



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 400 568 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1026/94

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 513/04
A61K 31/54

(22) Anmeldetag: 18. 5.1994

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1995

(45) Ausgabetag: 25. 1.1996

(56) Entgegenhaltungen:

US 4180662 (HOFFMANN) ES 549027B (FIDES)
DE 2537070A (HOFFMANN) AT-PS 352746 UND 352745
(HOFFMANN), CHEM. ABSTR.: BD. 111, NR. 166 771N UND
BD. 115, NR. 21532H

(73) Patentinhaber:

CHEMISCH PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT
M.B.H.
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

BINDER DIETER DR.
WIEN (AT).
WEINBERGER JOSEF DIPL.ING. DR.
WIEN (AT).

(54) NEUE N-HETEROCYCLISCHE THIENOTHIAZINCARBOXAMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG


(57) Neue Thienothiazin-Derivate der allgemeinen Formel
worin:

A Niederalkyl, perfluoriertes Niederalkyl, Niederalkyloxy,
Halogen, Nitro, Cyano oder einen gegebenenfalls substituier-
ten, gegebenenfalls teilweise hydrierten Aryl- oder Hetero-
arylrest,

M eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte,
gegebenenfalls Doppel- und/oder Dreifachbindungen
und/oder Heteroatome enthaltende Kohlenstoffkette, einen
mono- oder polycyclischen, gegebenenfalls substituierten,
gegebenenfalls teilweise hydrierten Aryl- oder Heteroaryl-
rest;

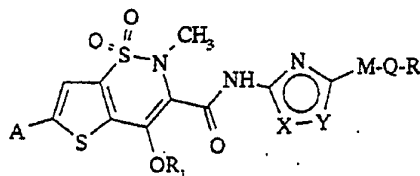
Q eine Einfachbindung oder ein Heteroatom wie O, N und S;

R Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten, ge-
gebenenfalls teilweise hydrierten mono- oder polycyclischen
Aryl- oder Heteroarylrest;

R₁ Wasserstoff, oder  worin R₂ Niederalkyl und
R₃ Niederalkyl, Aryl
oder -OR₄ mit R₄ Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoff-
atomen oder Aryl;

X und Y unabhängig voneinander CH, NR₆, O oder S, mit
R₆ Wasserstoff oder Niederalkyl,

bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze
sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwen-
dung.



AT 400 568 B

Die vorliegende Erfindung betrifft neue, therapeutisch wertvolle Thienothiazin-Derivate, deren Verwendung, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Aus US 4,180,662 sind Thienothiazinderivate bekannt, die durch einen unsubstituierten Pyridinkern substituiert sind. Diese Verbindungen weisen gute Cyclooxygenasehemmung auf.

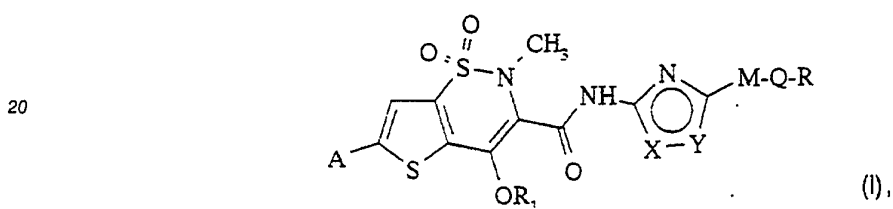
5 Ferner sind aus Chemical Abstracts, Band 111, Nr.19, 166771 n und Chemical Abstracts, Band 115, Nr. 3, 21532 h Thienothiazinderivate bekannt, die am Pyridinkern unsubstituiert, oder durch eine Hydroxylgruppe substituiert sind. Auch diese Verbindungen weisen eine gute Cyclooxygenasehemmung auf. Auch aus ES 549 027 ist ein Thienothiazinderivat bekannt, das jedoch sowohl am Pyridin- als auch am Thiophenkern unsubstituiert ist ("Tenoxicam"). Diese Verbindung ist von den angesprochenen die am

10 wenigsten wirksame.

Es konnten nun neue, durch einen substituierten Fünfring substituierte Thienothiazinderivate gefunden werden, die bei weitgehender Beibehaltung der Cyclooxygenasehemmung eine signifikant erhöhte Hemmung der 5-Lipoxygenase bewirken.

Gegenstand der Erfindung sind demnach neue, therapeutisch wertvolle Thienothiazin-Derivate der

15 allgemeinen Formel



25

worin:

A Niederalkyl, perfluoriertes Niederalkyl, Niederalkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano oder einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen, gegebenenfalls teilweise hydrierten Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S und N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Aryl, Heteroaryl, substituiertem Aryl, substituiertem Heteroaryl, Halogen, Niederalkoxy, Aryloxy, substituiertem Aryloxy, Heteroaryloxy, substituiertem Heteroaryloxy und Nitro substituiert sein kann, in denen die angesprochenen Substituenten in dem substituierten Aryl, substituierten Heteroaryl, substituierten Aryloxy und substituierten Heteroaryloxy Halogen, Niederalkyl, Perfluorniederalkyl oder Niederalkoxy bedeuten;

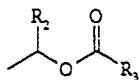
M eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit 1-12 Kohlenstoffatomen in der Kette, wobei diese Kette ein oder mehrere Doppel- und/oder Dreifachbindungen und/oder ein oder mehrere Heteroatome, wie O, S und N, enthalten kann, einen 5-12 gliedrigen mono- oder polycyclischen gegebenenfalls teilweise hydrierten Aryl- oder Heteroarylrest, der durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann;

Q eine Einfachbindung oder ein Heteroatom wie O, S und N;

40 **R** Wasserstoff, einen 5-12 gliedrigen mono- oder polycyclischen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S und N, der gegebenenfalls teilweise hydriert sein kann, oder auch ein oder mehrfach mit Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann;

R1 Wasserstoff,

45



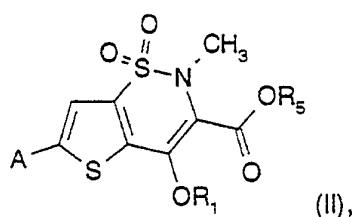
oder worin **R2** Niederalkyl und **R3** Niederalkyl, Aryl

50 oder -OR4 mit **R4** Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl;

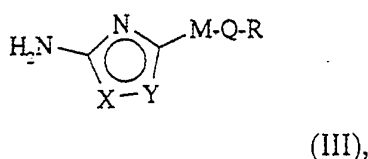
X und **Y** unabhängig voneinander CH, NR6, O oder S, mit **R6** Wasserstoff oder Niederalkyl, bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Verbindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der

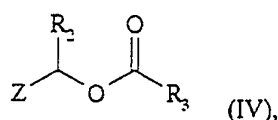
55 allgemeinen Formel



worin R_1 Wasserstoff, R_5 Niederalkyl bedeutet und A obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei X , Y , M , Q und R obige Bedeutung haben, und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für R_1 = Wasserstoff gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin Z Chlor oder Brom bedeutet und R_2 und R_3 obige Bedeutung haben, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R_1 nicht Wasserstoff umsetzt.

Der oben verwendete Ausdruck "Aryl" kann beispielsweise Phenyl, Naphthyl, u.ä. und der Ausdruck "Heteroaryl" kann beispielsweise Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thienyl, Chinoliny, iso-Chinoliny und dergleichen bedeuten.

Der oben verwendete Ausdruck "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkyl" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl.

Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkyloxy" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propoxy, n-, i- und t-Butoxy.

Die erfindungsgemäßen Umsetzungen werden am besten so durchgeführt, daß man entweder

A) die Verbindung der allgemeinen Formel (II) in einem inerten Lösungsmittel, wie Diethylether, THF, Dioxan, Toluol, Benzol usw., löst und bei einer Temperatur zwischen -20°C und 100°C ein Äquivalent einer starken Base, wie Butyllithium oder LDA, zusetzt, zu dieser Salzlösung 1-10 Äquivalente einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) zusetzt, mindestens ein weiteres Äquivalent der starken Base zusetzt und zwischen 0,5 und 60 Stunden bei -20°C bis 100°C rührt, oder

B) eine Lösung der Verbindungen (II) und (III) in einem inerten, hochsiedenden Lösungsmittel, wie Toluol, Xylol, Pyridin, Chinolin, DMF, DMSO oder HMPA usw., 1-30 Stunden zwischen 100°C und 200°C erhitzt, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden für den Fall R_1 nicht Wasserstoff entweder

C) in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton, DMF, DMSO oder HMPA mit mindestens einem Äquivalent einer Base, wie NaH, Natriumtrimethylsilanolat u.ä., bei Raumtemperatur umgesetzt und 1-100 Stunden bei $0-150^\circ\text{C}$ mit mindestens einem Äquivalent einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) gerührt oder

D) in einem basischen Lösungsmittel wie Triethylamin, Pyridin, Chinolin u.ä., mit mindestens einem Äquivalent einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) 1-100 Stunden bei $0-150^\circ\text{C}$ gerührt.

