



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 820 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

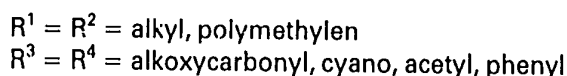
(21)	DD C 07 D / 339 988 1	(22)	23.04.90	(44)	12.09.91
(71)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, Universitätsplatz 10, O - 4010 Halle, DE				
(72)	Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, O - 8122 Radebeul, DE				
(74)	siehe (71)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-3-[(2-acetamino)-thien-3-yl]-acrylsäureestern und -nitrilen				

(55) Pharmazie; Synthese; Substitution; Wirkstoffentwicklung; Thiophencarbonsäuren; Acrylsäureester; Acrylnitrile; Thieno-[2,3-d][3,1]oxazin-4-one

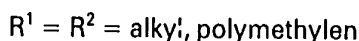
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-3-[(2-acetamino)-thien-3-yl]-acrylsäureestern und -nitrilen der allgemeinen Formel I, worin $R^1 = R^2 = \text{alkyl, polymethylen}$; $R^3 = R^4 = \text{alkoxycarbonyl, cyano, acetyl, phenyl}$ bedeuten. Diese Verbindungen stellen 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 Acetanhydrid 2-Methyl-thieno[2,3-d][1,3]-oxazin-4-one 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:

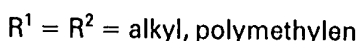
Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-3-[(2-acetamino)-thien-3-yl]-acrylsäureestern und -nitrilen der allgemeinen Formel I, worin



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



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

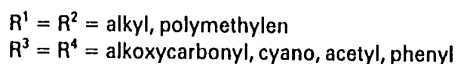


bedeuten, cyclisiert und anschließend diese 2-Methyl-thieno-[2,3-d][1,3]oxazin-4-one durch Umsetzung mit CH-aciden Strukturen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-3-[(2-acetamino)-thien-3-yl]-acrylsäureestern und -nitrilen, worin



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

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

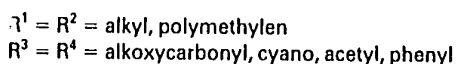
Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Fach- noch der Patentliteratur beschrieben, dagegen wird in der Literatur über vergleichbare Umsetzungen von 4H-3,1-Benzoxazin-4-onen mit N-haltigen Dianionen berichtet (F. Clemence et al. J. Heterocycl. Chem. 21, 1345 [1984]).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Synthese von 3-Hydroxy-3-[(2-acetamino)-thien-3-yl]-arylsäureestern und -nitrilen zu entwickeln. Mit der Darstellung einer Reihe derartig substituierter Arylsäurederivate wird die Palette potentieller Arzneimittel erweitert.

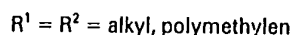
Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 3-Hydroxy-3-[(2-acetamino)-thien-3-yl]-acrylsäureestern und -nitrilen der allgemeinen Formel I, worin

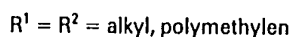


bedeuten.

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



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



bedeuten, cyclisiert und anschließend durch Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen in Strukturen 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

Darstellung von 3-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-3-[(2-acetamino-4,5-tetramethylen)-thien-3-yl]-acrylsäuremethylester
0,006 mol NaH und 0,006 mol Malonsäuredimethylester werden in 20 ml trockenem DMF 30 Minuten bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt. Nach Zugabe des 2-Methyl-5,6-tetramethylen-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ons rührt man das Reaktionsgemisch etwa noch 2 Stunden. Anschließend wird 1 ml Methanol zugetropft und die Reaktionslösung in 50 ml Wasser gegossen. Nach Neutralisation mit verd. HCl saugt man ab und kristallisiert aus Methanol oder Ethanol um.
 $C_{16}H_{19}NO_6S$ (353,4)

Schmelzbereich: 187–190°C; Ausbeute: 76%

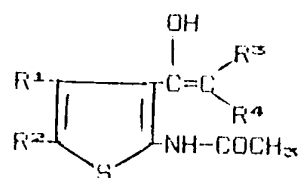
In analoger Weise werden die nachfolgend in der Tabelle aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Struktur I dargestellt:

Tabelle

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Summen- formel	Mol- masse	Schmb. (°C)	Ausbeute (%)
–(CH ₂) ₄ –	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₃ NO ₆ S	381,4	156–160	37
CH ₃		COOCH ₃	COOCH ₃	C ₁₄ H ₂₃ NO ₆ S	327,4	170–173	82
–(CH ₂) ₄ –	CH ₃	COOCH ₃	CN	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	320,4	234–237	62
–(CH ₂) ₄ –		COOC ₂ H ₅	CN	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₄ S	334,4	228–231	66
CH ₃		COOCH ₃	CN	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	294,3	240–244	34
–(CH ₂) ₄ –		CN	CN	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	287,3	210–212	62
CH ₃	CH ₃	CN	CN	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	261,3	215–218	71
–(CH ₂) ₄ –		CN	COCH ₃	C ₁₇ H ₂₂ NO ₆ S	352,4	125–128	42
–(CH ₂) ₄ –		CN	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ S	361,4	118 (Zers.)	29

Formelblatt

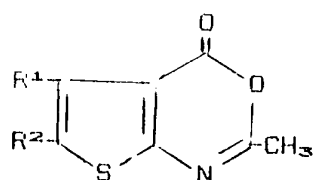
Formel I



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

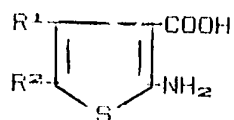
$R^3 = R^4 = \text{alkoxycarbonyl, cyano, acetyl, phenyl}$

Formel II



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

Formel III



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