



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 272 078 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 / 289 134 6	(22)	15.04.86	(44)	27.09.89
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD

(72) Kretschmar, Egon, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Meisel, Peter, Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Grupe, Renate, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten 2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäure-Derivaten

(57) In 6-Stellung substituierte 2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäurederivate der Formel I mit antianaphylaktischen und antihistaminergen Wirkungen können dadurch hergestellt werden, daß man ein 6-substituiertes 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel II bzw. das Natriumsalz der Säure, worin R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung besitzen, mit Acylierungsmitteln umsetzt.

Erfindungsansprüche

1. Verfahren zur Herstellung 6-substituierter 2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen Acylrest, insbesondere den Formyl- oder Acetylrest, oder einen Benzoyl-, Acetacetyl-, Alkoxy- oder Alkoxy-malonylrest bedeutet, worin die Alkoxyreste 1 bis 4 C-Atome besitzen können, R^2 eine Nitril-, Carboxy- oder Carboxamidgruppe, eine N-Alkylcarboxamid-, Alkoxy-carbonylgruppe, worin die Alkyl- bzw. Alkoxyreste 1 bis 4 C-Atome besitzen können, oder eine durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituierte N-Arylcarboxamidgruppe bedeutet und R^3 den Methyl- oder Benzylrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 6-substituiertes 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel II bzw. das Natriumsalz der Säure, worin R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung besitzen, mit Acylierungsmitteln umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in An- oder Abwesenheit von inerten organischen Lösungsmitteln, z.B. Benzen oder Chloroform, durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Acylierungsmittel Ameisensäure, Formamid, Acetanhydrid, Acetylchlorid, Benzoylchlorid, Oxalsäurediethylester, Oxalsäureethylesterchlorid, Malonsäurediethylester, Acetessigsäureethylester eingesetzt werden.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur durchgeführt wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten 2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäurederivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 6-substituierter 2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen Acylrest, insbesondere den Formyl- oder Acetylrest, oder einen Benzoyl-, Acetacetyl-, Alkoxy- oder Alkoxy-malonylrest bedeutet, worin die Alkoxyreste 1 bis 4 C-Atome besitzen können, R^2 eine Nitril-, Carboxy- oder Carboxamidgruppe, eine N-Alkylcarboxamid-, Alkoxy-carbonylgruppe, worin die Alkyl- bzw. Alkoxyreste 1 bis 4 C-Atome besitzen können, oder eine durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituierte N-Aryl-carboxamidgruppe bedeutet und R^3 den Methyl- oder Benzylrest bedeutet.

Diese Verbindungen wirken antianaphylaktisch und antihistaminerg und eignen sich zur Behandlung von Allergien. Sie sind außerdem Zwischenprodukte biologisch aktiver Substanzen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Nachteile der bekannten Antiallergika sind die sedierenden Nebenwirkungen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden bisher nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung werden neue Antiallergika auf technisch einfache Weise erhalten, welche die Nachteile der bisher bekannten Wirkstoffe nicht besitzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, neue Antiallergika in technisch vergleichsweise einfacher Art herzustellen, welche die Nachteile der bisher bekannten Wirkstoffe nicht besitzen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt werden, daß man ein 6-substituiertes 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno- $\langle$ 2,3-c $\rangle$ pyridin-3-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel II bzw. das Natriumsalz der Säure, worin R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung besitzen, mit Acylierungsmitteln umsetzt.

Als Acylierungsmittel eignen sich alle funktionellen Derivate von R^1 , die in der Lage sind, diesen Rest in die Verbindung der Formel II einzuführen, wie Ameisensäure, Formamid, Acetanhydrid, Benzoylchlorid, Oxalsäurediethylester, Oxalsäureethylesterchlorid, Malonsäurediethylester, Acetessigsäureethylester. Die Umsetzung wird in An- oder Abwesenheit von inerten organischen Lösungsmitteln wie Benzen oder Chloroform durchgeführt.