Die bei dieser Umsetzung erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R_1 = Wasserstoff sind saure Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Basen in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt werden.

Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man die Verbindungen der Formel (I) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Wasser, einem niederen aliphatischen Alkohol, THF, Dioxan, Benzol, Diethylether, DMF oder DMSO löst, eine äquivalente Menge der gewünschten Base zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das Lösungsmittel im Vakuum abzieht. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

Pharmazeutisch verwendbare Salze sind z.B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutische Salze sind beispielsweise leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Letztere leiten sich ab von Ammoniak oder von organischen Aminen, z.B. Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cycloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederal-kylendiaminen oder (Hydroxy-niederalkyl oder Arylniederalkyl)-niederalkylammoniumbasen, z.B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen ab. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II), (III) und (IV) sind literaturbekannt oder können analog dazu nach üblichen und dem Fachmann geläufigen Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze sind oral wirksam und zeigen im Vergleich zu 6-Chlor-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureamid-1,1-dioxid ("LORNOXICAM", US-Patent 4,180,662) überraschender Weise eine signifikant erhöhte Hemmung der 5-Lipoxygenase bei weitgehendster Beibehaltung der Cyclooxygenasehemmung. Sie sind daher zur Behandlung von Beschwerden die durch das natürliche Produkt der 5-Lipoxygenase nämlich dem Leucotrien- B_4 und den Cyclooxygenaseprodukten mitverursacht werden, wie z.B. Entzündung und Schmerz bei allergischem Asthma, Arthritis, Hautallergie, rheumatische Beschwerden usw., besonders gut geeignet.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitungen als Heilmittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Hemmung der 5-Lipoxygenase und der Cyclooxygenase geheilt oder gelinde werden, Verwendung finden.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf Heilmittel, die z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze in Mischung mit einem für die orale, enterale, parenterale und topische Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsüßholz, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, Mikrokapseln oder in flüssiger Form z.B. als Lösungen, Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen oder in Zusammensetzungen mit verzögerter Freigabe des Wirkstoffes vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

Die neuen Verbindungen können in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in einem Anteil von etwa 4-200 mg pro Tablette vorhanden sein, wobei der Rest ein pharmazeutisch annehmbarer Füllstoff ist.

Eine geeignete Dosis zur Verabreichung der neuen Verbindungen beträgt etwa 1-200 mg/kg pro Tag, jedoch kommen, je nach dem Zustand des zu behandelnden Patienten, auch andere Dosen in Frage. Die neuen Verbindungen können in mehreren Dosen und auf oralem Weg verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne dass diese darauf beschränkt sein soll:

Beispiel 1

6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

1.32g (4.25 mMol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno [2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 0.47g (4.30 mMol) 2-Thiazolamin werden in 12 ml Xylol abs. 17.5 Std. zum Sieden erhitzt.

AT 400 568 B

Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mit 5x20 ml eiskaltem Diethylether digeriert, in 1N NaOH-Lösung aufgenommen, mit Aktivkohle heiß filtriert, angesäuert und der Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 0.175g gelbe Kristalle (10.94 % d.Th.)

5 Fp: 223-225 °C (H₂O)

DC: Bz/Dx/MeOH 10:1:1 Rf: 0.68

10

	%C	%H	%N
berechnet	34,97	2,13	11,12
gefunden	35,15	1,94	11,12

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

15 δ (ppm) = 7.66 (s; 1H, Thio-H7); 7.60 (d, 1H, Thaz-H5); 7.22 (d; 1H, Thaz-H4); 2.96 (s; 3H, N-CH₃)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 166.09; 164.78; 156.45; 138.41; 136.91; 135.23; 127.29; 123.00; 112.95; 111.92; 38.82

Beispiel 2

20

6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

1.37g (4.417 mMol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäure-methylester-
25 1,1-dioxid und 0.78g (4.426 mMol) 4-Phenyl-2-thiazolamin werden in 12.6 ml Xylol abs. zum Sieden erhitzt. Nach 3.5 Std. und 5.5 Std. werden jeweils 0.4g (2.269 mMol) 4-Phenyl-2-thiazolamin zugesetzt. Nach 6 Std wird das LM abgezogen. Das Rohprodukt wird mit 3x20ml eiskaltem Diethylether digeriert, mit heißem Ethylalkohol gewaschen und aus Methylenchlorid/Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 1.15g gelbe Kristalle (57.5 % d.Th.)

30 Fp: 241-244 °C (CH₂Cl₂)

DC: CH₂Cl₂/MeOH 40:1 Rf: 0.30

35

	%C	%H	%N
berechnet	44,98	2,66	9,26
gefunden	45,03	2,49	9,20

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

40 δ (ppm) = 7.88 (d; 2H, Ph-H2,6); 7.68 (s; 1H, Thio-H7); 7.60 (s; 1H, Thiaz-H5); 7.54-7.33 (m; 3H, Ph-H3,4,5); 2.94 (s; 3H, N-CH₃)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm) = 165.58; 161.93; 155.16; 142.72; 136.93; 136.39; 135.50; 131.11; 128.84; 128.66; 125.77; 122.77; 111.11; 108.08; 38.78

45

Beispiel 3

6-(2-Furyl)-4-hydroxy-2-methyl-N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

50

0.49g (1.459 mMol) 6-(2-Furyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid und 0.77g (4.386 mMol) 4-Phenyl-2-thiazolamin werden in 5 ml Xylol abs. 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mit 3x10 ml eiskaltem Ethanol digeriert und aus Dichlormethan/Aktivkohle umkristallisiert.

55 Ausbeute: 0.34g gelbe Kristalle (48.0 % d.Th.)

Fp: ab 240°C Zers. (CH₂Cl₂)

DC: CH₂Cl₂/MeOH 50:1 Rf: 0.23

Bz/Dx/MeOH 10:1:1 Rf: 0.71

AT 400 568 B

	%C	%H	%N
berechnet	51,95	3,11	8,65
gefunden	51,72	2,99	8,49

5

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7,93-7,81 (m, 4H, Thio-H7, Ph-H2,6, Fu-H5); 7,64 (s, 1H, Thaz-H5); 7,53-7,31 (m, 3H, Ph-H3,4,5); 7,22 (d, 1H, Fu-H3); 6,71 (dd, 1H, Fu-H4); 2,98 (s; 3H, N-CH₃)

10 ¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 165,71; 161,26; 155,92; 146,93; 144,46; 143,85; 138,62; 138,52; 134,60; 131,82; 128,84; 128,48; 125,77; 117,53; 112,90; 110,77; 109,42; 108,10; 38,93

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

15 4-Methylbenzolsulfonsäure, [2-cyano-1-(2-furyl)ethenyl]-ester

Zu 45,75 g (339 mMol) b-Oxo-2-furanpropanitril und 47,95 g (474 mMol) N-Methylmorpholin in 100 ml absolutem Dichlormethan werden bei -5 bis 0 °C 67,78 g (356 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 ml absolutem Dichlormethan getropft und eine Stunde nachgerührt.

20 Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand zwischen 500 ml Essigsäureethylester und 400 ml 1n Salzsäure verteilt und die wäßrige Phase mit 6x150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten Extrakte werden über Na₂SO₄/Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Extraktionsmittel abdestilliert. Den erhaltenen Feststoff kristallisiert man aus 150 ml Toluol/Aktivkohle um.

Ausbeute: 92,48 g farblose Kristalle (94% d.Th.)

25 DC: LM...Bz:Et₂O = 10:1; 0,65

Fp.: 109-111 °C (Toluol)

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 8,00-7,85 (m, 3H, Bz-H2,6, Fu-H5); 7,60-7,48 (m, 2H, Bz-H3,5) 6,74 (dd, 1H, Fu-H3*); 6,57 (dd, 1H, Fu-H4*); 6,33 (s, 1H CH-CN); 2,45 (s, 3H, CH₃)

30 ¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 150,2; 147,7; 146,8; 145,4; 131,1; 130,4; 128,4; 115,9; 114,4; 113,1; 87,3; 21,2

3-Amino-5-(2-furyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester Hydrochlorid

35 16,75 g (309 mMol) Natriummethanolat in 750 ml absolutem Methanol werden bei 15-20 °C mit 32,75 g (309 mMol) Thioglycolsäuremethylester versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man in einer Portion 74,38 g (257 mMol) 4-Methylbenzolsulfonsäure-[2-cyano-1-(2-furyl)ethenyl]-ester zu und rührt weitere 2½ Stunden.

