

Studien zur Chemie von thienoanellierten O,N- und S,N-haltigen Heterocyclen, 20. Mitt.¹

**Zur Synthese von Ionenkanalblockierenden Substanzen mit Thieno[2,3-b][1,4]thiazin-,
1,4-Benzoxazin und 1,4-Benzothiazin-Grundgerüst**

M. E. Schreder und T. Erker[§]

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien,
Althanstraße 14, A-1090 Wien, Österreich

*Syntheses of Thieno[2,3-b][1,4]thiazine, 1,4-Benzoxazine and 1,4-Benzothiazine Derivatives
with Ion Channel Antagonistic Activity*

The syntheses of the thieno[2,3-b][1,4]thiazine derivatives **8** and **9** are described. Reaction of compound **4** with different acyl halides followed by substitution with various ethanamines gave the products **8** and **9**. The new 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine derivatives **14**, **16**, **18** and 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazine derivatives **15** and **17** with an urea moiety have been synthesized. Substitution of **10** respectively **11** with 4-nitrophenyl chloroformate gave the required reactivity for substitution with diamines. Structural modifications of the amino side chain were carried out.

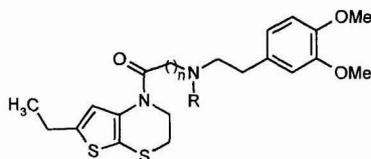
*(Keywords: Thieno[2,3-b][1,4]thiazines, 1,4-Benzoxazines, 1,4-Benzothiazines,
Ion Channel Antagonistic Activity)*

Einleitung

Im Rahmen der Arbeiten zur Synthese potentieller Calcium-Kanalblocker wurden Thiophenanaloga zu Diltiazem, KT-362 und chemisch verwandten Substanzen hergestellt^{2,3,4}. Die pharmakologischen Testergebnisse ließen die Herstellung weiterer Verbindungen dieser Substanzklasse sinnvoll erscheinen. Ziel dieser Arbeit war es, Verbindungen mit einem 5-Ethyl-2,3-dihydro-1*H*-thieno[2,3-b][1,4]thiazin-Grundkörper der allgemeinen Formel **1** herzustellen, wobei durch die Wahl der bewährten 3,4-Dimethoxy-

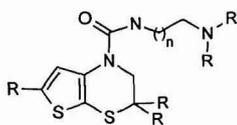
[§] Herrn o. Univ.-Prof. Dr. W. Kubelka mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

phenylethanamin-Seitenkette auch wieder ein Strukturelement des Calcium-Antagonisten Verapamil eingefügt wurde.

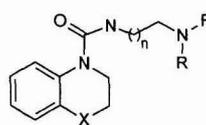


1

Weiters wurden verschieden substituierte Thieno[2,3-b][1,4]thiazincarboxamide⁵ der allgemeinen Formel 2 hergestellt. Es sollte untersucht werden, ob und in welcher Form das Einführen einer Harnstoffgruppierung die Wirkung auf Ionenkanäle beeinflusst. Durch die Bioisosterie zwischen Thiophen und Benzol war es naheliegend, für einen Vergleich der pharmakologischen Wirkungen auch einige Benzolanaloga der Formel 3 dieses Verbindungstyps herzustellen. Als Grundkörper wurden die leicht zugänglichen Verbindungen 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin⁶ und 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzothiazin⁷ ausgewählt.



