



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0152 129

Int.Cl.³

3(51) C 07 D495/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 222 709

(22) 18.07.80

(44) 18.11.81

(71) siehe (72)

(72) BOEHM, RALF, DR., DIPL.-CHEM.; ELSNER, BARBARA; DREWITZ, BRIGITTE; DD;

(73) siehe (72)

(74) MARTIN-LUTHER-UNIVERSITAET, BUERO FUER NEUERERBEWEGUNG UND SCHUTZRECHTE, 4020 HALLE, DOMPLATZ 4

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 5,6-DISUBSTITUIERTEN

3,4-DIHYDRO-4-OXO-THIENO[2,3-D]PYRIMIDIN-2-CARBONSAEUREN U. I. DERIV.

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5,6-disubstituierten

3,4-Dihydro-4-oxo-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-carbonsaeuren und ihren Derivaten der allgemeinen Formel I, worin $n = 0$ oder 1 , $R^1 = R^2 = \text{methyl}$ oder $R^1, R^2 = \text{tetramethylen}$, $R^3, R^4 = \text{H}$ oder Na , $R^4 = \text{ein niederer Alkylrest}$ bedeuten.

Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka mit antiallergischer Wirkung dar. Sie koennen darueber hinaus auch als Zwischenprodukte fuer die Synthese anderer Pharmaka dienen. Ziel der Erfindung ist es, ein einfacheres

Verfahren zur Herstellung der genannten antiallergischen Substanzen zu entwickeln, die Ausbeuten zu erhoehen und die Palette derartiger Pharmaka zu erweitern. Zu diesem Zwecke setzt man Verbindungender Formel II mit Oxalsaeure- bzw.

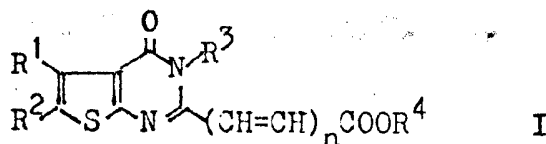
Fumarsaeurediethylester zu den entsprechenden Halbesteramiden dieser Saeuren der allgemeinen Formel III, worin $n = 0$ oder 1 , $R^1 = R^2 = \text{tetramethylen}$ bedeuten, um und cyclisiert diese durch Kochen mit verduennter Lauge zu den gewuenschten Thieno[2,3-d]pyrimidinderivaten.-Formeln I bis III-

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 5.6-disubstituierten 3.4-Dihydro-4-oxo-thieno[2.3-d]pyrimidin-2-carbonsäuren und ihren Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5.6-disubstituierten 3.4-Dihydro-4-oxo-thieno[2.3-d]pyrimidin-2-carbonsäuren und ihren Derivaten gemäß der allgemeinen Formel I,



worin $n = 0$ oder 1 ,

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{methyl}$ oder $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{tetramethylen}$,

$\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$ oder Na ,

$\text{R}^4 = \text{ein niederer Alkylrest}$

bedeuten.

Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka mit anti-allergischer Wirkung dar bzw. können als Zwischenprodukte für weitere Pharmakasynthesen dienen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I, wenn $n = 0$ ist, werden

bisher hergestellt durch kurzzeitiges Schmelzen bei etwa 260°C der aus Oxalsäureethylesterchlorid und 3.4-disubstituierten 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamiden erhältlichen entsprechenden Halbesteramide der Oxalsäure. Die basische Hydrolyse der dabei entstehenden Carbonsäureester der allgemeinen Formel I ($n=0$) führt zu den entsprechenden Natriumsalzen; diese Salze werden in einem weiteren Reaktionsschritt mit verdünnter Säure in die freien Carbonsäuren der allgemeinen Formel I ($n = 0$) umgewandelt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei $n = 1$ ist, werden bisher erhalten durch Reaktion der genannten Halbesteramide der Oxalsäure mit Diethylfumarat in ethanolischer Natriumethanolatlösung.

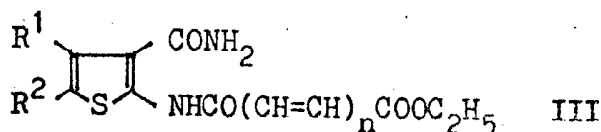
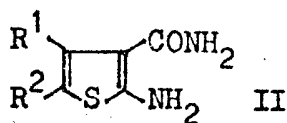
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, das Verfahren der Synthese von Thieno[2.3-d]pyrimidin-2-carbonsäuren zu vereinfachen, die Ausbeuten zu erhöhen und mit der Darstellung neuer Derivate die Palette der antiallergisch aktiven Pharmaka zu erweitern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, bekannte antiallergisch wirksame Pharmaka der allgemeinen Formel I gemäß eines neuen, d.h. eines bisher für diese Verbindungen nicht angewandten Verfahrens, herzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 3.4-disubstituierte 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamide der allgemeinen Formel II durch Kochen mit einem Überschuß von Oxalsäure- bzw. Fumarsäurediethylester in die entsprechenden Halbesteramide dieser Säuren der allgemeinen Formel III,



worin $n = 0$ oder 1 ,

$R^1 = R^2 = \text{methyl}$ oder $R^1, R^2 = \text{tetramethylen}$

bedeuten,

überführt und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel III mit verdünnter Lauge einige Zeit kocht. Dabei schließt sich unter Wasserabspaltung der Pyrimidinring. Da gleichzeitig die Estergruppierung hydrolytisch gespalten wird, können die entstandenen Thieno[2.3-d]pyrimidinderivate sowohl in Form der Dinatriumsalze oder nach Ansäuern als freie Carbonsäuren isoliert werden.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I lassen sich in an sich bekannter Weise in Ester überführen.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an drei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

Darstellung von Ethyl-N-[3-(aminocarbonyl)-4.5.6.7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]-oxamat $C_{13}H_{16}N_2O_4S$

4g (0,02 mol) 2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäureamid werden in 40ml Oxalsäurediethylester 1,5 - 2 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus der erkalteten Lösung fällt bei längerem Stehen ein kristalliner, gelber Niederschlag aus. Das Produkt wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Die Umkristallisation aus viel Ethanol ergibt eine reine Substanz.

Ausbeute: 95%, Schmelzpunkt: $210 - 212^{\circ}\text{C}$.

In analoger Weise werden dargestellt:

Ethyl-N-[3-(aminocarbonyl)-4.5-dimethylthien-2-yl]-oxamat,
 $C_{11}H_{14}N_2O_4S$,

Ausbeute: 87%, Schmelzpunkt: $210 - 212^{\circ}\text{C}$.

N-[2-(Aminocarbonyl)-4.5.6.7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]-fumarsäureethylesteramid, $C_{15}H_{18}N_2O_4S$,

Ausbeute: 20%, Schmelzpunkt: $265 - 268^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 2

Darstellung von 3.4.5.6.7.8-Hexahydro-4-oxobenzo[b]thieno-
[2.3-d]pyrimidin-2-carbonsäure $C_{11}H_{10}N_2O_3S$

3g (0,01 mol) Ethyl-N-[3-(aminocarbonyl)-4.5.6.7-tetrahydrobenzo-
[b]thien-2-yl]-oxamat werden mit 120ml Natronlauge (etwa 2mol/l)
im Becherglas erhitzt bis Lösung eintritt. Nach einigen Minu-
ten Kochen bildet sich ein dicker Brei. Das ausgefallene Nat-
riumsalz wird abgesaugt und getrocknet. Soll jedoch die freie
Carbonsäure isoliert werden, wird zur Suspension des Salzes
das gleiche Volumen Wasser hinzugefügt und noch 30 Minuten ge-
kocht. Die Lösung wird filtriert, vorsichtig abgekühlt und mit
verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 gebracht. Man läßt absetzen und
saugt ab. Nach nochmaligem Umfällen aus Natronlauge mit Salz-
säure, Absaugen, Neutralwaschen mit Wasser und Trocknen kann
die Carbonsäure aus Ethanol umkristallisiert werden.
Ausbeute: 90% (braun-beige Nadeln), Schmelzpunkt: 257 - 258°C.

