



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 819 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 333/36

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 339 987 3	(22)	23. 04. 90	(44)	12. 09. 91
(71)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle, DE				
(72)	Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, O - 8122 Ra- debeul, DE				
(74)	siehe (71)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von N-{3-[(1-Hydroxy)-vinyl]-thien-2-yl}-oxamsäureethylestern				

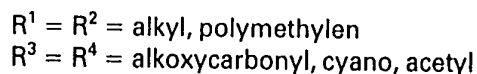
(55) Pharmazie; Synthese; Substitution; Wirkstoffentwicklung; o-Aminothiophen-carbonsäuren; Oxamsäureester;
Thieno[2,3-d][1,3]-oxazine; Acrylsäureester; Acrylnitrile

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

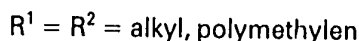
N-{3-[(1-Hydroxy)-vinyl]-thien-2-yl}-oxamsäureethylestern der allgemeinen Formel I, worin $R^1 = R^2 = \text{alkyl}$,
polymethylen; $R^3 = R^4 = \text{alkoxycarbonyl}$, cyano, acetyl bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka
und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von
2-Aminothiophen-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel III, worin $R^1 = R^2 = \text{alkyl}$, polymethylen bedeuten, durch
Umsetzung mit Oxalsäureethylesterchlorid Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin $R^1 = R^2 = \text{alkyl}$,
polymethylen bedeuten, herzustellen und diese anschließend durch Umsetzung mit CH-aciden Strukturen in
Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2, R^3 und R^4 obige Bedeutung aufweisen, zu überführen.

Patentanspruch:

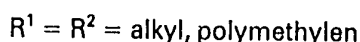
Verfahren zur Herstellung von N-{3-[(1-Hydroxy)-vinyl]-thien-2-yl}-oxamsäureethylestern der allgemeinen Formel I, worin



bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß zunächst 2-Aminothiophen-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel III, worin



bedeuten, mit Oxalsäureethylesterchlorid zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin

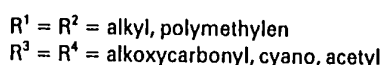


bedeuten, cyclisiert und anschließend durch Umsetzung mit CH-aciden Strukturen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-{3-[(1-Hydroxy)-vinyl]-thien-2-yl}-oxamsäureethylestern der allgemeinen Formel I, worin



bedeuten. Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

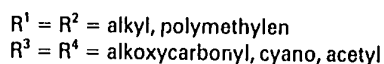
Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Fach- noch der Patentliteratur beschrieben, dagegen wird in der Literatur über vergleichbare Umsetzungen von 4-H-3,1-Benzoxazin-4-onen mit N-haltigen Dianionen berichtet (F. Chlemence et al. J. Heterocycl. Chem. 21, 1345 [1984]).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Synthese von N-{3-[(1-Hydroxy)-vinyl]-thien-2-yl}-oxamsäureethylestern der allgemeinen Formel I zu entwickeln. Mit der Darstellung einer Reihe derartig substituierter Oxamsäureester wird die Palette potentieller Arzneimittel erweitert.

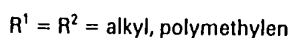
Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von N-{3-[(1-Hydroxy)-vinyl]-thien-2-yl}-oxamsäureethylestern der allgemeinen Formel I, worin

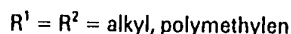


bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-Aminothiophen-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel III, worin



bedeuten, mit Oxalsäureethylesterchlorid zu 2-Ethoxycarbonylthieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen der allgemeinen Formel II, worin



bedeuten, cyclisiert und anschließend durch Umsetzung mit CH-aciden Strukturen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an folgendem Ausführungsbeispiel erläutert werden:

Beispiel 1

Darstellung von N-(4,5-Tetramethylen-3-[(2,2-dicyano-1-hydroxy)-vinyl]-thien-2-yl)-oxamsäureethylester

0,012 mol NaH und 0,012 mol Malodinitril werden in 20 ml trockenem DMF bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach setzt man 0,006 mol 2-Ethoxycarbonyl-5,6-tetramethylthieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on zu. Nach 4stündigem Rühren wird 1 ml Methanol zugegeben und anschließend in 250 ml Wasser eingegossen. Der nach Neutralisation mit verdünnter HCl entstehende Feststoff wird abgesaugt, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert.

$C_{16}H_{15}N_3O_4S$ (345,4)

Schmb.: 115–117°C; Ausbeute: 48%

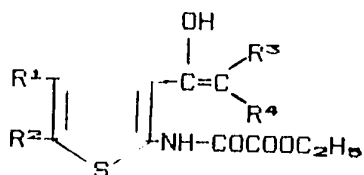
In analoger Weise werden die in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßten Verbindungen der allgemeinen Formel I dargestellt:

Tabelle

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Summen- formel	Mol- masse	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
CH ₃	CH ₃	CN	CN	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	319,3	157–161	45
–(CH ₂) ₄ –		COOCH ₃	COOCH ₃	C ₁₀ H ₂₁ NO ₆ S	399,4	127–132	61
CH ₃	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆ S	385,4	144–145	53
–(CH ₂) ₄ –		COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₆ NO ₆ S	439,5	145–151	49
CH ₃	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₃ NO ₆ S	413,4	120–125	51
CH ₃	CH ₃	COOCH ₃	CN	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	352,4	185–191	41
–(CH ₂) ₄ –		COOC ₂ H ₅	CN	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	392,4	180–186	35
CH ₃	CH ₃	COOC ₂ H ₅	CN	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	366,4	150–155	51
–(CH ₂) ₄ –		COOC ₂ H ₅	COCH ₃	C ₁₉ H ₂₃ NO ₇ S	409,5	130–136	34

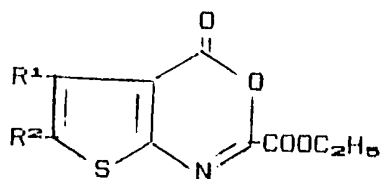
Formelblatt

Formel I



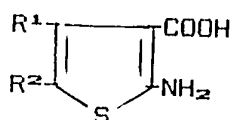
$R^1 = R^2 =$ alkyl, polymethylen
 $R^3 = R^4 =$ alkoxy-carbonyl, cyano,
 acetyl

Formel II



$R^1 = R^2 =$ alkyl, polymethylen

Formel III



$R^1 = R^2 =$ alkyl, polymethylen