

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.³: C 07 D 513/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪



619 236

⑮1 Gesuchsnummer: 10609/75

⑦3 Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑮2 Anmeldungsdatum: 14.08.1975

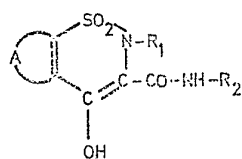
⑮4 Patent erteilt: 15.09.1980

⑮5 Patentschrift
veröffentlicht: 15.09.1980

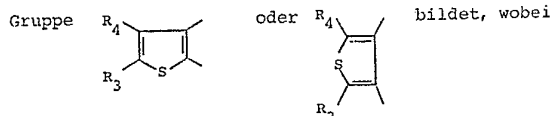
⑦2 Erfinder:
Prof. Dr. Otto Hromatka, Wien (AT)
Prof. Dr. Dieter Binder, Wien (AT)
Dr. Rudolf Pfister, Basel
Dr. Paul Zeller, Allschwil

⑤4 Verfahren zur Herstellung von Thienothiazinderivaten.

⑤7 Thienothiazinderivate der Formel

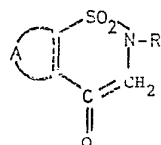


worin A mit den beiden Kohlenstoffatomen die



die gestrichelte Linie die im ersten Fall vorliegende Doppelbindung anzeigt, und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, haben anti-inflammatorische, analgetische und antirheumatische Eigenschaften.

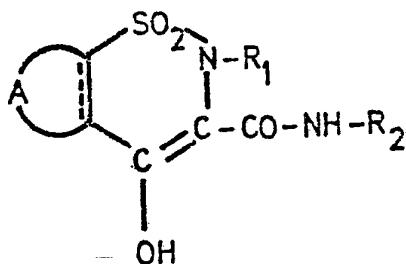
Sie können dadurch hergestellt werden, dass man entsprechende Verbindungen der Formel



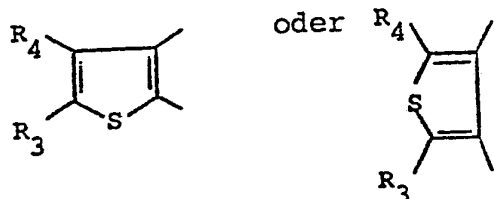
in Gegenwart einer starken Base mit entsprechenden Isocyanaten der Formel $O=C=N-R_2$ umsetzt.

PATENTANSPRÜCHE

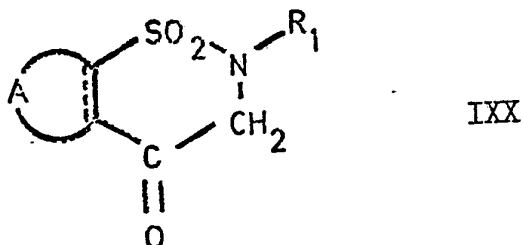
1. Verfahren zur Herstellung von Thienothiazinderivaten der allgemeinen Formel



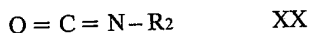
worin A mit den beiden Kohlenstoffatomen die Gruppe



bildet und die gestrichelte Linie die im ersten Fall vorliegende Doppelbindung anzeigt, R₁ niederes Alkyl bedeutet, R₂ den Rest eines gegebenenfalls durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituierten aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 Heteroatomen oder einen gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkyl, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy substituierten Phenylrest bedeutet und R₃ und R₄ je Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin A und R₁ obige Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer starken Base mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel



worin R₂ obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ 2-Thiazolyl, 4-Methyl-2-thiazolyl, 4,5-Dimethyl-2-thiazolyl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl, 2-Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 1,2,4-Triazin-3-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 3-Methyl-2-pyridyl, 4-Methyl-2-pyridyl, 5-Methyl-2-pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 4,6-Dimethyl-2-pyridyl, 5-Isioxazolyl, 5-Methyl-3-isioxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isioxazolyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 6-Methyl-2-pyridyl oder 1,2,3,4-Tetra-5-yl bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ und R₄ Wasserstoff bedeuten.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Methyl bedeutet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ 2-Thiazolyl, 5-Isioxazolyl oder 2-Pyridyl bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-thiazolyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-thiazolyl-2H-thieno[3,4-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-3-isioxazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxanilid-1,1-dioxid herstellt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-N-3-pyridyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