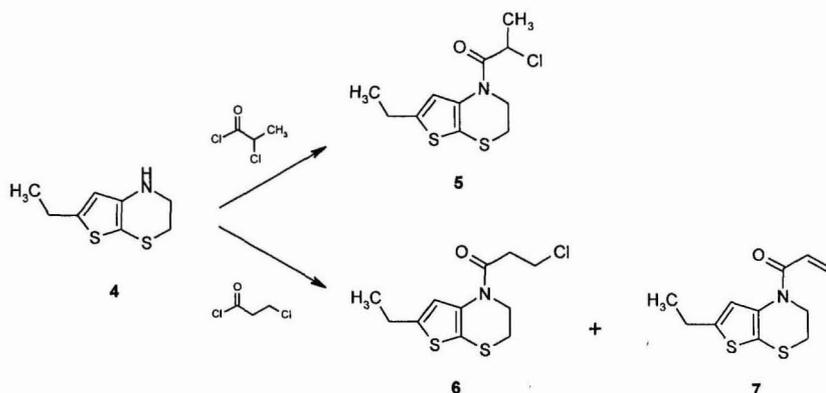
2



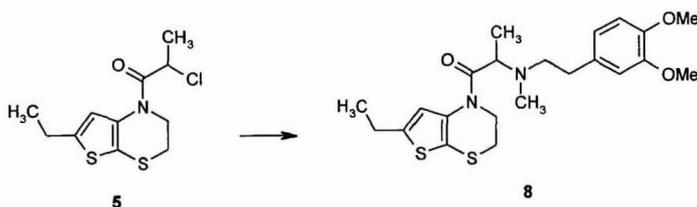
3: X = O, S

Ergebnisse und Diskussion

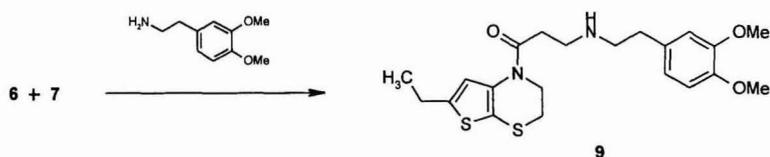
Nach Reaktion von Thienothiazin 4⁵ mit 2-Chlorpropionsäurechlorid wurde 5 erhalten. Bei der Umsetzung von 4 mit 3-Chlorpropionsäurechlorid wurde neben Verbindung 6 auch das durch teilweise Retro-Michael-Reaktion entstandene Acryloylderivat 7 isoliert. Die Trennung der Produkte 6 und 7 erfolgte säulenchromatographisch.



Nach dem Rückflußerhitzen einer Lösung von Substanz **5** in absolutem Ethanol mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-methylethanamin wurde die Endverbindung **8** erhalten.



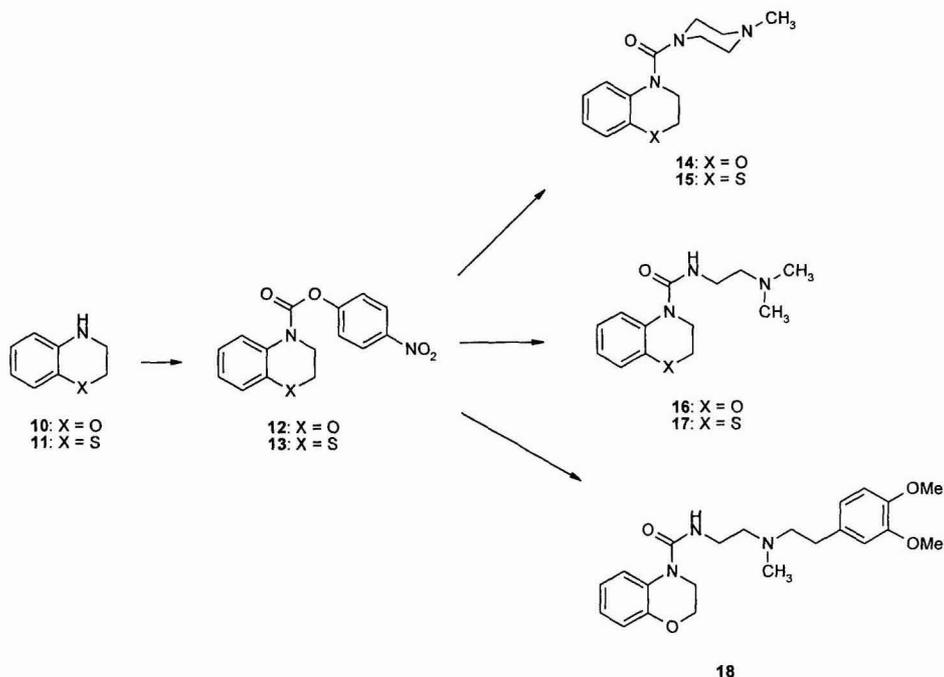
Die Substanzen **6** und **7** konnten bei der Umsetzung mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-methylethanamin auch als Mischung eingesetzt werden. Durch eine nucleophile Substitution an **6** bzw. eine Michael-Addition an **7** erhielt man die Zielverbindung **9**.