40 Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird zwischen 500 ml Wasser und 400 ml Diethylether verteilt, noch einmal mit 200 ml Diethylether extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄/Aktivkohle getrocknet, filtriert und auf 400 ml eingeeengt. Nun leitet man unter Eiskühlung und kräftiger Rührung eine Stunde trockenen Chlorwasserstoff ein, kühlt auf -20 °C, filtriert das ausgefallene Hydrochlorid ab und digeriert mit 2x100 ml trockenem Diethylether.

Ausbeute: 37,74 g farblose Kristalle (57% d.Th.)

45 DC (Amin): LM...Bz:Et₂O = 5:1; 0,4

Fp.: 134-136 °C (Ether)

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 7,79 (dd, 1H, Fu-H5); 7,46 (s_{breit}, 3H, NH₃Cl); 6,90 (dd, 1H, Fu-H3); 6,87 (s, 1H, Th-H4); 6,62 (dd, 1H, Fu-H4); 3,72 (s, 3H, CH₃)

50 ¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 164,0; 154,2; 148,0; 144,1; 136,9; 115,3; 112,7; 108,6; 97,5; 51,3

3-Chlorsulfonyl-5-(2-furyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester

55 Zu einer Suspension von 35,42 g (136 mMol) 3-Amino-5-(2-furyl)-2-thiophencarbonsäuremethylesterhydrochlorid in 215 ml konz. Salzsäure werden während ½ Stunde bei -12 °C 11,29 g (164 mMol) Natriumnitrit in 16 ml Wasser unter die Flüssigkeitsoberfläche eingebracht und eine Stunde gut gerührt. Parallel dazu versetzt man unter Eiskühlung in einem hohen Becherglas 725 ml einer bei 0 °C gesättigten

Schwefeldioxidlösung in Eisessig (~ 40%ig) mit 47 ml einer bei Raumtemperatur gesättigten wässrigen Kupfer(II)chloridlösung. Zu dieser Mischung die Suspension des Diazoniumsalzes auf einmal zugeben auf 30 °C erwärmt. Den dadurch verursachten Volumsverlust gleicht man unmittelbar mit 70 ml der Schwefeldioxidlösung aus und rührt insgesamt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach.

- 5 Das Reaktionsgemisch wird auf 2 l Eiswasser gegossen, die entstandene Fällung abfiltriert und dreimal mit je 300 ml kaltem Wasser digeriert. Den Feststoff verteilt man zwischen 400 ml Wasser und 300 ml Dichlormethan und extrahiert noch dreimal mit je 200 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird über Na₂SO₄/Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.
Ausbeute: 38.46 g braune Kristalle (92% d.Th.)

10 DC: LM...Bz:Et₂O = 10:1; 0.7

Fp.: 133-136 °C (Zers)

¹H-NMR: (CDCl₃)

d(ppm): 7.68 (s, 1H, Th-H4); 7.51 (dd, 1H, Fu-H5); 6.77 (dd, 1H, Fu-H3); 6.53 (dd, 1H, Fu-H4); 3.99 (s, 3H, CH₃)

15 ¹³C-NMR: (CDCl₃)

d(ppm): 158.7; 146.1; 144.4; 144.1; 137.5; 131.5; 123.3; 112.5; 109.4; 53.1

5-(2-Furyl)-3-[N-(methoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-2-thiophencarbonsäure-methylester

- 20 Zu einer Suspension von 30.57 g (99.7 mMol) 3-Chlorsulfonyl-5-(2-furyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester und 15.64 g (125 mMol) Glycinmethylesterhydrochlorid in 255 ml absolutem Methanol werden bei 0 °C 22.69 g (224 mMol) Triethylamin getropft und eine Stunde gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird auf 750 ml eiskalte 2n Salzsäure gegossen, auf etwa -15 °C gekühlt, das entstandene Kristallisat abfiltriert, sowie dreimal mit je 200 ml eiskaltem Wasser digeriert. Das Rohprodukt

- 25 wird aus Methanol/Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 29.61 g braune Kristalle (83% d.Th.)

DC: LM...Bz:Et₂O = 10:1; 0.3

Fp.: 102-105 °C (Methanol)

¹H-NMR: (CDCl₃)

- 30 d(ppm): 7.60 (s, 1H, Th-H4); 7.48 (dd, 1H, Fu-H5); 6.91 (t, 1H, NH); 6.73 (dd, 1H, Fu-H3); 6.51 (dd, 1H, Fu-H4); 3.95 (s, 3H, Th-COOCH₃); 3.92 (d, 2H, CH₂); 3.62 (s, 3H, CH₂-COOCH₃)

¹³C-NMR: (CDCl₃)

d(ppm): 168.9; 160.9; 146.8; 145.0; 143.7; 137.6; 127.5; 124.3; 112.3; 108.9; 53.0; 52.3; 44.5

- 35 6-(2-Furyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid

Zu 23.06 g (206 mMol) Kalium-tert.-butanolat in 265 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei -10 bis -5 °C 32.11 g (89.3 mMol) 5-(2-Furyl)-3-[N-(methoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-2-thiophencarbonsäuremethylester in 330 ml absolutem Tetrahydrofuran. Das Reaktionsgemisch $\frac{1}{2}$ Stunde gerührt, auf einmal mit 1.2 l eiskalter 2n Salzsäure versetzt. Man filtriert das Rohprodukt ab, digeriert dreimal mit je 250 ml kaltem Wasser und einmal mit 100 ml kaltem Methanol.

Ausbeute: 23.66 g orangebraune Kristalle (81% d.Th.)

DC: LM...CH₂Cl₂:MeOH = 40:1; 0.4

Fp.: 215-222 °C (Zers., Methanol)

- 45 ¹H-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 7.88 (s, 1H, TT-H7); 7.87 (d, 1H, Fu-H5); 7.22 (d, 1H, Fu-H3); 6.70 (dd, 1H, Fu-H4); 3.89 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 166.8; 149.7; 146.8; 144.6; 140.4; 138.6; 132.0; 116.2; 112.9; 109.7; 104.9; 52.7

- 50

6-(2-Furyl)-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid

Zu einer Suspension von 1.84 g (76.7 mMol) Natriumhydrid in 40 ml absolutem DM werden bei -10 °C bis -7 °C 22.81 g (69.7 mMol) 6-(2-Furyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid in 160 ml absolutem DMF getropft und eine Stunde nachgerührt. Die erhaltene Lösung wird mit 11.87 g (83.6 mMol) Jodmethan versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man hydrolysiert mit 1 l eiskalter 2n Salzsäure. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit je 100 ml kaltem Wasser und einmal mit 70 ml kaltem Methanol digeriert. Das Rohprodukt aus 250 ml

Dioxan/Aktivkohle umkristallisiert und mit 20 ml kaltem Aceton digeriert.

Ausbeute: 19.73g gelbe Kristalle (83% d.Th.)

DC: LM...Bz:MeOH = 10:1; 0.65

Fp.: 219-222 °C (Zers., Dioxan)

5 ¹H-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 7.91 (s, 1H, TT-H7); 7.87 (d, 1H, Fu-H5); 7.26 (d, 1H, Fu-H3); 6.71 (dd, 1H, Fu-H4); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 2.95 (s, 3H, NCH₃);

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

d(ppm): 167.0; 153.5; 146.6; 144.8; 139.8; 139.4; 131.3; 117.5; 113.0; 110.1; 109.1; 52.7; 38.4

10

Beispiel 4:

6-Chlor-N-{4-[5-(4-fluorphenoxy)-2-furanyl]-2-thiazolyl}-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

15

0.446 g (1.44 mmol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbon-säuremethylester-1,1-dioxid und 0.404 g (1.46 mmol) 4-[5-(4-Fluorphenoxy)-2-furanyl]-2-thiazolamin werden in 4 ml absolutem Xylol zum Sieden erhitzt. Nach 4.5 Std. wird die Suspension gekühlt, das Produkt abfiltriert, mehrmals mit Diethylether digeriert und aus Toluol umkristallisiert.

