



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

624 960

⑳ Gesuchsnummer: 83/77

㉔ Anmeldungsdatum: 05.01.1977

③① Priorität(en): 23.02.1976 AT 1268/76

㉔ Patent erteilt: 31.08.1981

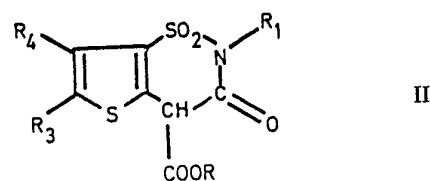
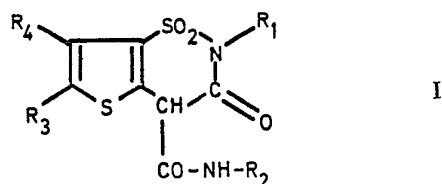
④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1981

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

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

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Thiazinderivaten.**

⑤⑦ Thienothiazinderivate der Formel



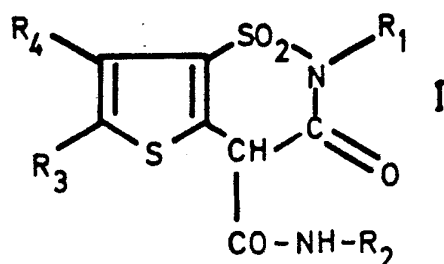
worin R niederes Alkyl bedeutet,
mit entsprechenden Aminen der Formel



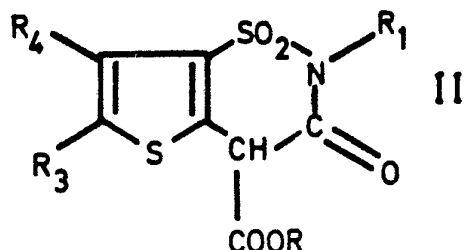
worin R_2 den Rest eines gegebenenfalls durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituierten aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 Heteroatomen oder einen gegebenenfalls in bestimmter, in Anspruch 1 definierter Weise substituierten Phenylrest bedeutet und R_1 , R_3 und R_4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
sowie Salze davon haben eine antiinflammatorische, analgetische, antirheumatische und antithrombotische Wirkung. Sie können daher als Heilmittel verwendet werden. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt durch Umsetzung entsprechender Verbindungen der Formel

PATENTANSPRÜCHE

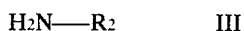
1. Verfahren zur Herstellung von Thienothiazinderivaten der allgemeinen Formel



worin R^1 niederes Alkyl bedeutet, R^2 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, Nitro, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy substituierten Phenylrest bedeutet und R^3 und R^4 je Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, sowie von Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R niederes Alkyl bedeutet und R^1 , R^3 und R^4 obige Bedeutung besitzen, mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin R^2 obige Bedeutung besitzt, umsetzt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 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 oder 1,2,3,4-Tetrazol-5-yl bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 Methyl bedeutet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 2-Thiazolyl, 5-Methyl-3-isioxazolyl oder 2-Pyridyl, dass R^2 4-Fluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Tolyl, 2,5-Dichlorphenyl, 4-Nitro-2-tolyl, 4-Jodphenyl oder 4-n-Butyl-phenyl bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4-(2-pyridyl-carbamoyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid herstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4-(2-thiazolyl-carbamoyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,

2

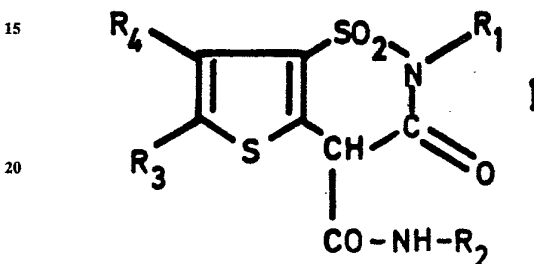
dass man 3-Hydroxy-2-methyl-N-pyrazinyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-4-carboxamid-1,1-dioxid herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 4'-Brom-3-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-4-carboxanilid-1,1-dioxid herstellt.

10. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 4'-Chlor-3-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-4-carboxanilid-1,1-dioxid herstellt.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thienothiazinderivaten der allgemeinen Formel

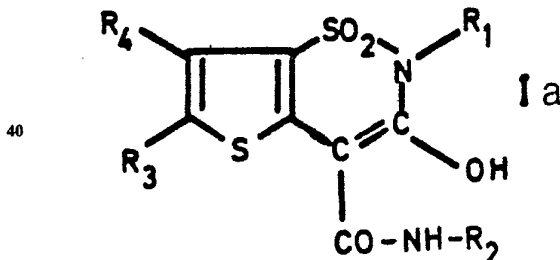


25

worin R^1 niederes Alkyl bedeutet, R^2 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, Nitro, Trifluormethyl oder niederes Alkoxy substituierten Phenylrest bedeutet und R^3 und R^4 je Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, sowie von Salzen davon.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in der tautomeren Form der Formel

35



40

vorliegen.

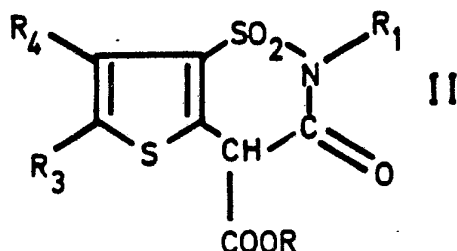
Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck «niederes Alkyl» bezeichnet geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, t-Butyl und dgl. Der Ausdruck «niederes Alkoxy» bezieht sich auf Hydrocarbonoxygruppen mit 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 Heterocyclus 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-Isioxazolyl, 5-Methyl-3-isioxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isioxazolyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 1,2,3,4-Tetrazol-5-yl und dgl.

In einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel I bedeuten R^3 und R^4 Wasserstoff. R^1 ist vorzugsweise die

Methylgruppe. R² stellt vorzugsweise 2-Thiazolyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl oder 2-Pyridyl dar; weitere bevorzugte Bedeutungen für den Substituenten R² sind 4-Fluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Tolyl, 2,5-Dichlorphenyl, 4-Nitro-2-tolyl, 4-Jodphenyl und 4-n-Butylphenyl.

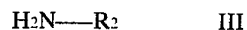
Repräsentative Vertreter der Thienothiazinderivate der allgemeinen Formel I sind das 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4-(2-pyridyl-carbamoyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid und das 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4-(2-thiazolyl-carbamoyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid.

Die Thienothiazinderivate der Formel I und ihre Salze werden erfindungsgemäss dadurch hergestellt, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R niederes Alkyl bedeutet und R¹, R³ und R⁴ obige