Verbindung **9** wurde für pharmakologische Testungen in das wasserlösliche Oxalat übergeführt. Aus Substanz **8** konnte kein Salz hergestellt werden.

Für die Darstellung von substituierten Harnstoffen sind Carbaminsäureester gut geeignete Ausgangskörper. So erfolgte die Umsetzung von **10**⁶ bzw. **11**⁷ zu den Verbindungen **12** und **13** mit Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester, um durch den *p*-Nitrophenylester eine ausreichend reaktive funktionelle Gruppe für Umsetzungen mit Aminen zu erhalten.

Aufgrund erster pharmakologischer Testergebnisse der Thiophenreihe⁵ wurden für die benzoanellierte Derivate die Diamine *N*-Methylpiperazin, *N,N*-Dimethylaminoethanamin und *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-*N*-methylethan-1,2-diamin mit **12** und **13** unter Rückfluß in THF zur Reaktion gebracht. Die erhaltenen Substanzen **14**, **15**, **16**, **17** und **18** wurden säulenchromatographisch gereinigt.



Die Verbindungen **14** - **18** wurden mit Fumarsäure bzw. Oxalsäure bzw. etherischer Salzsäure zu den entsprechenden Salzen umgesetzt.

Pharmakologie

Alle erhaltenen Salze wurden an Herzmuskelpräparaten und glatter Muskulatur von Meerschweinchen untersucht. Verglichen mit Diltiazem haben alle Verbindungen einen stärker negativ inotropen Effekt an isolierten Papillarmuskeln^{8,9}.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop (Leica Galen III). $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Varian UnityPlus-300 Spektrometer bzw. Bruker Avance DPX 200 Spektrometer (mit Tetramethylsilan als innerem Standard, δ in ppm). Massenspektren: Shimadzu GC/MS QP 1000 EX, Hewlett Packard-Spektrometer (GC: 5890; MS: 5970) oder Shimadzu QP 5000 Massenspektrometer mit Direkteinlaß DI 50.

1-(2-Chlorpropionyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (5)

Zu einer Lösung von 4 mmol (740 mg) **4** in 20 ml trockenem THF werden 4 mmol (404 mg) Triethylamin und 4 mmol (508 mg) 2-Chlorpropionsäurechlorid zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit 2M Salzsäure und 5%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 920 mg (83%) braunes Öl. $^1\text{H-NMR}$: (200 MHz; d_6 -DMSO): δ = 7.19 (s-breit, 1H, Thiophen-H), 5.42-4.78 (m, 1H, CO-CH), 4.19-3.72 (m, 2H, N-CH₂), 3.51-3.03 (m, 2H, S-CH₂), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.18 (q, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂); $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 131.80, 121.10, 50.73, 27.18, 22.84, 20.88, 15.42; MS: m/e = 275 (M⁺; 100%), 184 (M⁺ - 2-Chlorpropionyl; 92%), 151 (36%); CHN-Analyse für C₁₁H₁₄ClNOS₂ (275,82): Ber.: C 47.90, H 5.12, N 5.08; Gef.: C 48.18, H 4.93, N 5.08.