In analoger Weise werden hergestellt:

3.4-Dihydro-5.6-dimethyl-4-oxo-thieno[2.3-d]pyrimidin-2-carbon-
säure, $C_9H_8N_2O_3S$,
Ausbeute: 75%, Schmelzpunkt: 268 - 270°C.

3-[3.4.5.6.7.8-Hexahydro-4-oxobenzo[b]thieno[2.3-d]pyrimidin-2-
yl]-2-propensäure, $C_{13}H_{12}N_2O_3S$,
Ausbeute: 37%, Schmelzpunkt: 310 - 313°C.

Beispiel 3

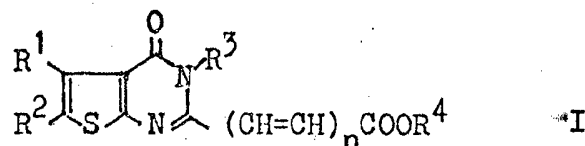
Darstellung von 3.4.5.6.7.8-Hexahydro-4-oxobenzo[b]thieno-
[2.3-d]pyrimidin-2-carbonsäuremethylester $C_{12}H_{12}N_2O_3S$

2,5g (0,01 mol) 3.4.5.6.7.8-Hexahydro-4-oxobenzo[b]thieno-
[2.3-d]pyrimidin-2-carbonsäure werden mit 50ml absolutem Metha-
nol und 3ml konzentrierter Schwefelsäure 12 Stunden am Rück-
fluß gekocht. Nach Abkühlen und Eingießen in Wasser entsteht
ein Niederschlag, der nach Trocknen aus Essigester umkrista-
llisiert wird. Die Reinheitskontrolle muß dünnschichtchromato-
grafisch erfolgen.

Ausbeute: 50%, Schmelzpunkt: 207 - 211°C.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 5.6-disubstituierten 3.4-Dihydro-
-4-oxo-thieno[2.3-d]pyrimidin-2-carbonsäuren und ihren Deriva-
ten der allgemeinen Formel I,

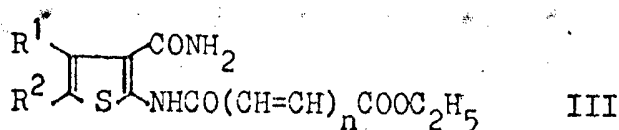
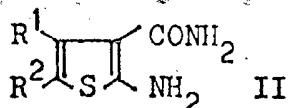


worin $n = 0$ oder 1 ,

$$R^1 = R^2 = \text{methyl oder } R^1, R^2 = \text{tetramethylen,}$$
$$R^3, R^4 = H \text{ oder } Na,$$
$$R^4 = \text{ein niederer Alkylrest}$$

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 3.4-disubstituierte 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamide der allgemeinen Formel II durch Kochen mit überschüssigem Oxalsäure- bzw. Fumarsäurediethylester in die entsprechenden Halbesteramide dieser Säuren der allgemeinen Formel III,



worin $n = 0$ oder 1,

$$R^1 = R^2 = \text{methyl oder } R^1, R^2 = \text{tetramethylen}$$

bedeuten,

überführt werden und daß diese Verbindungen der Formel III durch Kochen mit verdünnter Lauge zu den Thieno[2.3-d]pyrimidin-derivaten cyclisiert werden, wobei die Produkte entweder als Dinatriumsalze oder als freie Säuren isoliert und im Bedarfsfall in an sich bekannter Weise in die Ester umgewandelt werden.