Bedeutung besitzen, mit einem Amin der allgemeinen Formel

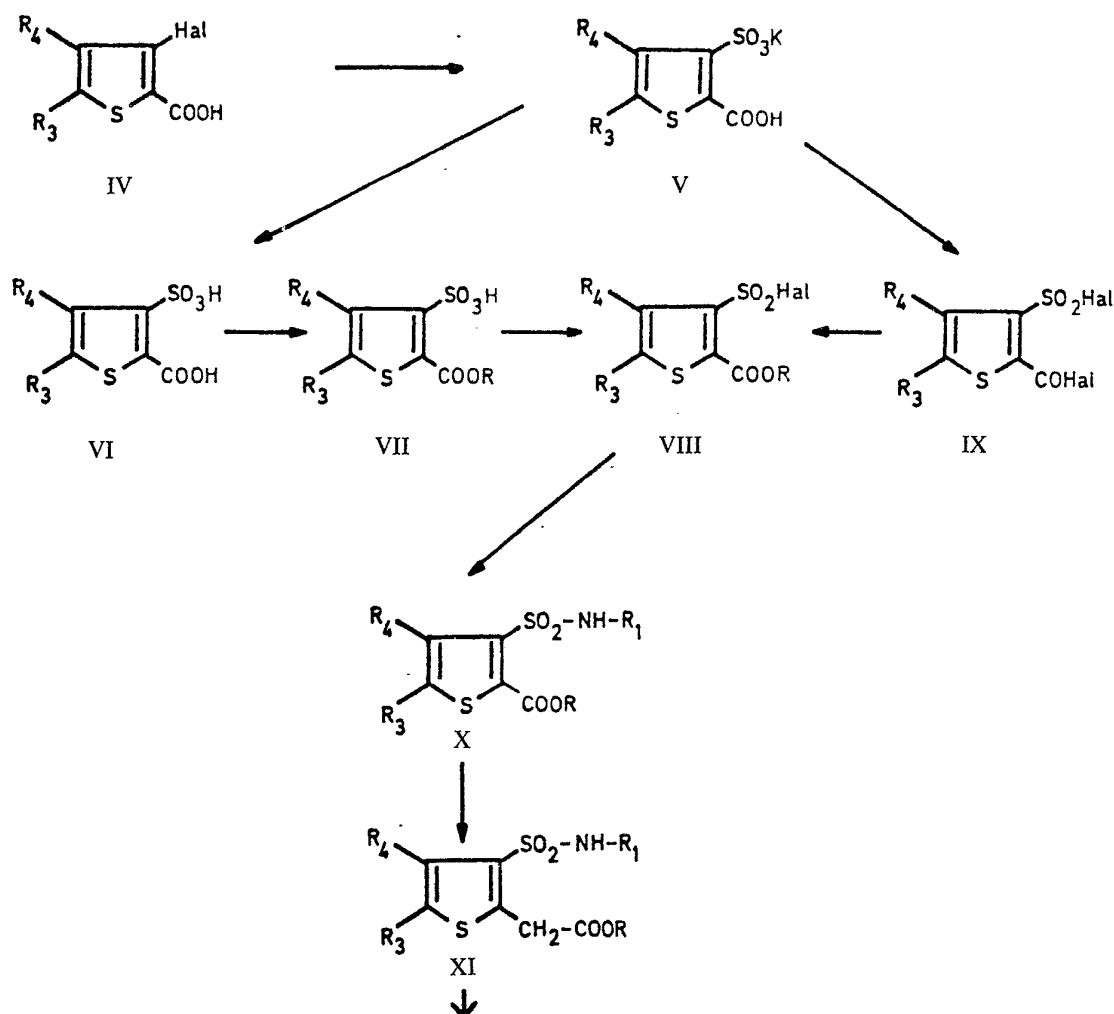


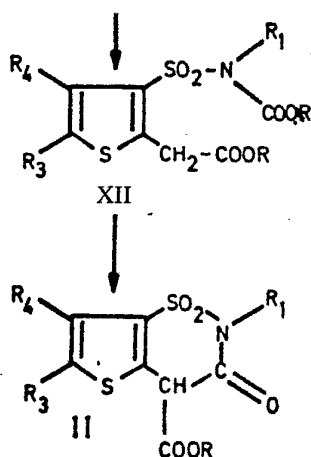
worin R² obige Bedeutung besitzt, umgesetzt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II und III kann in An- oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich Alkohole, wie Äthanol etc., Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, etc., halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Chlorbenzol, Methylchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, etc., oder Dimethylformamid oder Dioxan. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise durch Erwärmen, wobei Schmelz- bzw. Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches besonders bevorzugt ist.

Die Ausgangsstoffe der Formel II können gemäss dem nachfolgenden Reaktionsschema hergestellt werden, in welchem Hal Halogen bedeutet und R, R¹, R², R³ und R⁴ obige Bedeutung besitzen.