1-(3-Chlorpropionyl)-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (6) und 1-Acryloyl-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (7)

Man tropft zu einer Lösung von 4 mmol (740 mg) **4** in 20 ml trockenem THF unter Rühren 4 mmol (404 mg) Triethylamin und 4 mmol (508 mg) 3-Chlorpropionylchlorid zu und läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Den Rückstand nimmt man in Ethylacetat auf und wäscht nacheinander mit 2M Salzsäure und 5%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die organische Phase wird getrocknet und einrotiert. Die beiden entstandenen Produkte trennt man säulen-chromatographisch (Toluol/Ethylacetat 9+1) und erhält die zwei Öle **6** (307 mg; 28%) und **7** (387 mg; 41%).

Verbindung 6: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 6.58 (s, 1H, Thiophen-H), 4.09-3.95 (m, 2H, N- CH_2), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2Cl), 3.24-3.11 (m, 2H, S- CH_2), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H, COCH_2), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 168.80, 142.89, 131.91, 120.60, 41.06, 39.87, 37.25, 28.62, 23.57, 15.50; MS: m/e = 275 (M^+ ; 60%), 185 (M^+ + H - 2-Chlorethylcarbonyl; 100%), 184 (M^+ - 2-Chlorethylcarbonyl; 29%), 170 (54%); CHN-Analyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNOS}_2$ (275.82): Ber.: C 47.90, H 5.12, N 5.08; Gef.: C 48.11, H 4.96, N 5.13.

Verbindung 7: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.66 (dd, J = 16.8 Hz, J = 10.3 Hz, 1H, COCH), 6.57 (s-breit, 1H, Thiophen-H), 6.43 (dd, J = 16.8 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ cis), 5.75 (dd, J = 10.3 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ trans), 4.14-4.06 (m, 2H, N- CH_2), 3.23-3.15 (m, 2H, S- CH_2), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 164.33, 142.40, 132.02, 129.01, 128.65, 121.18, 41.80, 28.71, 23.52, 15.50; MS: m/e = 239 (M^+ ; 100%), 184 (M^+ - Ethenylcarbonyl; 73%), 151 (31%); CHN-Analyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$ (239.36): Ber.: C 55.20, H 5.47, N 5.85; Gef.: C 55.04, H 5.26, N 5.90.

1-[2-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]propionyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (8)

Es werden 2 mmol (552 mg) **5** in 25 ml trockenem Ethanol gelöst und mit 2 mmol (202 mg) Triethylamin und 2 mmol (391 mg) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methylethanamin versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden refluxiert. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Ethylacetat/TEA 6+3+1) erhält man 748 mg (86%) Feststoff, der aus Ethanol umkristallisiert wird (Fp: 113°C). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.30-6.88 (m, 1H, Thiophen-H), 6.87-6.54 (m, 3H, arom. H), 3.96-3.55 (m, 3H, N- CH_2 , CO-CH), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.18-2.84 (m, 2H, S- CH_2), 2.69 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.77-2.52 (m, 4H, N- CH_2CH_3), 2.20 (s, 3H, N- CH_3), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 170.8, 149.3, 147.8, 140.1, 133.5, 122.44, 122.45, 121.1, 113.3, 112.6, 60.2, 56.3, 56.1, 55.3, 44.84, 44.80, 37.3, 34.1, 28.09, 28.00, 23.6, 16.3, 8.4; MS: m/e = 435 (M^+ ; 18%), 283 (M^+ - 3,4-Dimethoxyphenylmethyl; 100%), 222 (100%), 198 (100%), 166 (69%), 165 (Dimethoxyphenylmethyl $^+$; 100%), 150 (100%); CHN-Analyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (434.62): Ber.: C 60.80, H 6.96, N 6.45; Gef.: C 61.10, H 7.13, N 6.18.