20 Ausbeute: 0.373 g gelbe Kristalle (46.6 % d.Th.)

Fp: Zers. ab 220 °C (Et₂O)

DC: CH₂Cl₂/MeOH 5:1 Rf: 0.5

25

	%C	%H	%N
berechnet	45,53	2,37	7,58
gefunden	45,81	2,22	7,39

30 ¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.87 (d; 1H, Fu-H5); 7.81 (s; 1H, Th-H7); 7.23 (s; 1H, Thiaz-H5); 7.22-7.07 (m; 5H, Ph-H_{2,3,5,6}); 6.80 (d; 1H, Fu-H3, ³J_{H,H4} = 3.3 Hz); 6.65 (m; 1H, Fu-H4); 5.84 (d; 1H, Fu-H4, ³J_{H,H4} = 3.3 Hz); 2.98 (s; 3H, -N-CH₃)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

35 δ (ppm) = 164.88 (s; C=O); 160.35 (s; Th-C4); 158.65 (d; Ph-C4, ¹J_{C,F} = 240.6 Hz); 155.73 (s; Thiaz-C2, Fu-C5); 152.09 (d; Ph-C1, ⁴J_{C,F} = 2.3 Hz); 141.07 (s; Fu-C2); 137.50 (s; Th-C4a); 137.00 (s; Th-C7a, Thiaz-C4); 135.28 (s; Th-C6); 122.85 (d; Th-C7); 118.88 (dd; Ph-C2,6, ³J_{C,F} = 8.7 Hz); 116.69 (dd; Ph-C3,5, ²J_{C,F} = 23.7 Hz); 110.10 (s; Th-C3); 108.54 (d; Fu-C3); 106.08 (s; Thiaz-C5); 91.14 (d; Fu-C4); 39.09 (q; -N-CH₃)

40 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

5-(4-Fluorphenoxy)-2-furancarbonsäure

45 10.03 g (48.65 mmol) 5-(4-Fluorphenoxy)-2-furancarbaldehyd werden in 200 ml wässriger 4n Natronlauge suspendiert und bei 65 °C möglichst rasch eine Lösung aus 18.10 g (106.6 mmol) Silbernitrat in 100 ml dest. Wasser zugesetzt. Nach 90 Min. wird die heiße Lösung über Hyflo filtriert und 3x mit je 40 ml heißer, wässriger 4n Natronlauge nachgewaschen.

Das Filtrat wird bei 0 °C mit 4n wässriger Salzsäure auf pH 3 eingestellt und 7x mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden bis auf ca. 50 ml eingengt, und das ausgefallene Produkt in 300ml halbgewässriger Natriumbicarbonatlösung aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase 2x mit je 25ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird bei 0 °C mit konz. Salzsäure auf pH 3 gestellt, 5x mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 2x mit je 20 ml 2n Natronlauge und einmal mit 20 ml Wasser gewaschen. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

55 **Ausbeute:** 7.48 g farblose Kristalle (69.2 % d.Th.)

Fp: Zers. ab 110 °C (Et₂O)

DC: Bz:EE 8:1 Rf: 0.7

	%C	%H	%N
berechnet	59,47	3,18	0,00
gefunden	59,52	2,93	0,00

5

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.34-7.25 (m; 4H, Ph-H2,3,5,6); 7.21 (d; 1H, Fu-H4, $^3J_{H,H3}$ = 4 Hz); 5.78 (d; 1H, Fu-H3, $^3J_{H,H4}$ = 4 Hz)

10 **¹³C-NMR:** (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 159.08 (d; Ph-C4, $^1J_{C,F}$ = 241.4 Hz); 158.82 (s; Fu-C2); 158.69 (d, Fu-C4); 150.77 (d, Ph-C1, $^4J_{C,F}$ = 2.4 Hz); 136.68 (s; Fu-C5); 120.06 (dd; Ph-C2,6, $^3J_{C,F}$ = 8.7 Hz); 116.75 (dd; Ph-C3,5, $^2J_{C,F}$ = 23.8 Hz); 90.17 (d, Fu-C3)

15 **2-(4-Fluorophenoxy)-furan**

7.45 g (33.53 mmol) 5-(4-Fluorophenoxy)-2-furancarbonsäure werden im Kugelrohr bei 38 mbar auf 110 °C erhitzt, wobei das entstehende Produkt in die Vorlage destilliert.

Ausbeute: 4.54 g gelbliche Flüssigkeit (76.0 % d.Th.)

20 **Kp:** 95-100 °C /38 mbar

n_D^{20} : 1.5159

DC: Bz/EE 8:1 Rf: 0.7

25

	%C	%H	%N
berechnet	67,42	3,96	0,00
gefunden	67,63	3,88	0,00

30 **¹H-NMR:** (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.32 (d; 1H, Fu-H5, $^3J_{H,H4}$ = 2 Hz); 7.25-7.05 (m; 4H, Ph-H2,3,5,6); 6.46 (dd; 1H, Fu-H4, $^3J_{H,H3}$ = 4 Hz, $^3J_{H,H5}$ = 2 Hz); 5.74 (d; 1H, Fu-H3, $^3J_{H,H3}$ = 4 Hz)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 158.40 (d; Ph-C4, $^1J_{C,F}$ = 240.0 Hz); 155.87 (s; Fu-C2); 152.40 (d, Ph-C1, $^4J_{C,F}$ = 2.3 Hz); 135.79 (d; Fu-C5); 118.84 (dd; Ph-C2,6, $^3J_{C,F}$ = 8.6 Hz); 116.45 (dd; Ph-C3,5, $^2J_{C,F}$ = 23.7 Hz); 111.37 (d; Fu-C4); 89.16 (d; Fu-C3)

35

1-[5-(4-Fluorophenoxy)-2-furanyl]-2-chlorethanon

40 Zu 5.18 g (29.08 mmol) 2-(4-Fluorophenoxy)-furan in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei -75 °C 1.86 g (29.08 mmol) n-Butyllithium (2.5 n in n-Hexan) getropft und 2.5 Std. nachgerührt. Dann werden 6.14 g (50.51 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran bei -75 °C zugesetzt.

45 Nach 60 Min. wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, bei 0 °C mit 2n Salzsäure neutralisiert und 5x mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2x mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie (360 g KG 60; LM: Toluol) gereinigt und aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 3.0 g farblose Kristalle (41.1 % d.Th.)

50 **Fp:** 99-100 °C (DIPE)

DC: Bz/EE 8:1 Rf: 0.7

55

	%C	%H	%N
berechnet	56,60	3,17	0,00
gefunden	56,52	3,08	0,00

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm) = 7.31 (d; 1H, Fu-H4, ³J_{H,H3} = 3.8 Hz); 7.21-7.02 (m; 4H, Ph-H2,3,5,6); 5.51 (d; 1H, Fu-H3, ³J_{H,H4} = 3.8 Hz); 4.45 (s; 2H, -CH₂-Cl)

¹³C-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm) = 178.32 (s; C=O); 161.63 (s; Fu-C5); 159.95 (d; Ph-C4, ¹J_{C,F} = 245.0 Hz); 149.92 (d; Ph-C1, ⁴J_{C,F} = 3.4 Hz); 142.13 (s; Fu-C2); 122.43 (d; Fu-C4); 120.46 (dd; Ph-C2,6, ³J_{C,F} = 8.5 Hz); 116.66 (dd; Ph-C3,5, ²J_{C,F} = 23.8 Hz); 89.59 (d; Fu-C3); 44.17 (t; -CH₂-Cl)

4-[5-(4-Fluorophenoxy)-2-furanyl]-2-thiazolamin

10

2.46 g (9.65 mmol) 1-[5-(4-Fluorophenoxy)-2-furanyl]-2-chlorethanon, 0.758 g (10.00 mmol) Thioharnstoff und 1.33 g (9.62 mmol) Kaliumkarbonat werden in 25 ml absolutem Ethanol zum Sieden erhitzt. Nach 60 Min. wird die abgekühlte Lösung auf 150 ml Wasser gegossen und 5x mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 20 ml Wasser gewaschen, über

15

Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das Produkt wird aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.46 g farblose Kristalle (54.7 % d.Th.)

Fp: 108-110 °C (DIPE)

DC: EE Rf: 0.8

20

Bz/EE 8:1 Rf: 0.1

25

	%C	%H	%N
berechnet	56,51	3,28	10,14
gefunden	56,69	3,07	10,00

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

30

δ (ppm) = 7.32-7.08 (m; 4H, Ph-H2,3,5,6); 6.60 (s; 1H, Thiaz-H5); 6.52 (d; 1H, Fu-H3, ³J_{H,H4} = 3.3 Hz); 5.78 (d; 1H, Fu-H4, ³J_{H,H3} = 3.3 Hz)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 168.75 (s; Thiaz-C2); 158.57 (d; Ph-C4, ¹J_{C,F} = 240.3 Hz); 154.98 (s; Fu-C5); 152.31 (d; Ph-C1, ⁴J_{C,F} = 2.3 Hz); 143.34 (s; Fu-C2); 140.99 (s; Thiaz-C4); 118.67 (dd; Ph-C2,6, ³J_{C,F} = 8.6 Hz); 116.61 (dd; Ph-C3,5, ²J_{C,F} = 23.7 Hz); 107.09 (d; Fu-C3); 99.75 (d; Thiaz-C5); 90.94 (d; Fu-C4)

35

Beispiel 5**N-{4-[5-(4-Fluorophenoxy)-2-furanyl]-2-thiazolyl}-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid**

40

0.339 g (0.99 mmol) 6-(2-Furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 0.398 g (1.44 mmol) 4-[5-(4-Fluorophenoxy)-2-furanyl]-2-thiazolamin werden in 3 ml absolutem Xylol zum Sieden erhitzt.