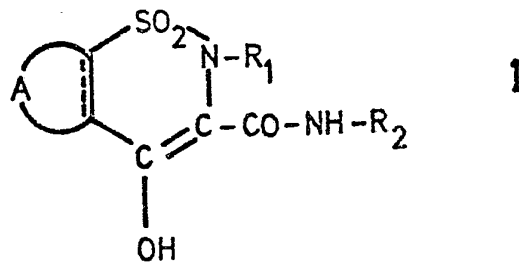
12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxy-m-toluidid-1,1-dioxid herstellt.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3'-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxanilid-1,1-dioxid herstellt.

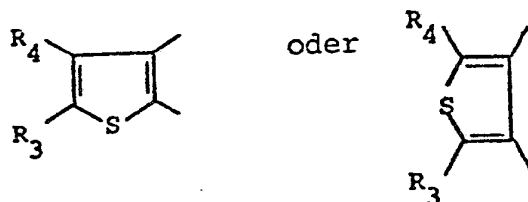
14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-N-pyrazinyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von Thienothiazinderivaten der allgemeinen Formel



worin A mit den beiden Kohlenstoffatomen die Gruppe



bildet und die gestrichelte Linie die im ersten Fall vorliegende Doppelbindung anzeigt, R₁ niederes Alkyl bedeutet, R₂ den Rest eines gegebenenfalls durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituierten aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 Heteroatomen oder einen gegebenenfalls durch Halogen,

Hydroxy, niederes Alkyl, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy substituierten Phenylrest bedeutet und R₃ und R₄ je Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten.

Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck «niederes

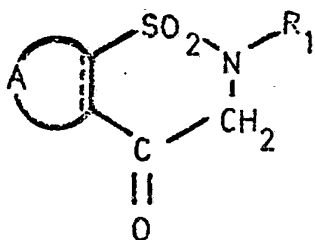
Alkyl» bezeichnet geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, t-Butyl und dgl. Der Ausdruck «niederes Alkoxy» bezieht sich auf Hydrocarbonoxygruppen mit bis zu 4 C-Atomen. Die Bezeichnung «Halogen» bezieht sich auf die 4 Halogene Chlor, Brom, Fluor, Jod. Der Begriff «Rest eines gegebenenfalls durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituierten aromatischen Heterocyclen mit 1–4 Heteroatomen» umfasst gegebenenfalls durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituierte Reste von 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen mit 1–4 Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen, wie 2-Thiazolyl, 4-Methyl-2-thiazolyl, 4,5-Dimethyl-2-thiazolyl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl, 2-Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 1,2,4-Triazin-3-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 3-Methyl-2-pyridyl, 4-Methyl-2-pyridyl, 5-Methyl-2-pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 4,6-Dimethyl-2-pyridyl, 5-Isoxazolyl, 5-Methyl-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrazol-5-yl und dgl.

In einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel I bedeuten R₃ und R₄ Wasserstoff. R₁ ist vorzugsweise die Methylgruppe. R₂ stellt vorzugsweise 2-Thiazolyl, 5-Isoxazolyl oder 2-Pyridyl dar.

Eine besonders bevorzugte Verbindung ist das 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Thiazinderivate, welche eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit zu den Verbindungen der Formel I aufweisen, sind beispielsweise aus der US-Patentschrift Nr. 3 591 584 bekannt. Im Gegensatz zu den Verbindungen der Formel I handelt es sich jedoch bei diesen bekannten Verbindungen um Benzothiazinderivate und nicht um Thienothiazinderivate.