1-[3-[N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]propionyl]-6-ethyl-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-b][1,4]thiazin (9)

Es werden 3 mmol (825 mg) **6** bzw. 3 mmol (718 mg) **7** in 15 ml trockenem Ethanol gelöst und unter Rühren mit 3 mmol (303 mg) Triethylamin und 3 mmol (544 mg) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanamin versetzt. Nach 2-stündigem Refluxieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Die getrocknete und einrotierte organische Phase wird säulenchromatographisch (Ethylacetat/Methanol/TEA 6+1+1) gereinigt. Man erhält 596 mg (47%) orangebraunes Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.83-6.69 (m, 3H, arom. H), 6.57 (s, breit, 1H, Thiophen-H), 4.01-3.91 (m, 2H, N-CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.17-3.09 (m, 2H, S-CH₂), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.86 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 2.80-2.60 (m, 5H, NH, CH₂CH₂), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 171.17, 148.76, 147.29, 142.47, 132.36, 120.83, 120.39, 111.85, 111.20, 55.80, 55.71, 51.35, 45.40, 40.82, 35.81, 34.86, 28.48, 23.54, 15.46; MS: m/e = 420 (M⁺; 16%), 269 (M⁺ - 3,4-Dimethoxyphenylmethyl; 100%), 198 (73%), 151 (42%); CHN-Analyse für C₂₁H₂₈N₂O₃S₂ (420,58): Ber.: C 59.97, H 6.71, N 6.66; Gef.: C 59.67, H 6.81, N 6.63.

Oxalat: 1 mmol (420 mg) der Verbindung **9** und 1 mmol (90 mg) Oxalsäure werden jeweils in wenig trockenem Ethanol gelöst. Nach Vereinigung der Lösungen versetzt man bis zur leichten Trübung mit absolutem Ether. Nach Auskristallisation im Kühlschrank wird das Salz abgenutscht, mit Ether nachgewaschen und getrocknet. Fp: 124°C

2H-1,4-Benzoxazin-4(3H)-carbonsäure-4-nitrophenylester (12)

25 mmol (3,38 g) 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin (**10**) werden in 80 ml trockenem THF gelöst. Zur Lösung tropft man 25 mmol (2,25 g) trockenes Triethylamin und 25 mmol (5,04 g) in wenig THF gelösten Chlorameisensäure-4-nitrophenylester. Man läßt 30 min bei Raumtemperatur rühren. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird mit Ethylacetat und 5%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und einrotiert. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Ethanol erhält man 5,42 g (72%) hellbeige Kristalle (Fp: 136-137°C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (A-Teil, J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.38 (B-Teil, J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 8.22-7.46 (m, 1H, arom. H), 7.16-6.88 (m, 3H, arom. H), 4.44-4.33 (m, 2H, O-CH₂), 4.22-3.93 (m, 2H, N-CH₂); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 155.50, 146.33, 145.16, 125.74, 125.15, 122.31, 120.69, 117.40, 65.28; MS: m/e = 300 (M⁺; 33%), 162 (M⁺ - 4-Nitrophenoxy; 86%), 134 (M⁺ - 4-

Nitrophenoxycarbonyl; 100%); CHN-Analyse für $C_{15}H_{12}N_2O_5$ (300,27): Ber.: C 60.00, H 4.03, N 9.33; Gef.: C 59.76, H 3.96, N 9.28.

2H-1,4-Benzothiazin-4(3H)-carbonsäure-4-nitrophenylester (13)

