



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 249 021 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 / 287 589 3

(22) 05.03.86

(44) 26.08.87

(71) Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yliden)-acetonitrilen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitrilen der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2 = Polymethylen; R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen; R^4 = Alkoxycarbonyl, Cyano bedeuten. Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 2-Aminothiophen-3-carbonsäureaniliden der allgemeinen Formel II, worin R^1, R^2 = Polymethylen; R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen bedeuten, 2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitrile darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit 3,3-Bismethylthioacrylnitrilen der allgemeinen Formel III, worin R^4 obige Bedeutung besitzt, in siedendem Dimethylformamid und Basekatalyse.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitrilen der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = Polymethylen,

R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen,

R^4 = Alkoxycarbonyl, Cyano

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 2-Aminothiophen-3-carbonsäureanilide der allgemeinen Formel II,

worin R^1, R^2 = Polymethylen,

R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen

bedeuten,

mit 3,3-Bismethylthioacrylnitrilen der allgemeinen Formel III, worin R^4 obige Bedeutung besitzt, unter Rückfluß in Dimethylformamid und alkalischer Katalysator zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitrilen der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = Polymethylen,

R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen,

R^4 = Alkoxycarbonyl, Cyano

bedeuten.

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bisher weder aus der Patent- noch aus der Fachliteratur bekannt. Berichtet wird lediglich über 3-Aryl-2-methyl-3,4-dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidine als Methaqualonanaloga.

Afinidad 30, 119, 125 (1973); Arch. Pharm. 309, 908 (1976); Acta pharm. suecica 5, 563 (1968);

Ger. Offen. 2210503 (C. A. 77, 16475);

Jap. Pat. 7242271 (C. A. 85, 16015).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitrile der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitrilen der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = Polymethylen,

R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen,

R^4 = Alkoxycarbonyl, Cyano

bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-Aminothiophen-3-carbonsäureanilide der allgemeinen Formel II,

worin R^1, R^2 = Polymethylen,

R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen

bedeuten,

mit 3,3-Bismethylthioacrylnitrilen der allgemeinen Formel III,

worin R^4 = Alkoxycarbonyl, Cyano

bedeutet,

in Dimethylformamid in der Siedehitze unter Basekatalyse zu den 2-(3-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitrilen der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2, R^3 und R^4 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt werden.

Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll an folgendem Beispiel erläutert werden:

Beispiel (allgemeine Vorschrift)

0,01 mol 2-Aminothiophen-3-carbonsäureanilid und 0,01 mol 3,3-Bismethylthio-2-alkoxycarbonylacrylnitril bzw. 3,3-Bismethylthio-2-cyanoacrylnitril werden unter Zugabe von 1 g Na_2CO_3 in 20 mol DMF 2 bis 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen gießt man auf das dreifache Volumen Wasser und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Nach dieser allgemeinen Vorschrift werden folgende Verbindungen dargestellt:

2-Methoxycarbonyl-2-(3-phenyl-5,6-tetramethylen-4-oxothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, (379,4)

Schmelzpunkt: 140°C (Zers. ab), Ausbeute: 18%

2-Methoxycarbonyl-2-(3-o-methoxyphenyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, (409,4)

Schmelzpunkt: 207–210°C, Ausbeute: 37%

2-Methoxycarbonyl-2-(3-o-tolyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, (393,4)

Schmelzpunkt: 188–190°C, Ausbeute: 28%

2-Methoxycarbonyl-2-(3-m-tolyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, (393,4)

Schmelzpunkt: 141–144°C, Ausbeute: 59%

2-Methoxycarbonyl-2-(3-o-chlorphenyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$, (413,9)

Schmelzpunkt: 217–222°C, Ausbeute: 15%

2-Methoxycarbonyl-2-(3-m-chlorphenyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$, (413,9)

Schmelzpunkt: 225–228°C, Ausbeute: 78%

2-Methoxycarbonyl-2-(3-p-chlorphenyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$, (413,9)

Schmelzpunkt: 215–218°C, Ausbeute: 52%

2-Cyano-2-(3-phenyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$, (346,4)

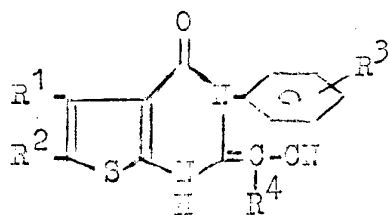
Schmelzpunkt: 260°C (Zers. ab), Ausbeute: 47%

2-Cyano-2-(3-o-methoxyphenyl-5,6-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-acetonitril

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, (376,4)

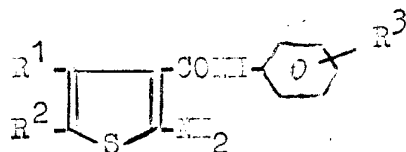
Schmelzpunkt: 270°C (Zers. ab), Ausbeute: 44%

Formelblatt



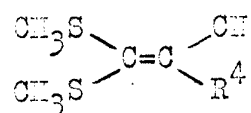
R^1, R^2 = Polymethylen,
 R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen,
 R^4 = Alkoxy-carbonyl, Cyano

Formel I



R^1, R^2 = Polymethylen,
 R^3 = H, Alkyl, Alkoxy, Halogen

Formel II



R^4 = Alkoxy-carbonyl, Cyano

Formel III