45

Nach 4.5 Std. wird die Suspension gekühlt, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mehrmals mit Diethylether digeriert und aus Dimethylsulfoxid/Aceton 10:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 0.30 g gelbe Kristalle (51.7 % d.Th.)

Fp: Zers. ab 243 °C (DMSO)

DC: CH₂Cl₂/MeOH 5:1 Rf: 0.8

50

	%C	%H	%N
berechnet	51,28	2,75	7,18
gefunden	51,06	2,55	6,94

55

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.82 (m; 1H, Fu-H5); 7.81 (s; 1H, Th-H7); 7.23 (s; 1H, Thiaz-H5); 7.22-7.07 (m; 3H, Ph-H2,3,5,6, Fu-H3); 6.80 (d; 1H, ThiazFu-H3, ²J_{H,H4} = 3.3 Hz); 6.65 (m; 1H, Fu-H4); 5.84 (d; 1H, ThiazFu-H4,

$^2J_{H,H3} = 3.4 \text{ Hz}$; 2.98 (s; 3H, -N-CH₃)

^{13}C -NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 164.99 (s; C=O); 159.01 (s; Thiaz-C2); 158.63 (d; Ph-C4, $^1J_{C,F} = 240.3 \text{ Hz}$); 157.22 (s; ThiazFu-C5); 155.61 (s; Th-C4); 152.11 (s; Ph-C1); 147.01 (s; Fu-C2); 144.43 (s; Fu-C5); 141.51 (s; ThiazFu-C2); 138.56 (s; Th-C7a*); 138.43 (s; Thiaz-C4*); 137.67 (s; Th-C4a); 135.18 (s; Th-C6*); 118.85 (dd; Ph-C2,6, $^3J_{C,F} = 8.7 \text{ Hz}$); 117.57 (d; Th-C7); 116.68 (dd; Ph-C3,5, $^2J_{C,F} = 23.7 \text{ Hz}$); 112.90 (s; Fu-C3); 109.75 (s; Th-C3); 109.31 (d; Fu-C4*); 108.32 (d; ThiazFu-C3*); 106.14 (d; Thiaz-C5); 91.17 (d; ThiazFu-C4); 39.08 (q; -N-CH₃)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

10 Ketoester siehe Bsp. 3

Aminokomponente siehe Bsp. 4

Beispiel 6

15 6-Chlor-N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-furanyl]-2-thiazoyl}-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

0.209 g (0.68 mmol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbon-säuremethylester-1,1-dioxid und 0.182 g (0.70 mmol) 4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-furanyl]-2-thiazolamin werden in 2.5 ml absolutem Xylol 5 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, 3x mit Diethylether digeriert und aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert.

Ausbeute: 0.320 g gelbe Kristalle (88.2 % d.Th.)

Fp: Zers. ab 250 °C (DMSO)

DC: EE Rf: 0.4

25 CH₂Cl₂/MeOH 9:1 Rf: 0.2

	%C	%H	%N
berechnet	46,88	2,44	7,81
gefunden	46,90	2,64	7,76

^1H -NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.88 (dd; 2H, Ph-H2,6, $^3J_{H,H3(5)} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{H,F} = 5.6 \text{ Hz}$); 7.68 (s; 1H, Th-H7); 7.51 (s; 1H, Thiaz-H5); 7.35 (dd; 2H, Ph-H3,5, $^3J_{H,H2(6)} = ^3J_{H,F} = 8.8 \text{ Hz}$); 7.08 (d; 1H, Fu-H3, $^3J_{H,H4} = 3.3 \text{ Hz}$); 6.89 (d; 1H, Fu-H4, $^3J_{H,H3} = 3.3 \text{ Hz}$); 2.96 (s; 3H, -N-CH₃)

^{13}C -NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 164.85 (s; C=O); 161.66 (d; Ph-C4, $^1J_{C,F} = 245.2 \text{ Hz}$); 160.46 (s; Th-C4); 156.72 (s; Thiaz-C2); 152.00 (s; Fu-C5); 147.91 (s; Fu-C5); 138.08 (s; Thiaz-C4); 137.33 (s; Th-C4a); 136.92 (s; Th-C7a); 135.14 (s; Th-C6); 126.54 (d; Ph-C1, $^4J_{C,F} = 3.1 \text{ Hz}$); 125.74 (dd; Ph-C2,6, $^3J_{C,F} = 8.3 \text{ Hz}$); 122.81 (d; Th-C7); 115.95 (dd; Ph-C3,5, $^2J_{C,F} = 22.0 \text{ Hz}$); 109.97 (s; Th-C3); 109.38 (d; Fu-C3); 107.68 (d; Thiaz-C5*); 107.18 (d; Fu-C4*); 39.09 (q; -N-CH₃)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

45 1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-furanyl]-2-chlorethanon

Zu 4.44 g (27.41 mmol) 2-(4-Fluorphenyl)-furan in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei -75 °C 1.60 g (21.98 mmol) n-Butyllithium (2.5 n in n-Hexan) getropft. Nach 45 Min. nachrühren werden 5.21 g (42.86 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran bei -75 °C zugesetzt. Nach 60 Min. wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, bei 0 °C mit 2n Salzsäure neutralisiert, 6x mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 2x mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie (280 g KG 60; LM: PE/EE 20:1) gereinigt, aus Ethanol umkristallisiert und mit Diisopropylether digeriert.

55 **Ausbeute:** 2.3 g farblose Kristalle (35.2 % d.Th.)

Fp: 108-110 °C (DIPE)

DC: Bz/EE 8:1 Rf: 0.6

PE/EE20:1 Rf: 0.1

	%C	%H	%N
berechnet	60,40	3,38	0,00
gefunden	60,49	3,60	0,00

5

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm) = 7.77 (dd; 2H, Ph-H_{2,6}, ³J_{H,H3(5)} = 8.8 Hz, ³J_{H,F} = 5.3 Hz); 7.40 (d; 1H, Fu-H₃, ³J_{H,H4} = 3.8 Hz); 7.14 (dd; 2H, Ph-H_{3,5}, ³J_{H,H2(6)} = ³J_{H,F} = 8.6 Hz); 6.77 (d; 1H, Fu-H₄, ³J_{H,H3} = 3.8 Hz); 4.58 (s; 2H,

10 -CH₂-Cl)**¹³C-NMR:** (CDCl₃)

δ (ppm) = 197.48 (s; C=O); 163.30 (d; Ph-C₄, ¹J_{C,F} = 250.7 Hz); 157.57 (d; Fu-C₃); 149.32 (d; Fu-C₄); 127.01 (dd; Ph-C_{2,6}, ³J_{C,F} = 8.5 Hz); 125.17 (d, Ph-C₁, ⁴J_{C,F} = 3.4 Hz); 121.16 (s; Fu-C₅); 116.05 (dd; Ph-C_{3,5}, ²J_{C,F} = 21.2 Hz); 107.46 (s; Fu-C₂); 44.80 (t; -CH₂-Cl)

15

4-[5-(4-Fluorophenyl)-2-furanyl]-2-thiazolamin

1.55 g (6.50 mmol) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-2-furanyl]-2-chlorethanon, 0.517 g (6.79 mmol) Thioharnstoff und 0.925 g (6.70 mmol) Kaliumcarbonat werden in 7 ml absolutem Ethanol zum Sieden erhitzt. Nach 60 Min. wird die Suspension auf 150 ml Wasser gegossen, 5x mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 2x mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

20

Das Produkt wird mit Diisopropylether digeriert.

Ausbeute: 1.26 g farblose Kristalle (74.6 % d.Th.)