Zu einer Lösung von 20 mmol (3,02 g) 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzothiazin (**11**) in 60 ml trockenem THF werden 20 mmol (4,03 g) Chlorameisensäure-p-nitrophenylester, gelöst in wenig THF, und 20 mmol (2,83 ml) Triethylamin zugetropft. Die Reaktion ist nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur beendet. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und drei Mal mit 5%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die getrocknete, einrotierte organische Phase wird aus 2-Propanol umkristallisiert. Man erhält 4,31 g (68%) **89** (Fp: 164°C). 1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.25 (A-Teil, J = 9.0 Hz, 2H, arom. H), 7.35 (B-Teil, J = 9.0 Hz, 2H, arom. H), 7.59-7.40 (m, 1H, arom. H), 7.25-7.17 (m, 1H, arom. H), 7.16-7.04 (m, 2H, arom. H), 4.14-3.91 (m, 2H, N- CH_2), 3.36-3.24 (m, 2H, S- CH_2); ^{13}C -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.67, 151.53, 145.09, 135.57, 127.69, 126.92, 126.20, 125.11, 124.38, 122.16, 115.51, 43.60, 28.14; MS: m/e = 316 (M^+ ; 26%), 178 (M^+ - 4-Nitrophenyloxy; 87%), 166 (4-Nitrophenyloxycarboxyl $^+$; 11%), 150 (M^+ - 4-Nitrophenyloxycarboxyl; 100%), 122 (4-Nitrophenyl $^+$; 38%); CHN-Analyse für $C_{15}H_{12}N_2O_4S$ (316.33): Ber.: C 56.95, H 3.82, N 8.86; Gef.: C 56.65, H 4.02, N 8.63.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Verbindungen **14**, **15**, **16** und **17**

3 mmol (900 mg) 2H-1,4-Benzoxazin-4(3H)-carbonsäure-4-nitrophenylester (**12**) bzw. 3 mmol (948 mg) 2H-1,4-Benzothiazin-4(3H)-carbonsäure-4-nitrophenylester (**13**) werden in 15 ml absolutem THF gelöst und mit 6 mmol Amin versetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei 70°C wird das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser, 5%-iger Natronlauge und nochmals Wasser gewaschen. Die organische Phase wird nach dem Trocknen eingedampft. Man erhält nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol/TEA 8+1+1) ein Öl.

3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzoxazin (14)

3 mmol (900 mg) **12**, 6 mmol (0,6 g) N-Methylpiperazin; Ausbeute: 617 mg (79%). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.18-7.06 (m, 1H, arom. H), 6.97-6.75 (m, 3H, arom. H), 4.40-4.26 (m, 2H, O- CH_2), 3.78-3.63 (m, 2H, N- CH_2), 3.50-3.37 (m, 4H, N-(CH_2-CH_2) $_2$ -N- CH_3), 2.48-2.36 (m, 4H, N-(CH_2-CH_2) $_2$ -N- CH_3), 2.31 (s, 3H, N-(CH_2-CH_2) $_2$ -N- CH_3); ^{13}C -NMR (300

MHz, CDCl₃): δ = 158.21, 144.66, 127.81, 123.25, 120.45, 119.48, 117.17, 66.15, 54.61 (2C), 46.02, 45.92 (2C), 43.34; MS: m/e = 261 (M⁺; 100%), 204 (M⁺ - Methylaminoethyl; 12%), 162 (M⁺ - 4-Methyl-1-piperazinyl; 18%), 134 (M⁺ - (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl; 16%), 127 (M⁺ - 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin; 68%); CHN-Analyse für C₁₄H₁₉N₃O₂ (261,32): Ber.: C 64.35, H 7.33, N 16.08; Gef.: C 64.12, H 7.37, N 15.80.

Hydrochlorid: 1 mmol (261 mg) der Verbindung **14** wird in trockenem Ethylacetat gelöst und tropfenweise mit etherischer Salzsäure versetzt. Nach einigen Stunden Kühlen kristallisiert das Salz aus, wird abgenutscht und getrocknet. Fp: 232-234°C

3,4-Dihydro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2H-1,4-benzothiazin (**15**)