Die Thienothiazinderivate der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



IXX

worin A und R₁ obige Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer starken Base mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel



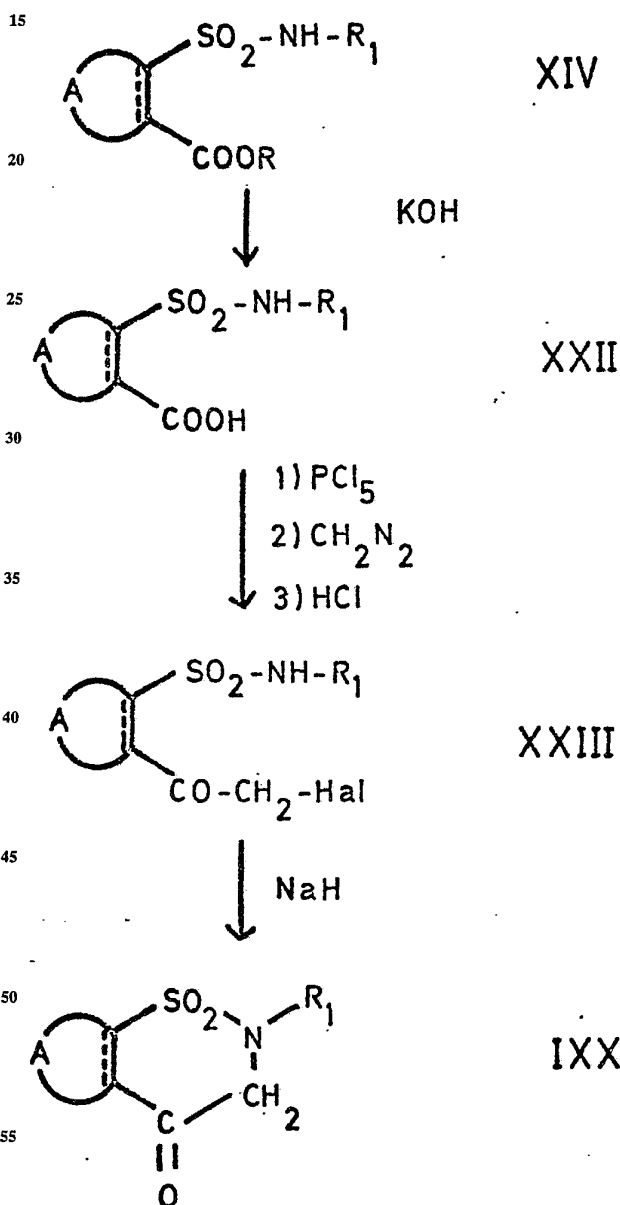
worin R₂ obige Bedeutung besitzt, umgesetzt.

Für die erfindungsgemässe Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IXX mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel XX eignen sich als starke Basen Alkaliamide, Alkali- oder Erdalkalihydride sowie metallische Alkali oder Erdalkali. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise unter einem Inertgas, z.B. Stickstoff, bei einer Temperatur zwischen 0°–50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und in Gegenwart eines inerten, polaren Lösungsmittels, wie Toluol, Dioxan,

Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMTP). Die als Ausgangsstoffe benötigten Isocyanate der Formel XX sind entweder bekannt oder können in Analogie zur Herstellung der bekannten Vertreter synthetisiert werden.