25

Fp: 172-173 °C (DIPE)**DC:** EE Rf: 0.8CH₂Cl₂/EE 5:1 Rf: 0.3

30

	%C	%H	%N
berechnet	59,99	3,49	10,76
gefunden	59,72	3,54	10,48

35 **¹H-NMR:** (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.85-7.71 (dd; 2H, Ph-H_{2,6}, ³J_{H,H3(5)} = 8.9 Hz, ³J_{H,F} = 5.4 Hz); 7.26 (dd; 2H, Ph-H_{3,5}, ³J_{H,H2(6)} = ³J_{H,F} = 8.9 Hz); 6.97 (d; 1H, Fu-H₃, ³J_{H,H4} = 3.4 Hz); 6.90 (s; 1H, Thiaz-H₅); 6.62 (d; 1H, Fu-H₄, ³J_{H,H3} = 3.4 Hz)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

40

δ (ppm) = 168.83 (s; Thiaz-C₂); 159.05 (d; Ph-C₄, ¹J_{C,F} = 250.0 Hz); 151.16 (s; Fu-C₅); 150.19 (s; Fu-C₂); 141.55 (s; Thiaz-C₄); 126.87 (s; Ph-C₁); 125.45 (dd; Ph-C_{2,6}, ³J_{C,F} = 8.2 Hz); 115.87 (dd; Ph-C_{3,5}, ²J_{C,F} = 22.0 Hz); 108.23 (d; Fu-C₃); 107.43 (d; Thiaz-C₅); 101.11 (d; Fu-C₄)

Beispiel 7

45

N-{4-[5-(4-Fluorophenyl)-2-furanyl]-2-thiazolyl}-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

0.204 g (0.60 mmol) 6-(2-Furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 0.160 g (0.62 mmol) 4-[5-(4-Fluorophenyl)-2-furanyl]-2-thiazolamin werden in 2.5 ml absolutem Xylol 5 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, 3x mit Diethylether digeriert und aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert.

50

Ausbeute: 0.246 g orange Kristalle (72.4 % d.Th.)**Fp:** Zers. ab 250 °C (DMSO)

55

DC: EE Rf: 0.3CH₂Cl₂/MeOH 9:1 Rf: 0.3

	%C	%H	%N
berechnet	52,72	2,83	7,38
gefunden	52,99	3,00	7,17

5

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.96-7.75 (m; 4H, Fu-H5, Th-H5, Ph-H3,5); 7.53 (s; 1H, Thiaz-H5); 7.31 (dd; 2H, Ph-H2,6, ³J_{H,H3(5)} = 3.3 Hz); 7.21 (d; 1H, Fu-H3, ³J_{H,H4} = 3.3 Hz); 7.07 (d; 1H, ThiazFu-H3, ²J_{H,H4} = 3.3 Hz); 6.91 (d; 1H, ThiazFu-H4, ²J_{H,H3} = 3.3 Hz); 6.71 (m; 1H, Fu-H4); 2.98 (s; 3H, -N-CH₃)

10

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 165.54 (s; C=O); 161.63 (d; Ph-C4, ¹J_{C,F} = 245.1 Hz); 160.28 (s; Thiaz-C2); 156.19 (s; Th-C4); 152.02 (s; ThiazFu-C5); 147.90 (s; ThiazFu-C2); 146.93 (s; Fu-C2); 144.50 (d; Fu-C5); 138.77 (s; Th-C7a); 137.46 (s; Th-C4a*, s; Thiaz-C4*); 134.30 (s; Th-C6); 126.50 (s; Ph-C1); 125.72 (dd; Ph-C2,6, ³J_{C,F} = 7.9 Hz); 117.59 (d; Th-C7); 115.92 (dd; Ph-C3,5, ²J_{C,F} = 22.1 Hz); 112.91 (d; Fu-C3); 110.24 (s; Th-C3); 109.37 (s; Fu-C4*, d; ThiazFu-C3*); 107.67 (d; ThiazFu-C4*, d; Thiaz-C5*); 39.08 (q; -N-CH₃)

15

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Ketoester siehe Bsp. 3

Aminokomponente siehe Bsp. 6

20

Beispiel 8**N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-thiazolyl]-6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid**

25

0.212 g (0.68 mmol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid und 0.154 (0.71 mmol) 4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-thiazolamin werden in 3 n absolutem Xylol 3.5 Std. zum Sieden erhitzt. Danach wird abgekühlt, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit wenig kaltem Diethylether und mit heißem Ethanol digeriert.

30

Ausbeute: 0.240 g gelbe Kristalle (70.6 % d.Th.)

Fp: Zers. ab 225 °C (EtOH)

DC: CH₂Cl₂/MeOH 9:1 Rf: 0.3

35

	%C	%H	%N
berechnet	46,20	2,45	8,51
gefunden	46,48	2,21	8,36

40

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.75-7.56 (m; 2H, Bz-H4,7); 7.66 (s; 1H, Thiaz-H5); 7.65 (s; 1H, Th-H7); 7.4-7.26 (m; 2H, Bz-H5,6); 7.23 (s; Bz-H3); 2.94 (s; 3H, -N-CH₃)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

45

δ (ppm) = 164.92 (s; C=O); 159.60 (s; Thiaz-C2); 155.28 (s; Th-C4); 154.08 (s; Bz-C2); 150.42 (s; Bz-C7a); 138.06 (s; Th-C4a); 137.23 (s; Th-C7a); 136.05 (s; Thiaz-C4*); 135.86 (s; Th-C6*); 128.24 (s; Bz-C4a); 124.82 (d; Bz-C5); 123.33 (d; Bz-C4); 122.86 (d; Th-C7); 121.53 (d; Bz-C6); 111.00 (d; Bz-C7); 110.59 (d; Thiaz-C5*); 110.13 (s; Th-C3*); 102.99 (d; Bz-C3); 39.19 (q; -N-CH₃)

Beispiel 9

50

N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-thiazolyl]-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

55

0.285 g (0.84 mmol) 6-(2-Furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid und 0.194 g (0.90 mmol) 4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-thiazolamin werden in 3 ml absolutem Xylol 5 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit wenig kaltem Diethylether und mit heißem Ethanol digeriert.

Ausbeute: 0.340 g gelbe Kristalle (77.3 % d.Th.)

Fp: Zers. ab 233 °C (EtOH)

DC: CH₂Cl₂/MeOH 9:1 Rf: 0.3

5

	%C	%H	%N
berechnet	52,56	2,88	7,99
gefunden	52,56	2,63	7,91

10 **¹H-NMR:** (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 7.83 (s; 2H, Th-H7, Fu-H5); 7.7 (s; 1H; Thiaz-H5); 7.77-7.53 (m; 2H, Bz-H4,7); 7.43-7.13 (m; 3H; Bz-H5,6, Fu-H3); 7.24 (s; 1H, Bz-H3); 6.70 (dd; 1H, Fu-H4); 3.00 (s; 3H, -N-CH₃)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 165.35 (s; C=O); 159.00 (s; Thiaz-C2"); 155.52 (s; Th-C4); 154.08 (s; Bz-C2); 150.57 (s; Bz-C7a); 146.76 (s; Fu-C2); 144.53 (d; Fu-C5); 139.24 (d; Thiaz-C4"); 139.00 (s; Th-C7a"); 138.75 (s; Th-C4a"); 133.06 (s; Th-C6); 128.25 (s; Bz-C4a); 124.88 (d; Bz-C5); 123.30 (d; Bz-C4); 121.51 (d; Bz-C6); 117.62 (d; Th-C7); 112.91 (d; Fu-C3); 110.99 (d; Bz-C7"); 109.98 (d; Fu-C4"); 109.69 (s; Th-C3); 107.85 (d; Thiaz-C5"); 102.95 (s; Bz-C3); 39.35 (q; -N-CH₃)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

20 Ketoester siehe Bsp. 3

Beispiel 10

25 **N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-oxazolyl]-6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid**

279 mg (1.39 mmol) 4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-oxazolamin und 431 mg (1.39 mmol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-di-oxid werden in 30 ml abs. Xylol 25 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen, orangen Kristalle abfiltriert und 30 3 mal mit kaltem Diethylether digeriert.

Ausbeute: 240 mg gelbe Kristalle (36 % d. Th.)