3 mmol (948 mg) **13**, 6 mmol (0,6 g) *N*-Methylpiperazin; Ausbeute: 540 mg (65%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.16 (m, 1H, arom. H), 7.11-6.89 (m, 3H, arom. H), 3.94-3.83 (m, 2H, Thiazin-N-CH₂), 3.34-3.15 (m, 6H, S-CH₂ / N-(CH₂-CH₂)₂-N-CH₃), 2.35-2.22 (m, 4H, N-(CH₂-CH₂)₂-N-CH₃), 2.26 (s, 3H, N-(CH₂-CH₂)₂-N-CH₃); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 158.89, 140.22, 127.49, 125.82, 124.97, 123.73, 121.78, 54.45 (2C), 46.00, 45.75 (2C), 43.76, 30.25; MS: m/e = 277 (M⁺; 19%), 220 (M⁺ - Methylaminoethyl; 14%), 178 (M⁺ - 4-Methyl-1-piperazinyl; 12%), 150 (M⁺ - (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl; 19%), 127 (M⁺ - 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzothiazin; 66%), 70 (100%); CHN-Analyse für C₁₄H₁₉N₃OS (277,38): Ber.: C 60.62, H 6.90, N 15.15; Gef.: C 60.39, H 6.75, N 14.87.

Fumarat: 1 mmol (277 mg) der Substanz **15** und 1 mmol (116 mg) Fumarsäure werden jeweils in wenig trockenem Ethanol gelöst. Nach Vereinigung der Lösungen versetzt man bis zur leichten Trübung mit absolutem Ether. Nach dem Auskristallisieren im Kühlschrank wird das Salz abgenutscht, mit Ether nachgewaschen und getrocknet. Fp: 155-158°C

N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxamid (**16**)

3 mmol (900 mg) **12**, 6 mmol (0,53 g) *N,N*-Dimethylethylendiamin; Ausbeute: 582 mg (78%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.26 (m, 1H, arom. H), 7.13-6.82 (m, 3H, arom. H), 5.97 (s-breit, 1H, CO-NH), 4.30-4.18 (m, 2H, O-CH₂), 3.91-3.81 (m, 2H, Thiazin-N-CH₂), 3.37 (dt, J = 6.0 Hz, 2H, CO-NH-CH₂), 2.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂-N-(CH₃)₂), 2.22 (s, 6H, CH₂-N-(CH₃)₂); ¹³C-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 155.37, 146.78, 126.35, 125.17, 122.65, 120.34, 117.72, 66.28, 58.02, 45.04 (2C), 40.59, 38.33; MS: m/e = 249 (M⁺; 0,2%), 135 (M⁺ + H - Dimethylaminoethylaminocarbonyl; 24%), 113 (30%), 58 (100%); CHN-Analyse für C₁₃H₁₉N₃O₂ (249,31): Ber.: C 62.63, H 7.68, N 16.85; Gef.: C 62.73, H 7.88, N 16.56.

Oxalat: 1 mmol (249 mg) der Verbindung **16** und 1 mmol (90 mg) Oxalsäure werden jeweils in wenig trockenem Ethanol gelöst. Nach Vereinigung der Lösungen versetzt man bis zur leichten Trübung mit absolutem Ether. Nach Auskristallisation im Kühlschrank wird das Salz abgenutscht, mit Ether nachgewaschen und getrocknet. Fp: 151-152°C

N-(2-Dimethylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-4-carboxamid (**17**)

3 mmol (948 mg) **13**, 6 mmol (0,53 g) *N,N*-Dimethylethylendiamin; Ausbeute: 465 mg (58%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.27-7.17 (m, 2H, arom. H), 7.14-7.01 (m, 2H, arom. H), 5.77-5.52 (m, 1H, CO-NH), 4.01-3.89 (m, 2H, Thiazin-N-CH₂), 3.31 (dt, 2H, CO-NH-CH₂), 3.23-3.10 (m, 2H, S-CH₂), 2.38 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂-N-(CH₃)₂), 2.18 (s, 6H, CH₂-N-(CH₃)₂); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 155.66, 137.06, 128.48, 127.50, 125.51, 125.29, 124.42, 58.07, 45.07 (2C), 40.96, 38.35, 28.34; MS: m/e = 265 (M⁺; 3%), 151 (M⁺ + H - Dimethylaminoethylaminocarbonyl; 26%), 115 (M⁺ - 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzothiazin; 8%); CHN-Analyse für C₁₃H₁₉N₃OS (265,37): Ber.: C 58.84, H 7.22, N 15.83; Gef.: C 59.00, H 7.37, N 15.59.