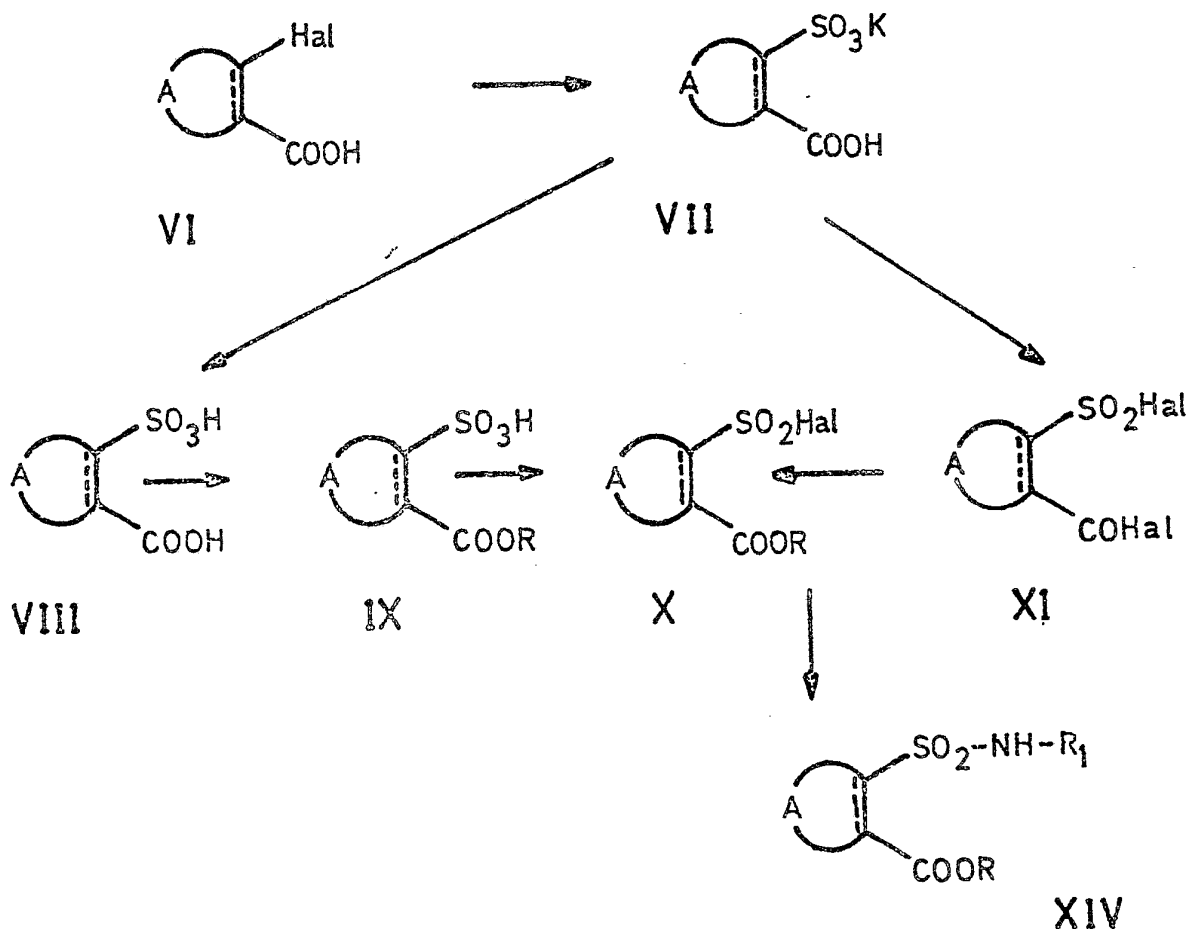
Die als Ausgangsstoffe benötigten Verbindungen der Formel IXX können gemäss dem nachfolgenden Reaktionsschema I hergestellt werden; die Herstellung der in Reaktionsschema I als Ausgangsprodukte eingesetzten Verbindungen der Formel XIV ist im nachfolgenden Reaktionsschema II dargestellt und wird anschliessend noch ausführlicher erläutert.

Reaktionsschema I



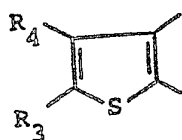
In diesem Schema bedeuten Hal Halogen und R niederes Alkyl, und A und R₁ haben die obige Bedeutung.