Fp: 218 °C

R_F = 0.35 (CHCl₃/MeOH = 10/1)

35

	%C	%H	%N
berechnet	46,87	2,48	8,63
gefunden	46,92	2,42	8,41

40

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ(ppm): 8.48 (s, 1H, Thiaz-H7); 7.76 (s, 1H, Bzfu-H3); 7.69 (d, 1H, Bzfu-H4); 7.61 (d, 1H, Bzfu-H7); 7.43-7.22 (m, 2H, Bzfu-H5, H6); 7.18 (s, 1H, Ox-H5); 2.92 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

δ(ppm): 164.83 (s, -C=O); 155.66 (s, Ox-C2); 154.04 (s, Ox-C4); 153.35 (s, Thiaz-C3); 147.93 (s, Bzfu-C2); 137.40 (s, Thiaz-C4); 136.19 (s, Thiaz-C4a); 135.63 (s, Thiaz-C7a); 132.91 (d, Bzfu-C3); 131.01 (s, Bzfu-C3a); 128.02 (s, Bzfu-C7a); 124.98 (d, Bzfu-C6); 123.36 (d, Bzfu-C5); 123.00 (d, Thiaz-C7); 121.39 (d, Bzfu-C4); 110.97 (d, Bzfu-C7); 109.95 (s, Thiaz-C6); 103.47 (d, Ox-C5); 39.29 (q, -CH₃)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

50

4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-oxazolamin

5.00 g (25.69 mmol) 1-(2-Benzo[b]furanyl)-2-chlor-ethanon und 7.71 g (128.45 mmol) Harnstoff werden in 20 ml abs. Dimethylformamid 2.5 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen 100 55 ml Wasser und 150 ml Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird 3 mal mit insgesamt 150 ml 2 N Salzsäure extrahiert. Die vereinten salzsauren Phasen werden mit Natriumhydroxydpäpztchen alkalisiert und 3 mal mit insgesamt 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/ Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt wird

AT 400 568 B

säulenchromatographisch isoliert. (Laufmittel: Trichlormethan/Methanol = 40/1 50 g Kieselgel 60 R_F = 0.2)

Ausbeute: 390 mg farblose Kristalle (7.5 % d.Th.)

Fp: 215 °C Zerstörung (Aceton)

R_F = 0.2 (Trichlormethan/Methanol = 40/1)

5

	%C	%H	%N
berechnet	69,99	5,03	11,66
gefunden	69,76	5,23	11,42

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):

δ (ppm): 7.89 (s, 1H, Ox-H5); 7.63 (d, 1H, Bzfu-H4); 7.53 (d, 1H, Bzfu-H7); 7.38-7.10 (m, 2H, Bzfu-H5, H6); 6.96 (s, 1H, Bzfu-H3)

15 **$^{13}\text{C-NMR}$** (DMSO- d_6):

δ (ppm): 162.18 (s, Ox-C2); 154.19 (s, Ox-C4); 149.93 (s, Bzfu-C2); 131.54 (s, Bzfu-C3a); 129.00 (d, Bzfu-C3); 128.56 (s, Bzfu-C7a); 124.77 (d, Bzfu-C6); 123.45 (d, Bzfu-C5); 121.32 (d, Bzfu-C4); 111.09 (d, Bzfu-C7); 102.51 (d, Ox-C5)

20 Beispiel 11

N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-oxazolyl]-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

25 133 mg (0.66 mmol) 4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-oxazolamin und 227 mg (0.66 mmol) 6-(2-Furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1- dioxid werden in 3 ml abs. Xylol 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, 3 mal mit Diethylether und 2 mal mit heißem Ethanol digeriert.

Ausbeute: 150 mg gelbe Kristalle (44 % d. Th.)

30 **Fp:** 216 °C (EtOH)

R_F = 0.35 (Trichlormethan/Methanol 10/1)

35

	%C	%H	%N
berechnet	54,22	2,97	8,25
gefunden	54,50	3,10	8,15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):

40 δ (ppm): 8.54 (s, 1H, Thiaz-H7); 7.92-7.84 (m, 2H, Ox-H5 u. Fu-H5); 7.71 (d, 1H, Bzfu-H4); 7.62 (d, 1H, Bzfu-H7); 7.42-7.23 (m, 3H, Bzfu-H5,H6 u. Fu-H3); 7.21 (s, 1H, Bzfu-H3); 6.77-6.68 (m, 1H, Fu-H4); 2.98 (s, 3H, -CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6):

45 δ (ppm): 165.73 (s, -C=O); 156.44 (s, Ox-C2); 154.09 (s, Thiaz-C3); 153.32 (s, Bzfu-C2); 147.99 (s, Fu-C2); 146.78 (s, Ox-C4); 144.71 (d, Fu-C5); 139.45 (Thiaz-C4)*; 139.22 (s, Thiaz-C4a)*; 133.22 (d, Bzfu-C3)*; 132.89 (s, Thiaz-C7a)*; 131.10 (s, Bzfu-C4a); 128.06 (s, Bzfu-C7a); 124.98 (d, Bzfu-C6); 123.37 (d, Bzfu-C5); 121.82 (d, Bzfu-C4); 117.82 (d, Thiaz-C7); 113.00 (d, Fu-C3); 111.01 (d, Fu-C4); 109.87 (d, Bzfu-C7)*; 109.77 (s, Thiaz-C6)*; 103.48 (d, Ox-C5); 39.39 (q, -CH₃)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

50 Ketoester siehe Bsp. 3

Aminokomponente siehe Bsp. 10

55

Beispiel 12

N-[4-(2-Benzo[b]thienyl)-2-oxazoly]-6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

214 mg (0.99 mmol) 4-(2-Benzo[b]thienyl)-2-oxazolamin und 306 mg (0.99 mmol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid werden in 19 ml abs. Xylol 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, aus Aceton/Aktivkohle umkristallisiert, filtriert und 2 mal mit heißem Acetonitril digeriert.

Ausbeute: 104 mg gelbe Kristalle (21 % d. Th.)

Fp: 211-212 °C (Acetonitril)

R_F = 0.3 (Trichlormethan/Methanol 10/1)

	%C	%H	%N
berechnet	46,20	2,45	8,51
gefunden	46,48	2,32	8,45

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ(ppm): 8.50 (s, 1H, Thiaz-H7); 8.05 (d, 1H, Bzth-H4); 7.87 (d, 1H, Bzth-H7); 7.78 (s, 1H, Bzth-H3); 7.72 (s, 1H, Ox-H5); 7.55-7.28 (m, 2H Bzth-H5, H6)

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

δ(ppm): 165.09 (s, -C=O); 155.82 (s, Ox-C2); 153.01 (s, Thiaz-C3); 139.73 (s, Ox-C4); 138.45 (s, Thiaz-C4a); 137.50 (s, Thiaz-C7a); 136.14 (s, Bzth-C2); 135.36 (s, Thiaz-C4); 134.13 (s, Bzth-C3a); 133.10 (s, Bzth-C7a); 132.36 (d, Bzth-C3); 124.81 (d, Bzth-C6); 124.75 (d, Ox-C5); 123.74 (d, Bzth-C4); 123.12 (d, Bzth-C5); 122.50 (d, Thiaz-C7); 120.55 (d, Bzth-C7); 110.01 (s, Thiaz-C6); 39.34 (q, -CH₃)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

4-(2-Benzo[b]thienyl)-2-oxazolamin

4.50 g (21.36 mmol) 1-(2-Benzo[b]thienyl)-2-chlor-ethanon und 6,41 g (106.8 mmol) Harnstoff werden in 20 ml abs. Dimethylformamid 7 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen 100 ml Wasser und 150 ml Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird 3 mal mit insgesamt 150 ml 2 N Salzsäure extrahiert. Die vereinten salzsauren Phasen werden mit Natriumhydroxidpälzchen alkalisiert und 3 mal mit insgesamt 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/ Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt wird säulenchromatographisch isoliert. (Laufmittel: Trichlormethan/Methanol = 40/1 50 g Kieselgel 60 R_F = 0.2)

Ausbeute: 560 mg farblose Kristalle (12 % d.Th.)

Fp: 215 °C Zersetzung (Aceton)

R_F = 0.2 (Trichlormethan/Methanol = 40/1)

	%C	%H	%N
berechnet	61,09	3,73	12,95
gefunden	60,85	3,50	12,89

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ(ppm): 7.95 (s, 1H, Bzth-H3); 7.93 (d, 1H, Bzth-H4); 7.79 (d, 1H, Bzfu-H7); 7.58 (s, 1H, Ox-H5) 7.40-7.25 (m, 2H, Bzfu-H5, H6)

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

δ(ppm): 161.54 (s, Ox-C2); 139.88 (s, Ox-C4); 138.14 (s, Bzth-C2); 135.14 (s, Bzth-C3a); 134.20 (d, Bzth-C7a); 127.76 (s, Bzth-C3); 124.54 (d, Bzth-C6); 124.17 (d, Ox-C5); 123.29 (d, Bzth-C4); 122.30 (d, Bzth-C5); 118.89 (d, Bzth-C7)

Beispiel 13

N-[4-(2-Benzo[b]thienyl)-2-oxazolyl]-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

5

306 mg (1.41 mmol) 4-(2-Benzo[b]thienyl)-2-oxazolamin und 482 mg (1.41 mmol) 6-(2-Furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid werden in 7 ml abs. Xylol 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung werden die ausgefallenen, orangen Kristalle abfiltriert und mit kaltem Diethylether digeriert.

