



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 240 891 A1

4(51) C 07 D 495/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 275 604 2	(22)	26.04.85	(44)	19.11.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD
(72)	Böhm, Ralf, Doz. Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Günter, Dr. Dipl.-Chem.; Schleiermacher, Eckhard, Dipl.-Pharmaz., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren
------	---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 3-carbamoyl- bzw. 3-alkoxycarbonylsubstituierten 2-Aminothiophenen der allgemeinen Formel II, worin R^1 , R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl, R^3 = amino, alkoxy bedeuten, 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Bernsteinsäureanhydrid in der Schmelze, wobei die anfallenden N-(3-Carbamoyl- bzw. 3-Alkoxycarbonylthien-2-yl)-bernsteinsäuremonoamide der allgemeinen Formel III entweder mit Lauge oder konzentrierter Ammoniaklösung zu den Endprodukten cyclisiert werden.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 3-carbamoyl- bzw. 3-alkoxycarbonyl-substituierte 2-Aminothiophene der allgemeinen Formel II,

worin

R^1, R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl,

R^3 = amino, alkoxy

bedeuten,

mit Bernsteinsäureanhydrid in einer Schmelze zu N-(3-Carbamoyl- bzw. 3-Alkoxycarbonylthien-2-yl)-

bernsteinsäuremonoamiden der allgemeinen Formel III, worin R^1, R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und diese anschließend entweder mit Lauge oder mit konzentrierter Ammoniaklösung cyclisiert werden.

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I,

worin

R^1, R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl

bedeuten.

Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Berichtet wird lediglich über analoge Thieno/2,3-d/-pyrimidin-2-ylcarbonsäuren und -essigsäuren bzw. über einige ihrer Derivate.

(DD 0152129, WP C 07 D 267719/7, WP C 07 D 267718/0, J. Heterocycl. Chem. 17, 1497 [1980], J. Heterocycl. Chem. 21, 375 [1984])

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I,

worin

R^1, R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl

bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 4,5-substituierte 2-Aminothiophen-3-carbonsäureester und -amide der allgemeinen Formel II,

worin

R^1, R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl,

R^3 = amino, alkoxy

bedeuten,

mit Bernsteinsäureanhydrid in der Schmelze zu N-(Thien-2-yl)-bernsteinsäuremonoamiden der allgemeinen Formel III,

worin

R^1, R^2 = H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl,

R^3 = amino, alkoxy

bedeuten,

umgesetzt werden. Die dabei anfallenden N-(3-Carbamoylthien-2-yl)-bernsteinsäuremonoamide können durch Behandlung mit mittelstarker Lauge sowohl aus der obigen Reaktionsschmelze als auch aus dem aufgearbeiteten, reinen

Bernsteinsäuremonoamid zu den 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-2-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I,

worin R^1 und R^2 obige Bedeutung besitzen, cyclisiert werden. Aus den bei der Acylierung mit Bernsteinsäureanhydrid

anfallenden N-(3-Alkoxycarbonylthien-2-yl)-bernsteinsäuremonoamiden lassen sich die Propionsäuren der allgemeinen

Formel I durch Umsetzung mit konzentrierter Ammoniaklösung unter milden Bedingungen ebenfalls synthetisieren. Die

Aufarbeitung der erhaltenen Produkte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Die Erfindung soll nachfolgend an zwei Beispielen erläutert werden:

Beispiel 1**N-(3-Carbamoyl-4,5-tetramethylthien-2-yl)-bernsteinsäuremonoamid**

0,01 mol 2-Amino-4,5-tetramethylthiophen-3-carbonsäureamid werden mit 0,01 mol Bernsteinsäureanhydrid gemischt und 2 Minuten zur Schmelze erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Masse gepulvert und mit 50 ml 2%iger NaOH 15 Minuten verrührt. Nach Filtration wird die Verbindung durch Ansäuern mit verdünnter HCl ausgefällt, mit viel warmem Wasser gewaschen, nochmals aus Laugen umgefällt und getrocknet.