Reaktionsschema II



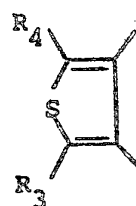
In diesem Schema bedeuten Hal Halogen und R niederes Alkyl, und A und R₁ haben die obige Bedeutung.

Von den Verbindungen der Formel VI sind die 3-Chlorthiophen-2-carbonsäure sowie die 4-Bromthiophen-3-carbonsäure bekannt, wobei erstere auf relativ komplizierte Weise hergestellt wurde. Eine einfachere Methode zur Herstellung von 3-Chlorthiophen-2-carbonsäure besteht darin, dass man den bekannten 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäuremethylester in einem inerten, über 80°C siedenden Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dioxan, mit einem Chlorierungsmittel, wie Phosphorpentachlorid, intermediär in das 3-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid überführt und dieses zur entsprechenden Säure hydrolysiert. In analoger Weise können auch substituierte 3-Chlorthiophen-2-carbonsäuren (Verbindungen der Formel VI, worin Hal Chlor bedeutet, A mit den beiden Kohlenstoffatomen die Gruppe



bildet, worin R₃ und/oder R₄ von Wasserstoff verschieden ist) hergestellt werden. Obwohl zur Herstellung einer Verbindung der Formel VII grundsätzlich auch eine Bromverbindung, z.B. die bekannte 4-Bromthiophen-3-carbonsäure, als Ausgangsmaterial eingesetzt werden kann, empfiehlt sich die Verwendung der entsprechenden Chlorverbindung. Die 4-Chlorthiophen-3-carbonsäure, welche in der Literatur nicht beschrieben ist, kann, ausgehend vom bekannten 3-Ketothio-phen-4-carbonsäuremethylester, hergestellt werden, indem

man diesen mittels Phosphorpentachlorid unter Aromatisieren in 4-Chlorthiophen-3-carbonsäurechlorid überführt und dieses zur entsprechenden Säure hydrolysiert. In analoger Weise können auch substituierte 4-Chlorthiophen-3-carbonsäuren (Verbindungen der Formel VI, worin Hal Chlor bedeutet, A mit den beiden Kohlenstoffatomen die Gruppe



bildet, worin R₃ und/oder R₄ von Wasserstoff verschieden ist, hergestellt werden.

Die Überführung einer Halothiophencarbonsäure entsprechend der Formel VI in ein Kaliumsalz einer Sulfothiophencarbonsäure der Formel VII erfolgt nach an sich bekannten Methoden durch Umsetzen der Verbindung der Formel VI mit Natriumhydrogensulfit in Gegenwart eines Kupfer(I)salz-Katalysators, insbesondere Kupfer(I)chlorid, und Umsetzen des erhaltenen Reaktionsproduktes mit Kaliumchlorid. Beim Umsatz mit Natriumhydrogensulfid sollte zur Erzielung optimaler Ausbeuten eine Temperatur von 143°C eingehalten werden.

Die Überführung der Verbindung der Formel VII in die freie Säure der Formel VIII erfolgt nach an sich bekannter Weise, z.B. mit einem starken Ionenaustauscher.

Die Veresterung der Säure der Formel VIII zum Ester der Formel IX erfolgt autokatalytisch (Anwesenheit der Sulfo-

gruppe) in einem Alkohol/Chloroform-Gemisch. Zur Bildung des Methylsters wird die Säure in Methanol/Chloroform gelöst und das Reaktionsgemisch zum Siedepunkt des ternären Azeotrops (Methanol/Chloroform/Reaktionswasser) erhitzt.

Die Überführung einer Verbindung der Formel IX in das Säurehalogenid der Formel X erfolgt in an sich bekannter Weise mit einem Halogenierungs-, vorzugsweise Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid. Die Chlorierung mit Thionylchlorid kann ohne Lösungsmittel durch Rückflusserhitzen erfolgen. Bei Verwendung von Phosphorpentachlorid kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dioxan, und bei einer Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches gearbeitet werden.