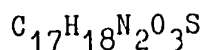
Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bis zur Rückflußtemperatur, durchgeführt werden.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in der R^2 einen Carboxyrest bedeutet, werden durch Verseifung, vorzugsweise mit NaOH oder KOH, von 6-substituierten 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-carbonsäure-alkylestern hergestellt. Bedeutet R^2 eine N-Alkylcarboxamidgruppe, worin die Alkylreste 1 bis 4 C-Atome besitzen, oder eine durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituierte N-Arylcarboxamidgruppe, so werden diese Verbindungen der allgemeinen Formel II nach GEWALD, K. (Chem. Ber. 99, 34 (1966)) durch Umsetzung von 1-Methyl-4-piperidion oder 1-Benzyl-4-piperidion mit einem Nitril der allgemeinen Formel III, in welcher R^2 die oben genannte Bedeutung besitzt und Schwefel in Gegenwart einer organischen Phase, vorzugsweise eines stark basischen sekundären oder tertiären Amins, hergestellt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2-Acetylamino-3-carboxy-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin



31 g (0,1 Mol) 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-natrium-carboxylat in 50 ml Chloroform werden mit 20 ml Acetanhydrid versetzt und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Es wird filtriert, der Rückstand mit 300 ml Wasser erhitzt und heiß filtriert.

Fp.: 223 - 228 °C; Ausbeute: 24 g

Beispiel 2

2-Benzoylamino-3-carboxy-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-thieno-
 [2,3-c]pyridin
 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

6,2 g (0,02 Mol) 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
 $\text{[2,3-c]pyridin-3-natrium-carboxylat}$ werden in 30 ml Wasser
 gelöst und 2,8 g (0,02 Mol) Benzoylchlorid in 50 ml Benzen
 unter Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Das Gemisch wird
 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Benzen verdünnt
 und abgesaugt.

Fp.: 225 - 230 °C (aus Benzen); Ausbeute: 2,1 g.

Beispiel 3

2-Acetylamino-3-carbethoxy-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
 [2,3-c]pyridin
 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

63,2 g (0,2 Mol) 2-Amino-3-carbethoxy-6-benzyl-4,5,6,7-tetra-
 hydro-thieno [2,3-c]pyridin und 40 ml Acetanhydrid in 100 ml
 Chloroform werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lö-
 sung wird mit 600 ml Wasser versetzt, geschüttelt und die Pha-
 sen getrennt. Die Chloroform-Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet
 und das Lösungsmittel unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert.
 Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 105 - 107 °C; Ausbeute: 64,7 g.

Beispiel 4

2-Formylamino-3-carbethoxy-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
 [2,3-c]pyridin
 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

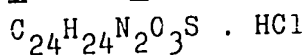
15,8 g (0,05 Mol) 2-Amino-3-carbethoxy-6-benzyl-4,5,6,7-tetra-
 hydro-thieno [2,3-c]pyridin und 50 ml Formamid werden 4 Stunden
 bei 150 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird dekantiert und der

Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 152 - 154 °C; Ausbeute: 2,6 g.

Beispiel 5

2-Benzoylamino-3-carbethoxy-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-Hydrochlorid



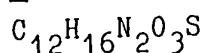
Zu 15,8 g (0,05 Mol) 2-Amino-3-carbethoxy-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin, in 150 ml wasserfreiem Benzen werden 7 g (0,05 Mol) Benzoylchlorid zugetropft und das Gemisch 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wird abgesaugt, mit Benzen gewaschen und ^{x)}Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 245 - 248 °C; Ausbeute: 13,2 g.

x) aus

Beispiel 6

2-Formylamino-3-carbethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin

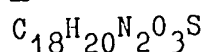


12 g (0,05 Mol) 2-Amino-3-carbethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 50 ml Ameisensäure werden 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Unter Wasserstrahlvakuum wird die Lösung bis zur Hälfte eingengt. Mit konzentrierter NH_4OH wird das Rohprodukt ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 87 - 90 °C; Ausbeute: 6 g.

Beispiel 7

2-Benzoylamino-3-carbethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin



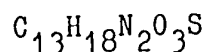
Zu 23 g (0,1 Mol) 2-Amino-3-carbethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 150 ml Pyridin werden 17 g

(0,12 Mol) Benzoylchlorid getropft. Das Gemisch wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wird abgesaugt und mit Ethanol ausgekocht.

Fp.: 255 - 258 °C; Ausbeute: 11 g.

Beispiel 8

2-Acetylamino-3-carbethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin

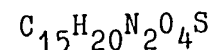


Es wird wie in Beispiel 3 gearbeitet, jedoch anstelle von Chloroform Benzen als Lösungsmittel eingesetzt.

Fp.: 137 - 141 °C (aus Benzen); Ausbeute: 32 g.

Beispiel 9

2-Acetylacetamino-3-carbethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-
thieno[2,3-c]pyridin

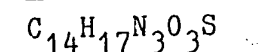


12 g (0,05 Mol) 2-Amino-3-carbethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 50 ml Acetessigsäureethyl-ester werden 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 142 - 144 °C; Ausbeute: 5 g.

Beispiel 10

2-Ethoxymalonylamino-3-cyan-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin



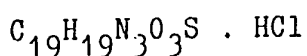
5 g (0,025 Mol) 2-Amino-3-cyan-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin und 30 ml Malonsäurediethylester werden 4 Stunden

unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt und das Rohprodukt aus Butanol umkristallisiert.

Fp.: 155 - 160 °C; Ausbeute: 2,5 g

Beispiel 11

2-Ethoxalylamino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-Hydrochlorid

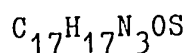


6,3 g (0,02 Mol) 2-Amino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 60 ml Dioxan und 4 g (0,04 Mol) Triethylamin werden mit 5,6 g (0,04 Mol) Oxalsäureethylesterchlorid in 20 ml Dioxan bei 10 °C unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 10 - 15 °C gerührt. Das Rohprodukt wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Fp.: 220 - 225 °C; Ausbeute: 2,8 g.

Beispiel 12

2-Acetyl-amino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin



3,15 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 10 ml Acetanhydrid in 50 ml Chloroform werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit 200 ml Wasser versetzt, geschüttelt und die Phasen getrennt. Die Chloroform-Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 212 - 214 °C; Ausbeute: 2,3 g.

Beispiel 13

2-Formylamino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin
 $C_{16}H_{15}N_3O_2S$

3,1 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 50 ml 25%iger Ameisensäure werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 218 - 220 °C; Ausbeute: 1,5 g.

Beispiel 14

2-Ethoxymalonylamino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin
 $C_{20}H_{21}N_3O_3S$

3,1 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 25 ml Malonsäurediethylester werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird in heißem Aceton gelöst und das Rohprodukt mit Wasser ausgefällt, das zur Reinigung mit Ether verrieben wird.

Fp.: 110 - 115 °C; Ausbeute: 3,2 g.

Beispiel 15

2-Acetylacetamino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin
 $C_{19}H_{19}N_3O_2S$

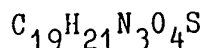
3,1 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-cyan-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 25 ml Acetessigsäureethylester werden 2 Stunden bei 170 °C (Badtemperatur) erhitzt. Die Lösung wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand aus Ethanol

umkristallisiert.

Fp.: 175 - 177 °C; Ausbeute: 2 g.

Beispiel 16

2-Ethoxalylamino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonamid

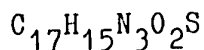


6,85 g (0,02 Mol) 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonamid und 6 g (0,04 Mol) Oxalsäurediethylester werden im offenen Kölbchen 4 Stunden bei 140 °C (Badtemperatur) erhitzt. Das feste Reaktionsprodukt wird mit Ethanol ausgekocht und der Rückstand mit Ether, danach mit wasserfreiem Aceton verrieben.

Fp.: 175 - 195 °C; Ausbeute: 2 g.

Beispiel 17

2-Acetylamino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonamid

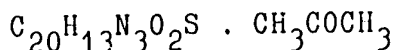


6 g (0,0175 Mol) 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonamid und 18 ml Acetanhydrid in 50 ml Chloroform werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit ca. 200 ml Wasser versetzt, geschüttelt und die Phasen getrennt. Die Chloroform-Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Fp.: 199 - 202 °C; Ausbeute: 3,7 g.

Beispiel 18

2-Ethoxymalonylamino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-3-carbonamid

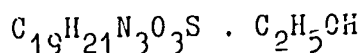


3,4 g (0,01 Mol) 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-3-carbonamid und 25 ml Malonsäurediethyl-
ester werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird
unter Wasserstrahlvakuum eingeengt, der Rückstand in ca. 20 ml
Aceton in der Hitze gelöst, 2 ml Isopropanol zugegeben und mit
Wasser das Produkt ausgefällt.

Fp.: 135 - 140 °C; Ausbeute: 1,5 g.

Beispiel 19

2-Acetylacetamino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]-
pyridin-3-carbonamid

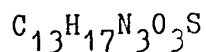


3,4 g (0,01 Mol) 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-3-carbonamid und 25 ml Acetessigsäureethyl-
ester werden 1 Stunde bei 170 °C (Badtemperatur) erhitzt. Die
Lösung wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand
wird mit Benzen aufgeköcht, abgesaugt und aus Ethanol umkristal-
lisiert.

Fp.: 164 - 167 °C; Ausbeute 1 g.

Beispiel 20

2-Acetylacetamino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]-
pyridin-3-carbonamid

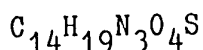


2,4 g (0,01 Mol) 2-Amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-3-carbonamid und 25 ml Acetessigsäureethylester
werden 1 Stunde bei 170 °C (Badtemperatur) erhitzt. Die Lösung
wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand mit

Petrolether, anschließend mit wasserfreiem Aceton, verrieben.
Fp.: 165 - 175 °C; Ausbeute: 1 g.

Beispiel 21

2-Ethoxymalonylamino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-3-carbonamid

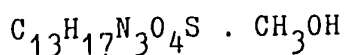


2,4 g (0,01 Mol) 2-Amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-3-carbonamid und 25 ml Malonsäurediethylester
werden 2 Stunden bei 180 °C (Badtemperatur) erhitzt. Die Lö-
sung wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt, der Rückstand mit
Ether verrieben und aus Methanol umkristallisiert.

Fp.: 166 - 169 °C; Ausbeute: 0,8 g.

Beispiel 22

2-Ethoxalylamino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]-
pyridin-3-carbonamid

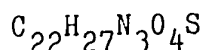


4,8 g (0,02 Mol) 2-Amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-
[2,3-c]pyridin-3-carbonamid und 6 g (0,04 Mol) Oxalsäurediethyl-
ester werden im offenen Kölbchen 3 Stunden bei 160 °C (Badtempe-
ratur) erhitzt. Die erstarrte Schmelze wird mit Methanol er-
hitzt, filtriert und das Lösungsmittel unter Wasserstrahlvakuum
abdestilliert. Der Rückstand wird mit Ether verrieben.

Fp.: 142 - 148 °C; Ausbeute: 2,3 g.

Beispiel 23

2-Ethoxalylamino-3-N-n-propylcarbonamido-6-benzyl-4,5,6,7-tetra-
hydro-thieno[2,3-c]pyridin



Zu 3,29 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-N-n-propylcarbonamido-6-benzyl-
4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 50 ml Pyridin wer-
den bei 0 °C 2,8 g (0,03 Mol) Oxalsäureethylesterchlorid zuge-

tropft. Die Lösung wird nach 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 500 ml Wasser versetzt und filtriert. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.
Fp.: 145 - 147 °C; Ausbeute: 0,7 g.

Beispiel 24

2-Ethoxymalonylamino-3-N-n-propyl-carbonamido-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin
 $C_{23}H_{29}N_3O_4S$

3,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-N-n-propyl-carbonamido-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 25 ml Malonsäurediethylester werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der überschüssige Ester wird unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.
Fp.: 125 - 128 °C; Ausbeute: 1,4 g.

Beispiel 25

2-Acetylacetamino-3-N-n-propyl-carbonamido-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin
 $C_{22}H_{27}N_3O_3S$

3,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-N-n-propyl-carbonamido-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin und 25 ml Acetessigsäureethylester werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird unter Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.
Fp.: 160 - 161 °C; Ausbeute: 2,2 g.

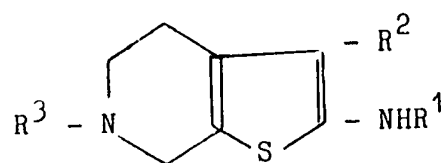
Beispiel 26

2-Ethoxyalylamino-3-(2-methylphenyl-N-carbonamido)-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin
 $C_{26}H_{27}N_3O_4S$

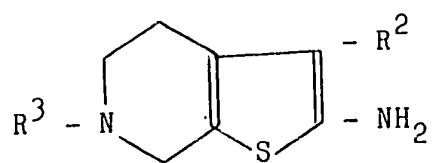
Zu 3,77 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-(2-methylphenyl-N-carbonamido)-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 50 ml

Pyridin werden 2,8 g (0,02 Mol) Oxalsäureethylesterchlorid zugetropft. Das Gemisch wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, blank filtriert und die Lösung mit der vierfachen Menge Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

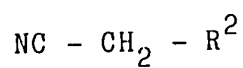
Fp.: 115 °C; Ausbeute: 2,5 g.



I



II



III