Schmelzpunkt: 215–225°C (Zers.), Ausbeute: 27 %

In analoger Weise hergestellte Bernsteinsäuremonoamide (entsprechend Formel III) sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

R ¹	R ²	R ³	Summenformel	Molmasse	Fp. (°C)	Ausbeute (%)
CH ₃	CH ₃	NH ₂	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	270,3	200–205 (Zers.)	37
H	C ₆ H ₅	NH ₂	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	318,3	220–225 (Zers.)	56
CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₇ NO ₅ S	299,3	144–146	47
	–(CH ₂) ₄ –	OC ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S	325,4	154–156	42
	–(CH ₂) ₅ –	OC ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ S	135–137	135–137	69
C ₆ H ₅	H	OC ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₁ NOS			
C ₆ H ₅	CH ₃	OC ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ S	361,4	104–106	36
CH ₃	C ₂ H ₅ O ₂ C	OC ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₉ NO ₇ S	357,4	163–165	11
	–(CH ₂) ₄ –	OCH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S	311,4	149–153	54

Beispiel 2**3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-2-yl)-propionsäuren (entsprechend Formel I)****Methode A**

1 g des entsprechenden Bernsteinsäuremonoamids (gemäß Formel III), erhalten aus 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamiden und Bernsteinsäureanhydrid, wird in 30 ml 2%iger Natronlauge am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Filtrieren wird die gebildete Propionsäure mit verdünnter Salzsäure ausgefällt. Das Produkt wird anschließend aus Lauge mehrmals umgefällt, mit viel warmem Wasser gewaschen und getrocknet.

Methode B

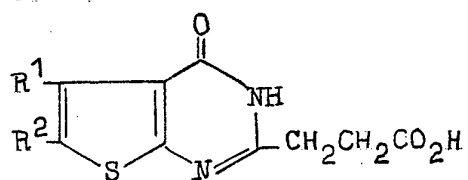
Das bei der Darstellung der Bernsteinsäuremonoamide (gemäß Formel III) aus 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamiden und Bernsteinsäureanhydrid durch Schmelzen (siehe Beispiel 1) erhaltene Produkt wird nach dem Erstarren ohne Reinigung oder Isolierung in 2%iger Natronlauge aufgenommen und nach Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Methode A.

Methode C

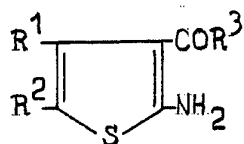
Die nach dem Aufschmelzen von 2-Aminothiophen-3-carbonsäureestern und Bernsteinsäureanhydrid (siehe Beispiel 1) erhaltene Masse wird nach Abkühlen und Erstarren in einem verschlossenen Gefäß längere Zeit mit 30 ml konzentriertem Ammoniak stehen gelassen. Die Reaktion wird dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung wird filtriert und mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Der dabei anfallende Niederschlag wird analog Methode A aufgearbeitet. Die nach den Methoden A, B oder C erhaltenen 3-(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-2-yl)-propionsäuren (entsprechend Formel I) sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

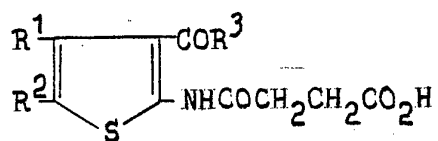
R ¹	R ²	Summenformel	Molmasse	Fp. (°C)	Methode	Ausbeute (%)
CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	252,3	225 (Zers.)	A	75
	–(CH ₂) ₄ –	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	278,3	225 (Zers.)	C	60
					A	90
					B	36
					C	60
	–(CH ₂) ₅ –	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	292,3	220 (Zers.)	C	68
H	C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	300,3	220 (Zers.)	A	80
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	314,4	215 (Zers.)	C	63



Formel I



Formel II



Formel III

$R^1, R^2 = \text{H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl}$

$R^1, R^2 = \text{H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl,}$
 $R^3 = \text{amino, alkoxy}$

$R^1, R^2 = \text{H, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxycarbonyl,}$
 $R^3 = \text{amino, alkoxy}$