Die Verbindung der Formel X kann aber auch, ausgehend von einem Kaliumsalz einer Sulfo-thiophen-carbonsäure, entsprechend der Formel VII, über eine Verbindung der Formel XI hergestellt werden. Hierzu wird das erwähnte Kaliumsalz z.B. mit 2 Mol Phosphorpentachlorid und in Gegenwart von Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 30°C und dem Siedepunkt von Phosphoroxychlorid umgesetzt. Anstelle von Phosphoroxychlorid kann aber auch ein inertes organisches Lösungsmittel, wie Dioxan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Toluol, und dgl., verwendet werden.

Die Veresterung der Verbindung der Formel XI zum entsprechenden Ester der Formel X erfolgt mit dem entsprechenden Alkohol, insbesondere Methanol, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur. Als Lösungsmittel kann der Alkohol oder ein inertes Lösungsmittel, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dioxan oder Benzol, dienen.

Die Verbindung der Formel X wird dann zu einer Verbindung der Formel XIV aminoalkyliert.

Die Aminoalkylierung einer Verbindung der Formel X erfolgt in an sich bekannter Weise durch Umsetzen mit einem Alkylamin in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, wie Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol oder Dioxan und bei Raumtemperatur.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I haben eine antiinflammatorische, analgetische und antirheumatische Wirkung. Diese wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können unter Verwendung von Standardmethoden bestimmt werden, beispielsweise im bekannten Kaolin-Pfotenödemtest (an der Ratte). In diesem Test wird in der rechten Hinterpfote der Ratte durch intradermale Injektion von 0,1 ml einer 10%igen Kaolinsuspension (bolus alba) eine akute lokale Entzündung erzeugt. Die zu untersuchende Substanz wird auf oralem Wege verabreicht, und die folgenden Parameter werden gemessen:

1. Durchmesser der Pfote in mm (als Ausdruck der Heftigkeit der Entzündung);

2. Druck (in g) auf die Pfote (zur Ermittlung der Schmerzschwelle).

1/2 Stunde vor und 3 1/2 Stunden nach der Kaolininjektion wird die zu untersuchende Substanz verabreicht, und 4 Stunden nach der Kaolininjektion werden die oben erwähnten Parameter gemessen. Der ödemhemmende Effekt wird in Prozenten angegeben, basierend auf der Differenz der Ödemintensität zwischen unbehandelten und mit der zu untersuchenden Substanz behandelten Tieren, die antinociceptive Aktivität durch die prozentuale Erhöhung der Schmerzschwelle.

In diesem Test zeigt das 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-thiazolyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid [LD₅₀ etwa 900 mg/kg, p.o. (Maus)] bei einer Dosierung

von 3 mg/kg p.o. eine 27%ige Ödemhemmung und eine 4%ige Erhöhung der Schmerzschwelle und bei einer Dosierung von 10 mg/kg p.o. eine 43%ige Ödemhemmung und eine 23%ige Erhöhung der Schmerzschwelle.

Die Verbindungen der Formel I besitzen qualitativ eine ähnliche Wirkung wie Phenylbutazon, welches für seine therapeutische Verwendung und Eigenschaften bekannt ist.

Die Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw., enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, in halbfester Form, z.B. als Salben, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele, in welchen alle Temperaturen in Celsiusgraden angegeben sind, erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

52,1 g Phosphorpentachlorid werden in 600 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst und zum Sieden erhitzt, worauf während 3 Stunden eine Lösung von 15,8 g 3-Hydroxy-2-methoxycarbonylthiophen in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff zuge tropft wird. Es wird 13 Stunden am Rückfluss gekocht, dann wird der Tetrachlorkohlenstoff abdestilliert und das Reaktionsgemisch im Vakuum bis fast zur Trockene eingedampft. Unter Köhlen werden 450 ml Wasser zuge tropft, worauf man zum Sieden erhitzt und dann abkühlen lässt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und in einer Lösung von 25 g Natriumhydrogencarbonat mit 10 g Aktivkohle aufgekocht, worauf die Aktivkohle abgesaugt und die erkaltete Lösung mit Salzsäure angesäuert wird, wobei man 3-Chlor-thiophen-2-carbonsäure vom Smp. 185–186°C erhält.

In einem Glasautoklaven werden 8,6 g 3-Chlorthiophen-2-carbonsäure in 23 ml 2,1 g Natriumhydroxid enthaltendem Wasser gelöst, worauf eine Lösung von 5,6 g Natriumhydrogensulfid in 16 ml Wasser zugegeben und die Lösung mit 30%iger Natronlauge gerade alkalisch gemacht wird. Dann wird mit 0,43 g Kupfer(I)chlorid versetzt und 16 Stunden auf 143°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das rote Kupferoxid abgesaugt. Hierauf wird mit 7 ml konz. Salzsäure angesäuert, wobei nicht umgesetztes Ausgangsmaterial ausfällt, das durch Ausschütteln mit Methylenchlorid entfernt wird. Die saure Lösung wird unter Erwärmen mit 12 g Kaliumchlorid versetzt, wobei sich nach Köhlen auf 0°C das Mono-Kaliumsalz der 3-Sulfo-thiophen-2-carbonsäure in farblosen Kristallen abscheidet.

50 g (0,203 Mol) Mono-Kaliumsalz der 3-Sulfothiophen-2-carbonsäure werden in 250 ml Phosphoroxychlorid suspendiert und unter Rühren werden 85 g (0,406 Mol) Phosphorpentachlorid zugegeben (heftige HCl-Entwicklung setzt ein). Dann wird noch 90 Minuten auf dem Wasserbad unter Rühren erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, von anorganischen Salzen abgesaugt und das Phosphoroxychlorid im Vakuum so gut wie möglich abdestilliert. Der ölige Rückstand wird zur Entfernung von noch vorhandenen anorganischen Salzen in 400 ml trockenem Chloroform gelöst, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand, bestehend aus 3-Chlorsulfonylthiophen-2-carbonsäurechlorid, kristallisiert beim Abkühlen

aus und wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

48 g (0,196 Mol) des so erhaltenen 3-Chlorsulfonylthiophen-2-carbonsäurechlorids werden in 500 ml abs. Chloroform gelöst, 9,6 g (0,3 Mol) abs. Methanol zugegeben und 3 Stunden rückflusserhitzt (bis zum Ende der HCl-Entwicklung). Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei der aus reinem 3-Chlorsulfonylthiophen-2-carbonsäuremethylester bestehende Rückstand auskristallisiert. Das Rohprodukt kann in die nächste Stufe eingesetzt werden.

43,5 g (0,18 Mol) des so erhaltenen 3-Chlorsulfonylthiophen-2-carbonsäure-methylesters werden in 450 ml abs. Chloroform gelöst und bei 10°C so lange getrocknetes Methylamin eingeleitet, bis ein angefeuchtetes pH-Papier mit der Lösung alkalische Reaktion zeigt. Dann wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur nachreagieren gelassen, wobei die Lösung immer alkalisch bleiben soll. Hierauf wird mit 500 ml Wasser und 500 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt (die wässrigen Phasen werden jeweils einmal mit Chloroform rückgeschüttelt), die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird zur Reinigung mit Äther digeriert. Man erhält 3-Methylsulfamoylthiophen-2-carbonsäuremethylester vom Schmelzpunkt 115–122°C.

23,5 g (0,1 Mol) 3-Methylsulfamoylthiophen-2-carbonsäure-methylester werden unter Erwärmen in 50 ml Äthanol gelöst, mit 50 ml 3n Kaliumhydroxyd-Lösung versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und mit je 50 ml Äther mehrmals extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man farblose Kristalle, die für die weitere Umsetzung rein genug sind. Die erhaltene 3-Methylsulfamoylthiophen-2-carbonsäure kann aus Wasser umkristallisiert werden. Smp. 182–184°C.

11,06 g (0,05 Mol) 3-Methylsulfamoylthiophen-2-carbonsäure und 11,5 g (0,055 Mol) Phosphorpentachlorid werden in 150 ml trockenem Chloroform aufgeschlämmt und 30 Min. bei 40°C gerührt. Von der entstandenen klaren Lösung wird ohne zu erwärmen die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum abgedampft. Diese Säurechloridlösung wird zu einer auf –20°C gekühlten, aus 34 g Nitrosomethylharnstoff frisch bereiteten Diazomethanolösung in Äther innerhalb von 60 Min. zuge tropft. Dann wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach einer Stunde werden 80 ml konz. Salzsäure vorsichtig zuge tropft und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit 200 ml Wasser ausgeschüttelt und mit Äther rückgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren eingedampft. Der so erhaltene Kristallbrei wird mit wenig Äther digeriert. Das erhaltene 3-Methylsulfamoyl-2-chloracetylthiophen ist für die weitere Umsetzung rein genug, kann aber aus Benzol umkristallisiert werden. Smp. 182–184°C.

2,53 g (0,01 Mol) 3-Methylsulfamoyl-2-chloracetylthiophen werden in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid und unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension von 0,27 g Natriumhydrid in 5 ml absolutem Dimethylformamid bei 0°C innerhalb von 20 Min. zuge tropft. Die anfangs helle Lösung färbt sich mit der Zeit dunkel, der pH-Wert sinkt auf ca. 7,5. Nach weiteren 10 Min. wird mit Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wird zwischen 2n Salzsäure und Methylenchlorid verteilt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Schicht mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; der kristalline Rückstand wird mit wenig kaltem Äthanol digeriert. Man erhält 3,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid. Smp. 130–131°C.

0,9 g (4,1 mMol) 3,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-thieno[2,3]-1,2-thiazin-1,1-dioxid und 0,49 g (4,1 mMol) Phenylisocyanat werden in 9 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension von 0,11 g Natriumhydrid innerhalb von 10 Min. zuge tropft. Nach weiteren 15 Min. wird die dunkle Lösung auf 50 ml eiskalte 3n Salzsäure gegossen, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Die wässrige Schicht wird mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumcarbonatlösung extrahiert. Nach dem Ansäuern der Carbonatlösung mit Salzsäure wird wieder mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die so erhaltene organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle gerührt, filtriert und eingedampft. Der zunächst ölige Rückstand wird mit Benzol zur Kristallisation gebracht und liefert 4-Hydroxy-2-methyl-3-(phenyl-carbamoyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid, welches aus Benzol umkristallisiert werden kann. Smp. 248–251°C (Zers.).

Beispiel 2

Bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 1 können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

- 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-thiazolyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 217°C (Zers.);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-thiazolyl-2H-thieno[3,4-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, Smp. aus Äthanol 243–245°C (Zers.);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 239–243°C;
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 209–213°C (aus Xylol);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-3-pyridyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 241–244°C (aus Pyridin);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-4-pyridyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 263–267°C (aus Dimethylformamid);
- 4,4'-Dihydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxanilid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 287–290°C (aus Dioxan);
- 4-Hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxy-m-toluidid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 197–199°C (aus Benzol; Kristallumwandlung bei 185–188°C);
- 3'-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxanilid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 241–243°C (aus Xylol);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-pyrazinyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 245–248°C (aus Xylol);
- N-(3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 206–208°C (aus Benzol);
- N-(2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 270–271°C (aus Xylol);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 216–218°C (aus Benzol);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-1,2,3,4-tetrazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 224°C (aus Äthanol); und
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyrimidinyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Zersetzungspunkt 221–223°C (aus Äthanol).