Reaktionsschema





Von den Verbindungen der Formel IV ist die 3-Chlor-thiophen-2-carbonsäure bekannt, wobei diese aber auf relativ komplizierte Weise hergestellt wurde. Eine einfachere Methode zur Herstellung von 3-Chlor-thiophen-2-carbonsäure besteht darin, dass man den bekannten 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäure-methylester in einem inerten, über 80°C siedenden Lösungsmittel, wie Chloroform oder Dioxan, mit einem Chlorierungsmittel, wie Phosphorpentachlorid, intermediär in das 3-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid überführt und dieses zur entsprechenden Säure hydrolysiert. In analoger Weise können auch substituierte 3-Chlor-thiophen-2-carbonsäuren (Verbindungen der Formel IV, worin Hal Chlor bedeutet und R³ und/oder R⁴ von Wasserstoff verschieden ist) hergestellt werden. Obwohl zur nachstehend beschriebenen Herstellung einer Verbindung der Formel V grundsätzlich auch eine Bromverbindung als Ausgangsmaterial eingesetzt werden kann, empfiehlt sich die Verwendung der entsprechenden Chlorverbindung.

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

Die Überführung der Verbindung der Formel V in die entsprechende freie Säure der Formel VI erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. mit einem starken Ionenaustauscher.

Die Veresterung der Säure der Formel VI zum Ester der Formel VII erfolgt autokatalytisch (Anwesenheit der Sulfo-gruppe) in einem Alkohol/Chloroform-Gemisch. Zur Bildung des Methylesters 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 VII in das Säurehalogenid der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise mit einem Halogenierungsmittel, vorzugsweise mit einem Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid oder Phosphor-pentachlorid. Die Chlorierung mit Thionylchlorid kann ohne Lösungsmittel durch Rückflusserhitzen erfolgen. Bei Verwendung von Phosphor-pentachlorid 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 VIII kann aber ausgehend von dem weiter oben erwähnten Kaliumsalz einer Sulfo-thiophen-

carbonsäure entsprechend der Formel V auch über eine Verbindung der Formel IX hergestellt werden. Hierzu wird das erwähnte Kaliumsalz z.B. mit 2 Mol Phosphor-pentachlorid 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 IX zum entsprechenden Ester der Formel VIII 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 VIII wird dann zu einer Verbindung der Formel X aminoalkyliert.

Die Aminoalkylierung einer Verbindung der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise durch Umsetzen mit einem Alkylamin der allgemeinen Formel



worin R₁ obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, wie Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol oder Dioxan und bei Raumtemperatur.

Die Verbindung der Formel X wird dann zur entsprechenden freien Carbonsäure verseift, beispielsweise durch Erhitzen mit Alkali, wie Kaliumhydroxyd, vorzugsweise in wässrig/alkoholischem Medium. Die erhaltene freie Carbonsäure wird hierauf in das entsprechende Säurechlorid übergeführt, dieses wird mit Diazomethan in das entsprechende Diazomethylketon umgewandelt, und letzteres liefert bei der Behandlung mit Silbernitrat und einem niederen Alkanol die entsprechende Verbindung der Formel XI (wobei das Produkt in zwei konformationsisomeren Formen auftreten kann, wovon die eine der Formel XI entspricht und die andere infolge einer chelatartigen Wasserstoffbrücke eine zyklische Struktur aufweist und wobei zuweilen auch Nebenprodukte entstehen können).

Durch Umsetzung der Verbindung XI bzw. ihres Konformationsisomeren mit einem Chlorameisensäureester der allgemeinen Formel



worin R obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart einer starken Base, wie Natriummethylat, erhält man eine Verbindung der Formel XII, welche durch Cyclisation (z.B. durch Erwärmen

mit Natriumhydrid in Dioxan) in die entsprechende Verbindung der Formel II übergeführt werden kann.

Die Verbindungen der Formel I sind sauer und können mit entsprechenden Basen pharmazeutisch annehmbare Salze bilden. Als Basen eignen sich z.B. Alkalimetalle, wie Lithium, Natrium, Kalium; Erdalkalien, wie Magnesium und Calcium sowie Amine, wie Triäthanolamin, Diäthylaminoäthanol, Triäthylamin, Trimethylamin oder Diäthylamin und dgl. Verbindungen der Formel I mit einem basischen Heterocyclus R² können mit starken Säuren auch pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze bilden, wozu insbesondere Mineralsäuren, wie Salzsäure in Frage kommen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Salze haben eine antiinflammatorische, analgetische und anti-rheumatische 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 Kaolin-Injektion werden die oben erwähnten Parameter gemessen. Der oedemhemmende Effekt wird in Prozenten angegeben, basierend auf der Differenz der Oedemintensität zwischen unbehandelten und mit der zu untersuchenden Substanz behandelten Tieren, die antinoziceptiva Aktivität durch die prozentuale Erhöhung der Schmerzschwelle.

In diesem Test zeigen Verbindungen der Formel I eine Oedemhemmung und eine Erhöhung der Schmerzschwelle. Ausserdem hemmen sie – wie dies in einem entsprechenden Standard-Test gezeigt werden kann – die Blutplättchenaggregation und haben demnach auch antithrombotische Eigenschaften.

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, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw. enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, in halbflüssiger 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 wäh-

rend 3 Stunden eine Lösung von 15,8 g 3-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-thiophen in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff zuge-
tropft wird. Es wird 13 Stunden am Rückfluss gekocht, dann
wird der Tetrachlorkohlenstoff abdestilliert und das Reak-
tionsgemisch im Vakuum bis fast zur Trockene eingedampft.
Unter Kühlen werden 450 ml Wasser zugetropft, 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 Salz-
säure angesäuert wird, wobei man 3-Chlorthiophen-2-carbon-
säure vom Smp. 185–186° 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° 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 Kühlen auf 0° das Mono-Kaliumsalz der 3-
Sulfo-thiophen-2-carbonsäure in farblosen Kristallen abschei-
det.

8,2 g des obigen Mono-Kaliumsalzes der 3-Sulfo-thiophen-2-carbonsäure werden in 50 ml Wasser gelöst. Diese Lösung
wird durch eine Ionenaustauschersäule, die mit Protonen
beladen ist, fliessen gelassen, wobei so lange mit Wasser nach-
gespült wird, bis der pH-Wert der ausfliessenden Lösung 5
beträgt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene einge-
dampft, und der kristalline Rückstand, bestehend aus 3-Sulfo-
thiophen-2-carbonsäure, wird aus wenig Wasser umkristalli-
siert.

7,6 g 3-Sulfo-thiophen-2-carbonsäure werden in 140 ml abs.
Methanol und 65 ml abs. Chloroform gelöst und am Rückfluss
gekocht, wobei das Reaktionswasser als ternäres Azeotrop
(Chloroform, Methanol, Wasser) über eine Füllkörperkolonne
(1 m) abdestilliert wird. Dann wird im Vakuum abgedampft.
Zur Entfernung von Spuren Methanol wird der Rückstand mit
100 ml Chloroform versetzt, worauf bei Normaldruck einge-
dampft wird. Das verbleibende braune Öl, bestehend aus 3-
Sulfo-thiophen-2-carbonsäuremethylester, kristallisiert nach
dem Erkalten sofort aus. Die Kristalle sind jedoch hygrosko-
pisch und zerfliessen an der Luft.

7,4 g roher 3-Sulfo-thiophen-2-carbonsäuremethylester
werden in 50 ml Thionylchlorid gelöst und 16 Stunden Rück-
fluss gekocht. Dann wird im Vakuum zur Trockene einge-
dampft, worauf das verbleibende hellgelbe Öl, bestehend aus
3-Chlorsulfonylthiophen-2-carbonsäuremethylester, mit
Petroläther zur Kristallisation gebracht wird.

Die Überführung des Mono-Kaliumsalzes der 3-Sulfothiophen-2-carbonsäure in den 3-Chlorsulfonylthiophen-2-carbonsäuremethylester kann auch wie folgt durchgeführt werden:

50 g (0,203 Mol) Mono-Kaliumsalz der 3-Sulfo-thiophen-2-carbonsäure werden in 250 ml Phosphoroxychlorid suspen-
diert, und unter Rühren werden 85 g (0,406 Mol) Phosphor-
pentachlorid 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 einge-
dampft. Der ölige Rückstand, bestehend aus 3-Chlorsulfonyl-
thiophenyl-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 am Rückfluss erhitzt (bis zum Ende der HCl-Entwicklung). Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei der aus reinem 3-Chlor-sulfonyl-thiophen-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-carbonsäuremethylesters werden in 450 ml abs. Chloroform gelöst und bei 10° 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-Methylsulfamoyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester vom Schmelzpunkt 115–122°.

23,5 g (0,1 Mol) 3-Methylsulfamoyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester 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 erhaltenen 3-Methylsulfamoyl-thiophen-2-carbonsäure kann aus Wasser umkristallisiert werden. Smp. 182–184°.

11,06 g (0,05 Mol) 3-Methylsulfamoyl-thiophen-2-carbonsäure und 15,8 g (0,075 Mol) Phosphorpentachlorid werden in 150 ml abs. Chloroform aufgeschlämmt und 30 Minuten bei 40° gerührt. Dann wird schonend im Vakuum auf das halbe Volumen eingedampft. Man verdünnt mit 400 ml abs. Äther und tropft die erhaltene Lösung im Verlauf von 1 Stunde zu einer auf –20° gekühlten, aus 50 g Nitrosomethylharnstoff hergestellten ätherischen Diazomethanol-Lösung. Nach Entfernen des Kühlbades wird noch 1½ Stunden ausreagieren gelassen und dann auf –40° abgekühlt, worauf das ausgefallene Diazomethyl-(3-methylsulfamoyl-thiophen-2-yl)-keton abgesaugt wird; Smp. 110–111° (aus Äthanol).

3 g (0,0122 Mol) Diazomethyl-(3-methylsulfamoyl-thiophen-2-yl)-keton werden in 30 ml abs. Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 mg Silbernitrat 45 Minuten am Rückfluss erhitzt. Dann wird im Vakuum eingedampft, worauf man den Rückstand mit Äther mehrmals auskocht, die vereinigten Ätherphasen mit Aktivkohle rührt und filtriert. Das Filtrat enthält zur Hauptsache 3-Methylsulfamoyl-2-thiophenessigsäuremethylester neben wenig 3-Methylsulfamoyl-2-thiophenessigsäure und 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid. Zur Entfernung der 3-Methylsulfamoyl-2-thiophenessigsäure wird die Ätherlösung mehrmals mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Zur Ringöffnung von 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid wird der soeben erwähnte Eindampfrückstand mit 12 ml in methanolischer Natriummethylatlösung aufgenommen, worauf die Lösung 20 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen, dann mit konz. Salzsäure eben angesäuert und im Vakuum zur Trockene eingedampft wird. Der Eindampfrückstand wird mit Methylenchlorid und Wasser aufgenommen; die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand

besteht zu etwa gleichen Teilen aus zwei konformationsisomeren Formen des 3-Methylsulfamoyl-2-thiophenessigsäuremethylesters und kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Die beiden Formen kann man säulenchromatographisch trennen (Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm; Eluens: Benzol/Eisessig = 4:1):

Schneller eluierbare Form:

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,2–7,4 (q_{AB}, 2H, H-4Thiophen und H-5Thiophen), δ = 4,8–5,3 (m, 1H, N–H, D₂O austauschbar), δ = 4,15 (s, 2H, –CH₂–COOCH₃), δ = 3,7 (s, 3H, O–CH₃), δ = 2,65 (d, 3H, NH–CH₃, J = 6 Hz).

Langsamer eluierbare Form:

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,65 (s, 2H, H-4Thiophen und H-5Thiophen), δ = 5,80–6,20 (m, 1H, N–H, D₂O austauschbar), δ = 4,40 (s, 2H, –CH₂–COOCH₃), δ = 3,40 (s, 3H, O–CH₃), δ = 2,6 ppm (d, 3H, NH–CH₃, J = 6 Hz).

Beide Formen zersetzen sich beim Destillieren im Hochvakuum.

1,15 g (0,00461 Mol) roher 3-Methylsulfamoyl-2-thiophenessigsäuremethylester werden in 4,7 ml 1n methanolischer Natriummethylatlösung gelöst, worauf man die Lösung im Vakuum zur Trockene eindampft, den Rückstand mit 10 ml abs. Dimethylformamid aufnimmt, auf 0° abkühlt und 0,50 g (0,00525 Mol) Chlorameisensäuremethylester zutropft. Nach ½ Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingedampft, worauf der Rückstand mit Methylenchlorid und Wasser aufgenommen und die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft wird. Der aus reinem 3-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-sulfamoyl)-2-thiophen-essigsäuremethylester bestehende ölige Rückstand kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 7,2–7,4 (q_{AB}, 2H, H-4Thiophen und H-5Thiophen)
δ = 4,2 (s, 2H, CH₂–COOCH₃),
δ = 3,65 (s, 3H, –N–CO–OCH₃),
δ = 3,62 (s, 3H, CH₂–COOCH₃),
δ = 3,3 ppm (s, 3H, –N–CH₃).

1,42 g (0,00461 Mol) roher 3-(N-Methoxycarbonyl-N-methylsulfamoyl)-2-thiophen-essigsäuremethylester werden in 10 ml abs. Dioxan gelöst und mit 0,21 g (0,00485 Mol) 55%iger Natriumhydrid-Suspension (in Mineralöl) versetzt, worauf man 50 mg Methanol zugibt und 1 Stunde bei 50–60° rührt. Dann wird abgekühlt, mit Eisessig angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen; die organische Phase wird noch mehrmals mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, worauf die wässrigen Phasen vereinigt und mit konz. Salzsäure angesäuert werden. Der ausfallende Niederschlag wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, worauf die organische Phase getrocknet und eingedampft wird. Der sofort kristallisierende Rückstand besteht aus reinem 3,4-Dihydro-4-methoxycarbonyl-2-methyl-3-oxo-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid; Smp. 124–126° (aus Äther).

0,3 g (1,1 mMol) 3,4-Dihydro-4-methoxycarbonyl-2-methyl-3-oxo-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid und 0,13 g (1,38 mMol) 2-Aminopyridin werden in 30 ml abs. Xylol gelöst und 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach dem

Abkühlen werden die Kristalle abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert; man erhält 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4-(2-pyridyl-carbamoyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid vom Smp. 255–256° (Zers.).

Beispiel 2

0,15 g (0,55 mMol) 3,4-Dihydro-4-methoxycarbonyl-2-methyl-3-oxo-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid und 0,071 g (0,71 mMol) 2-Aminothiazol werden in 30 ml abs. Xylol gelöst und $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert; man erhält 3,4-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4-(2-thiazolyl-carbamoyl)-2H-thieno[2,3-e]1,2-thiazin-1,1-dioxid vom Smp. 236–238° (Zers.).

Beispiel 3

Bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 2 erhält man ausge-

hend von 3,4-Dihydro-3-methoxycarbonyl-2-methyl-3-oxo-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-1,1-dioxid und Aminopyrazin 2-Hydroxy-2-methyl-N-pyrazinyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-4-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 222–223°C (Zers.).

5

Beispiel 4

Bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 2 erhält man ausgehend von 3,4-Dihydro-4-methoxycarbonyl-2-methyl-3-oxo-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-1,1-dioxid und 4-Bromanilin, 4'-Brom-3-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-4-carboxanilid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 178–179°C (Zers.).

Beispiel 5

Bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 4 jedoch unter Verwendung von 4-Chloranilin erhält man 4'-Chlor-3-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-4-carboxanilid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 172–173°C.