Oxalat: 1 mmol (265 mg) der Verbindung **17** und 1 mmol (90 mg) Oxalsäure werden jeweils in wenig trockenem Ethanol gelöst. Nach Vereinigung der Lösungen versetzt man bis zur leichten Trübung mit absolutem Ether. Nach Auskristallisation im Kühlschrank wird das Salz abgenutscht, mit Ether nachgewaschen und getrocknet. Fp: 139-142°C

N-[2-[*N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-*N*-methylamino]ethyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-carboxamid (**18**)

Es werden 2,5 mmol (750 mg) **12** und 4,5 mmol (1,071 g) *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-*N*-methylethan-1,2-diamin in 10 ml absolutem THF gelöst. Nach 56-stündigem Refluxieren wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit 5%-iger Natronlauge und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird nach dem Trocknen eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat/Triethylamin 9+1). Man erhält 721 mg (72%) Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.25 (m, 1H, arom. H), 7.09-6.98 (m, 1H, arom. H), 6.97-6.82 (m, 2H, arom. H), 6.79-6.61 (m, 3H, arom. H), 6.10-5.88 (m, 1H, CO-NH), 4.29-4.17 (m, 2H, O-CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.92-3.79 (m, 2H, CO-NH-CH₂), 3.44-3.29 (m, 2H, S-CH₂), 2.71-2.51 (m, 6H, CH₂-N-CH₂-CH₂), 2.29 (s, 3H, N-CH₃); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 155.32, 148.74, 147.22, 146.77, 132.57, 126.42, 125.12, 122.77, 120.35, 120.29, 117.68, 111.74, 111.12, 66.23, 59.44, 56.02, 55.77, 55.72, 41.56, 40.59, 38.14, 33.51; MS: m/e = 400 (M⁺; 1%), 248

(M⁺ - 3,4-Dimethoxyphenylmethyl; 57%), 205 (M⁺ - 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl-N-methylamino; 100%), 165 (41%), 134 (3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin⁺; 20%); CHN-Analyse für C₂₂H₂₉N₃O₄ (399,49): Ber.: C 66.14, H 7.32, N 10.52; Gef.: C 65.89, H 7.46, N 10.34.

Oxalat: 1 mmol (399 mg) der Verbindung **18** und 1 mmol (90 mg) Oxalsäure werden jeweils in wenig trockenem Ethanol gelöst. Nach Vereinigung der Lösungen versetzt man bis zur leichten Trübung mit absolutem Ether. Nach Auskristallisation im Kühlschrank wird das Salz abgenutscht, mit Ether nachgewaschen und getrocknet. Fp: 123-126°C

Literatur

- ¹ 19. Mitt.: Erker T., Schreder M. E., Studenik Ch., Arch. Pharm., im Druck.
- ² Erker T., Laimer I., Huck S., Boehm S., Studenik Ch., Heistracher P. (1996) Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **329**, 347.
- ³ Erker T. (1996) Sci. Pharm. **64**, 345.
- ⁴ Erker T. (1998) J. Het. Chem. **35**, 1.
- ⁵ Part 17: Schreder M. E., Erker T., J. Heterocycl. Chem., angenommen.
- ⁶ Cymerman-Craig J., Rogers W. P., Tate M. E. (1956) Aust. J. Chem. **9**, 397.
- ⁷ Cymerman-Craig J., Rogers W. P., Warwick G. P. (1955) Aust. J. Chem. **8**, 252.
- ⁸ Studenik Ch., Lemmens-Gruber R., Heistracher P. (1999) Biol. Pharm. Bull. **22**, 453.
- ⁹ Studenik Ch., Lemmens-Gruber R., Heistracher P. (1999) Pharmazie **54**, 330.

Eingelangt am 31. Jänner 2000
Angenommen am 3. März 2000