10 **Ausbeute:** 150 mg gelbe Kristalle (19 % d. Th.)**Fp:** 225 °C (Zers. Diethylether)**R_F** = 0.35 (Trichlormethan/Methanol 10/1)

15

	%C	%H	%N
berechnet	52,56	2,88	7,99
gefunden	52,52	2,64	7,87

20 **¹H-NMR** (DMSO-d₆):

δ(ppm): 8.42 (s, 1H, Thiaz-H7); 7.99 (d, 1H, Bzth-H4); 7.91-7.78 (m, 2H, Bzth-H7 u. Ox-H5); 7.71-7.65 (m, 2H, Bzth-H3 u. Fu-H3); 7.50-7.27 (m, 2H, Bzth-H5,H6); 7.12 (d, 1H, Fu-H5); 6.72-6.68 (m, 1H, Fu-H4); 2.91 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆):25

δ(ppm): 163.35 (s, -C=O); 159.95 (s, Ox-C2); 154.03 (s, Thiaz-C3); 147.21 (s, 2C, Fu-C2 u. Thiaz-C6); 144.17 (d, Fu-C5); 139.79 (s, Ox-C4); 138.39 (s, 2C, Thiaz-C3a, C7a)*; 138.14 (s, Bzth-C2)*; 137.72 (s, Thiaz-C4)*; 134.17 (s, Thiaz-C7a); 133.75 (s, Bzth-C7a); 131.36 (d, Bzth-C3); 124.73 (d, Bzth-C6); 124.59 (d, Ox-C5); 123.63 (d, Bzth-C4); 122.47 (d, Bzth-C5); 120.16 (d, Thiaz-C7); 117.43 (d, Bzth-C7); 112.78 (d, Fu-C3); 108.87 (d, Fu-C4); 39.33 (q, -CH₃)

30 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Ketoester siehe Bsp. 3

Aminokomponente siehe Bsp. 12

Beispiel 14

35

Die Bildung von Prostaglandin D₂ durch Neutrophile wurde als Maß für die Cyclooxygenase-Aktivität verwendet und die Bildung von Leucotrien B₄ als Maß für die 5-Lipoxygenase-Aktivität.

Männliche Sprague Dawley Ratten (250-300 g) wurde lamda-Caargeenan 1 mg intraperidonal (gelöst in 0,5 ml dest. Wasser) injiziert.

40

Nach 16 Stunden wurden die Ratten durch Exposition in Diethylether getötet. 15 ml Hanks balanced salt solution (HBSS) wurden i.p. injiziert, die Neutrophilen durch Absaugen geerntet (10 ml), zentrifugiert (5 min., 100 g, 4 °C), die überstehende Lösung dekantiert und die Zellen in HBSS bei 4 °C bis zu einer Konzentration von 5x10⁶ Zellen/ml resuspendiert.

45

400 µl Zellsuspension (2x10⁶ Zellen), 0,5 µl Verbindung gelöst in DMSO und 49,5 µl HBSS wurden 5 min. bei 37 °C inkubiert. Dann wurden 50 µl A23187 (2 µmol/l Endkonzentration) zugefügt und anschließend wiederum 5 min. bei 37 °C inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zentrifugieren 10000 g, 3 s gestoppt und die überstehende Flüssigkeit in vorgekühlte Plastikröhrchen überführt und vor Beginn der Radioimmunoassay-Messung im Eisbad max. 1 h belassen.

PGD₂ und LTB₄ wurde nach Verdünnung mit HBSS mit Hilfe kommerzieller RIA-Kits gemessen.50

Als Vergleichssubstanz diente 6-Chlor-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureamid-1,1-dioxid ("LORNOXICAM", Vbg. A).

55

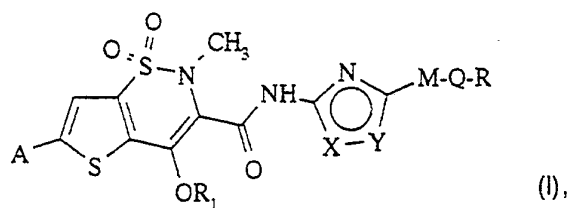
IC ₅₀ (μmol/l)		
Vbg.	PGD ₂	LTB ₄
A	0,02	>10
1	0,017	>10
2	0,027	>10
3	0,017	5,2
4	3,4	0,47
5	0,27	0,66

6	3,6	0,58
7	1,6	0,73
8	0,1	2,2
9	0,039	1,6
10	NT	NT
11	0,2	2,1
12	0,19	2,7
13	NT	NT

NT....nicht getestet

Patentansprüche

1. Neue Thienothiazin-Derivate der allgemeinen Formel



worin:

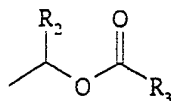
A Niederalkyl, perfluoriertes Niederalkyl, Niederalkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano oder einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen, gegebenenfalls teilweise hydrierten Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S und N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Aryl, Heteroaryl, substituiertem Aryl, substituiertem Heteroaryl, Halogen, Niederalkoxy, Aryloxy, substituiertem Aryloxy, Heteroaryloxy, substituiertem Heteroaryloxy und Nitro substituiert sein kann, in denen die angesprochenen Substituenten in dem substituierten Aryl, substituierten Heteroaryl, substituierten Aryloxy und substituierten Heteroaryloxy Halogen, Niederalkyl, Perfluorniederalkyl oder Niederalkoxy bedeuten;

M eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit 1-12 Kohlenstoffatomen in der Kette, wobei diese Kette ein oder mehrere Doppel- und/oder Dreifachbindungen und/oder ein oder mehrere Heteroatome, wie O, S und N, enthalten kann, einen 5-12 gliedrigen mono- oder polycyclischen gegebenenfalls teilweise hydrierten Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S und N, der durch Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann;

Q eine Einfachbindung oder ein Heteroatom wie O, S und N;

R Wasserstoff, einen 5-12 gliedrigen mono- oder polycyclischen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S und N, der gegebenenfalls teilweise hydriert sein kann, oder auch ein oder mehrfach mit Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann;

R₁ Wasserstoff, oder



worin **R₂** Niederalkyl und **R₃** Niederalkyl, Aryl

oder -OR₄ mit **R₄** Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl;

X und **Y** unabhängig voneinander CH, NR₆, O oder S, mit **R₆** Wasserstoff oder Niederalkyl, bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen **A** Chlor oder 2-Furanyl bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, bei denen **X** O oder S und **Y** CH bedeutet.

4. 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

5. 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

6. 6-(2-Furyl)-4-hydroxy-2-methyl-N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

7. 6-Chlor-N-{4-[5-(4-fluorphenoxy)-2-furanyl]-2-thiazolyl}-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

8. N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-furanyl]-2-thiazolyl}-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

9. 6-Chlor-N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-furanyl]-2-thiazolyl}-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

10. N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-furanyl]-2-thiazolyl}-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

11. N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-thiazolyl]-6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

12. N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-thiazolyl]-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

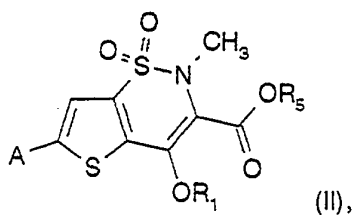
13. N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-oxazolyl]-6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

14. N-[4-(2-Benzo[b]furanyl)-2-oxazolyl]-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

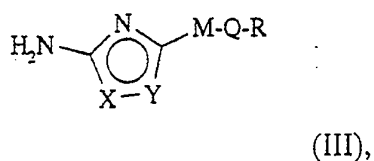
15. N-[4-(2-Benzo[b]thienyl)-2-oxazolyl]-6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

16. N-[4-(2-Benzo[b]thienyl)-2-oxazolyl]-6-(2-furanyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

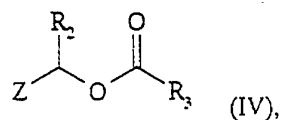
17. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, das man eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 worin R_1 Wasserstoff, R_5 Niederalkyl bedeutet und A obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 worin X , Y , M , Q und R obige Bedeutung haben, umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für R_1 = Wasserstoff gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



30 worin Z Chlor oder Brom bedeutet und R_2 und R_3 obige Bedeutung haben, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R_1 nicht Wasserstoff umgesetzt.

18. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, sowie deren Salze in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

35 19. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 18, in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Verbindungen sowie Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

20. Verbindungen nach Anspruch 1, zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzzuständen.