

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

0,32 g (1,0 mmol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyrephenylester-1,1-dioxid og 0,12 g

(1,2 mmol) 2-aminothiazol blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time i 30 ml xylen. Efter afkøling og henstand natten over blev de dannede krystaller franutschet og vasket med ether: 0,35 g (90% af det teoretiske); smp.: 260-261°C (sønderdeling).

$C_{16}H_{14}N_4O_4S_2$ (390,44)

Beregnet: C 49,22 H 3,55 N 14,42 S 16,43

Fundet : 49,30 3,51 14,57 16,31

Udgangsforbindelsen 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyrephenylester-1,1-dioxid; smp.: 262-264°C (sønderdeling);

$C_{19}H_{16}N_2O_5S$ (384,42)

Beregnet: C 59,36 H 4,20 N 7,29 S 8,34

Fundet : 56,30 4,15 7,23 8,45

blev fremstillet ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid og overskud af phenol i xylene; udbytte: 51% af det teoretiske.

Eksempel 24

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Til en opløsning af 1,0 g (2,6 mmol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid i 30 ml methanol og 2,7 ml af en 1 N natriumhydroxidopløsning blev sat 1,3 g (9 mmol) methyliodid. Reaktionsblandingen blev omrørt i 6 timer ved stuetemperatur, hvorefter den blev neutraliseret. Det dannede bundfald blev frafiltreret, vasket med vand og omkrystalliseret af xylene: 185 mg (18% af det teoretiske) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp.: 260-261°C (sønderdeling).

Eksempel 25

Analogt med eksempel 24 blev der ud fra henholdsvis 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, 2,5-dihydro-N-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid og 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-N-(6-methyl-2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid og methyliodid fremstillet følgende forbindelser:

- 25.1 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, udbytte: 27% af det teoretiske, smp.: 270°C (sønderdeling);
- 25.2 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-N-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-4-hydroxy-1,3-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, udbytte: 22% af det teoretiske, smp.: 265°C (sønderdeling);
- 25.3 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, udbytte: 31% af det teoretiske, smp.: 232-233°C (sønderdeling);

25.4 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(6-methyl-2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid,
udbytte: 25% af det teoretiske, smp.: 229°C (sønderdeling).

De samme resultater, med de samme udbytter, blev opnået når man i stedet for methyliodid benyttede methylbromid til reaktionen.

Eksempel 26

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

1 g (2,6-mmol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-phenyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid blev opvarmet i 48 timer under tilbagesvaling med 800 mg (8 mmol) 2-aminothiazol. 0,1 g borsyre-tri-n-butylester og 0,1 g p-toluensulfonsyre i 250 ml xylene. Efter afkøling blev reaktionsblandingen filtreret. Bundfaldet blev anvendt direkte til den påfølgende søjlechromatografiske adskillelse, og filtratet blev udrystet med 3 N vandig saltsyre, vasket, tørret og inddampet. De forenede faste dele blev rensat søjlechromatografisk (Merck-Kieselgel 60, kornstørrelse: 0,2-0,5 mm; elueringsmiddel: chloroform/ethanol, 9:1), og gav 0,35 g (34% af det teoretiske) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid; smp.: 260-261°C (sønderdeling).

$C_{16}H_{14}N_4O_4S_2$	(390,44)			
Beregnet:	C 49,22	H 3,55	N 14,42	S 16,43
Fundet :	49,00	3,61	14,30	16,41

Eksempel 27

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 26 ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid og 2-aminothiazol i 46% 's udbytte: Smp.: 260-261°C (sønderdeling).

Udgangsforbindelsen blev fremstillet på følgende måde:

a) 2,5-Dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Til 3 g (10,2 mmol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyremethylester-1,1-dioxid blev der sat 150 ml koncentreret vandig ammoniak og der blev omrørt i 12 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev indampet i vakuum, og reamanensen blev behandlet med isvand. Det dannede bundfald blev frasuget, vasket med lidt isvand og omkrystalliseret flere gange af iseddike: 20 g (70% af det teoretiske) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

$C_{12}H_{11}N_3O_4S$ (293,31)

Beregnet: C 49,14 H 3,78 N 14,33 S 10,93

Fundet : 49,30 3,63 14,17 10,81

b) 2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Til 1,5 g (5,1 mmol) 2,5-dihydro-4-hydroxy-5-methyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid og 0,7 g (5 mmol) methyljodid blev der sat en opløsning af 0,27 g (5 mmol) natriummethylat i 20 ml dimethylformamid, og der blev omrørt i 20 timer ved stuetemperatur. Derpå blev der syret svagt med 1 N saltsyre, og det dannede bundfald blev frasuget og omkrystalliseret af ethylenchlorid/ethanol: 1,05 g (67% af det teoretiske) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

$C_{13}H_{13}N_3O_4S$ (307,34)

Beregnet: C 50,81 H 4,26 N 13,67 S 10,43

Fundet : 50,80 4,25 13,63 10,37

Eksempel 28

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Fremstillet analogt med eksempel 26 ud fra N-(n-butyl)-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid og 2-aminothiazol i 37% udbytte; smp.: 260-261°C (sønderdeling).

Udgangsforbindelsen N-(n-butyl)-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid blev fremstillet ud fra 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-1,2-thiazino[5,6-b]indol-4(3H)-on-1,1-dioxid og n-butylicyanat i et udbytte på 42%.

På analog måde blev der ud fra N-(n-butyl)-2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid yderligere fremstillet følgende forbindelser:

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, udbytte 33% af det teoretiske; smp. 270°C (sønderdeling);

2,5-dihydro-2,5-dimethyl-N-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, udbytte: 37% af det teoretiske, smp.: 265°C (sønderdeling);

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, udbytte: 30% af det teoretiske, smp.: 232-233°C (sønderdeling);

2,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(6-methyl-2-pyridyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid, udbytte: 28% af det teoretiske, smp.: 229°C (sønderdeling).

Eksempel 29

Natriumsalt af 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Til en suspension af 0,39 g (1 mmol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid i 50 ml methanol sættes 0,064 mg (1 mmol) natriummethylat. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 24 timer og derpå vidtgående indampet og behandlet med isopropanol/ether. Man frafiltrererede krystallerne og opnåede 0,31 g (75% af det teoretiske) af natriumsaltet; smp.: 265°C (sønderdeling).

Eksempel 30

Cyclohexylaminsalt af 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid.

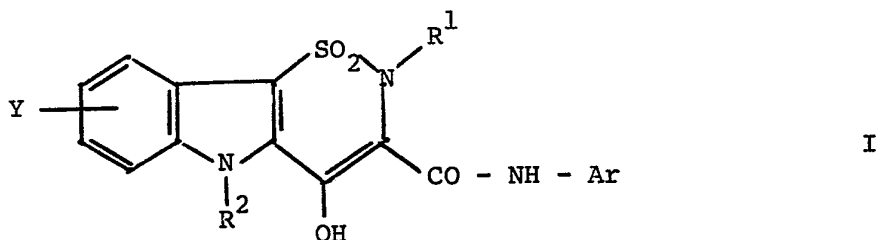
Til en suspension af 0,4 g (1 mmol) 2,5-dihydro-2,5-dimethyl-4-hydroxy-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxid i 50 ml methanol sættes 0,1 g (1 mmol) cyclohexylamin. Opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 24 timer og derpå indampet vidtgående i vakuum. Residualen blev behandlet med acetone/ether, frasuget og vasket med ether: 0,36 g (72% af det teoretiske) cyclohexylaminsalt; smp.: 178°C (sønderdeling).

$C_{23}H_{29}N_5O_4S_2$	(503,66)			
Beregnet:	C 54,85	H 5,80	N 13,91	S 12,73
Fundet :	54,60	6,02	13,82	12,91

De omhandlede hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I kan for farmaceutisk anvendelse indarbejdes i de sædvanlige farmaceutiske tilberedningsformer med de sædvanlige bære- og/eller hjælpestoffer, eventuelt i kombination med andre virksomme stoffer med den almene formel I. Enkeltdosis andrager 10-250 mg, fortrinsvis 25-100 mg, dagsdosis 25-500 mg, fortrinsvis 50-250 mg.

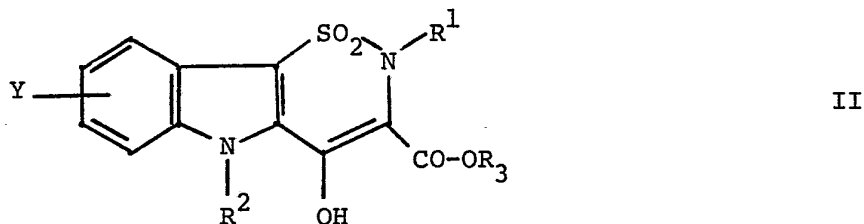
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2,5-dihydro-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel I

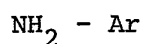


hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller en methyl- eller ethylgruppe, R^2 betegner en methyl- eller ethylgruppe, Y betegner et hydrogen-, fluor-, chlor- eller bromatom, en methoxy-, methyl-, ethyl- eller trifluormethylgruppe, og Ar betegner en 2-thiazolylgruppe, der eventuelt er substitueret med en eller to methyl- eller ethylgrupper, eller en 2-pyridylgruppe, der eventuelt kan være substitueret med en methylgruppe, eller salte fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske baser, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxylsyreester-1,1-dioxider med den almene formel II



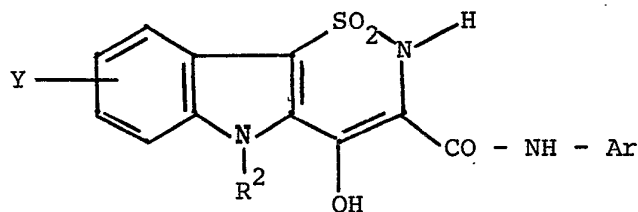
hvor R^3 betegner en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer, en aralkylgruppe med 7-10 carbonatomer eller en phenylgruppe og hvori R^1 , R^2 og Y har den ovenfor angivne betydning, med aromatiske aminer med den almene formel III



III

hvor Ar har den ovenfor angivne betydning, i indifferente organiske opløsningsmidler eller i et overskud af aminen med den almene formel III ved temperaturer mellem 60 og 200°C, eller at man

b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvori R^1 betegner methyl- eller ethylgruppen, omsætter 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel IV



IV

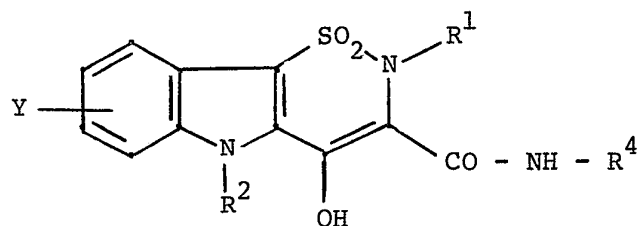
hvor R^2 , Y og Ar har den tidligere angivne betydning, med alkylhalogenider med den almene formel V



V

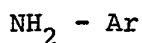
hvor Hal betegner et halogenatom, og R^1 en methyl- eller ethylgruppe, i nærværelse af baser ved temperaturer mellem 0 og 80°C, eller at man

c) omsætter 2,5-dihydro-4-hydroxy-1,2-thiazino[5,6-b]indol-3-carboxamid-1,1-dioxider med den almene formel VIII



VIII

hvor R^4 betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3-10 carbonatomer, en aralkylgruppe med 7-10 carbonatomer eller en phenylgruppe, og hvor R^1 , R^2 og Y har den tidligere angivne betydning, med aromatiske aminer med den almene formel III



III

hvor Ar har den ovenfor angivne betydning, i indifferente organiske opløsningsmidler eller i et overskud af aminen med den almene formel III ved temperaturer mellem 80 og 200°C, eller at man og at de således opnåede forbindelser med den almene formel I derpå om ønsket overføres i deres fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske baser.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a), kendet og tegnet ved, at der som indifferente organiske opløsningsmidler anvendes aromatiske carbonhydrider, dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid eller alifatiske eller aromatiske ethere, og at man ved anvendelse af aromatiske carbonhydrider eller ethere løbende fjerner den ved reaktionen dannede alkohol.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a), kendet og tegnet ved, at reaktionen ved omsætning med 2-aminothiazol udføres i nærværelse af en borsyretrialkylester eller i nærværelse af triphenylphosphin eller blandinger af disse stoffer og/eller i en nitrogenatmosfære.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 b), kendet og tegnet ved, at der som baser anvendes alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxider eller -carbonater, alkalimetall- eller jordalkalimetallalkoholater eller tertiære aminer og som opløsningsmiddel anvendes vand, alkoholer eller blandinger heraf.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 b), kendet og tegnet ved, at der anvendes alifatiske ketoner som opløsningsmiddel og alkalimetall- eller jordalkalimetallcarbonater som base.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 b), kendet og tegnet ved, at man først omsætter alkalimetallhydrider eller jordalkalimetallhydrider i aromatiske carbonhydrider eller i en ether med åben kæde eller en cyclisk ether som opløsningsmiddel med en forbindelse med den almene formel IV og derpå tilsætter alkylhalogenidet med den almene formel V.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1 c), k e n d e t e g n e t ved, at der som opløsningsmiddel anvendes aromatiske carbonhydrider, dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphorsyretriamid, alifatiske eller aromatiske ethere, og at aminen med den almene formel III anvendes i overskud.

Fremdragne publikationer:
