(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 821 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 409/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 339 986 5	(22)	23.04.90	(44)	12.09.91

(71) siehe (73)
(72) Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Böhm, Ralf, Prof. Dr., DE
(73) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, Universitätsplatz 10, O - 4010 Halle, DE
(74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-3-hydroxy-3[2-(pyrroli-din2,5-dion-1yl)-thien-3-yl]-acylsäureestern

(55) Pharmazie; Synthese; Substitution; Wirkstoffentwicklung; Bernsteinsäureimide; Bernsteinsäureesteramide; o-Aminothiophencarbonsäuren; Acrylsäureester; Acrylnitrile; Thieno[2,3-d][1,3]-oxazine

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-3-hydroxy-3-[2-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-thien-3-yl]-acrylsäureester der allgemeinen Formel I, worin R^1 = R^2 = alkyl, polymethylen; R^3 = alkyl 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 = alkyl, polymethylen bedeuten, durch Umsetzung mit Bernsteinsäuremethylesterchlorid Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^1 = R^2 = alkyl, polymethylen; R^4 = alkyl bedeuten, herzustellen und diese anschließend durch Umsetzung mit Cyanessigsäureestern in Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2 und R^3 obige Bedeutung aufweisen, zu überführen.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-3-hydroxy-3-[2-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-thien-3-yl]-acrylsäureestern der allgemeinen Formel I, worin

$R^1 = R^2$ = alkyl, polymethylen
R^3 = alkyl

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

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

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

$R^1 = R^2$ = alkyl, polymethylen
R^4 = alkyl

bedeuten, cyclisiert und anschließend durch Umsetzung mit Cyanessigsäureestern in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-3-hydroxy-3-[2-(pyrrolidon-2,5-dion-1-yl)-thien-3-yl]-acrylsäureestern, worin

$R^1 = R^2$ = alkyl, polymethylen
R^4 = alkyl

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 4H-3,1-Benzoxazin-4-onen mit N-haltigen Dianionen berichtet (F. Clemence et al. J. Heterocycl. Chem. 21, 1345 [1984]).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Synthese von 2-Cyano-3-hydroxy-3-[2-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-thien-3-yl]-acrylsäureestern zu entwickeln. Mit der Darstellung einer Reihe derartig substituierter Verbindungne wird die Palette potentieller Arzneimittel erweitert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2-Cyano-3-hydroxy-3-[2-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-thien-3-yl]-acrylsäureestern der allgemeinen Formel I, worin

$R^1 = R^2$ = alkyl, polymethylen
R^3 = alkyl

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

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

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

$R^1 = R^2$ = alkyl, polymethylen
R_4 = alkyl

bedeuten, cyclisiert und anschließend durch Umsetzung mit Cyanessigsäureestern 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 2 Ausführungsbeispielen erläutert werden:

Beispiel 1

Darstellung von 3-(5,6-Tetramethylen-4-oxothieno[2,3-d][1,3]-oxazin-2-yl)-propionsäuremethylester

0,025 mol 2-Amino-4,5-tetramethylen-thiophen-3-carbonsäure werden in 25 ml trockenem Pyridin gelöst. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur 0,051 mol Bernsteinsäuremethylesterchlorid zu und erhitzt danach noch eine Stunde bei 40 °C auf dem Wasserbad. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, der sich nach einiger Zeit bildende Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

$C_{14}H_{15}NO_4S$ (293,3)

Schmb.: 165–168 °C; Ausbeute: 36 %

In analoger Weise wurde dargestellt:

3-(5,6-Dimethyl-4-oxothieno[2,3-d][1,3]oxazin-2-yl)-propionsäuremethylester

$C_{12}H_{13}NO_4S$ (267,3)

Schmb.: 165–170 °C; Ausbeute: 31 %

Beispiel 2

Darstellung von 2-Cyano-3-hydroxy-3-[2-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-4,5-tetramethylenthien-3-yl]-acrylsäuremethylester

0,012 mol NaH und 0,012 mol Cyanessigsäureethylester werden in 20 ml trockenem DMF bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach setzt man 0,006 mol 3-(5,6-Tetramethylen-4-oxothieno[2,3-d][1,3]oxazin-2-yl)-propionsäuremethylester zu und rührt weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von einem ml Methanol gießt man auf 250 ml Wasser, saugt den sich bildenden Niederschlag ab, trocknet ihn und kristallisiert aus Essigsäureethylester um.

$C_{17}H_{16}N_2O_5S$ (360,4)

Schmb.: 222–226 °C; Ausbeute: 37 %

In analoger Weise wurde dargestellt:

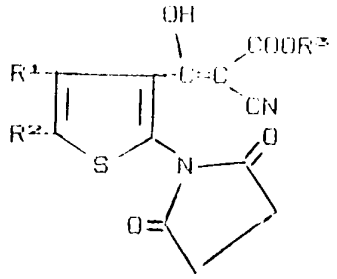
2-Cyano-3-hydroxy-3-[2-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-4,5-tetramethylenthien-3-yl]-acrylsäureethylester

$C_{18}H_{18}N_2O_5S$ (347,4)

Schmb.: 202–205 °C; Ausbeute: 37 %

Formelblatt

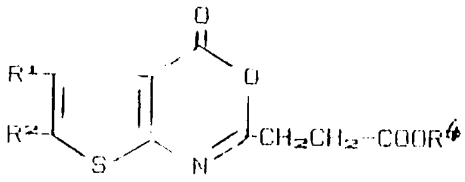
Formel I



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

$R^3 =$ alkyl

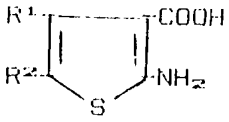
Formel II



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

$R^4 =$ alkyl

Formel III



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