



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 236 530 A1

4(51) C 07 D 513/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 275 605 0

(22) 26.04.85

(44) 11.06.86

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

(72) Böhm, Ralf, Doz. Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Günter, Dr. Dipl.-Chem.; Schleiermacher, Eckhard, Dipl.-Pharmaz., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydro-thieno 2,3-d 1,3 thiazin-2-yliden)-essigsäureestern

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno/2,3-d//1,3/thiazin-2-yliden)-essigsäureestern und deren Ammoniumsalzen der allgemeinen Formel I und II, worin R^1 , $R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten. Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel III, worin R^1 und R^2 obige Bedeutung besitzen, 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno/2,3-d//1,3/thiazin-2-yliden)-essigsäureester und deren Ammoniumsalze darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit 2,4-Bis-/cyano(methoxycarbonyl)-methylen/-1,3-dithietan in siedendem Acetonitril. Das dabei anfallende Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II kann auf Grund der unterschiedlichen Löslichkeit in Methanol getrennt werden. Durch Eintragen des Gemisches der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II in verdünnte Salzsäure erfolgt eine vollständige Überführung in die Verbindung der allgemeinen Formel I.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäureester der allgemeinen Formel I und deren Ammoniumsalze der allgemeinen Formel II, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamide der allgemeinen Formel III, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten, mit 2,4-Bis-[cyano(methoxycarbonyl)-methyl]-1,3-dithiethan in siedendem Acetonitril umgesetzt und die gemeinsam anfallenden Produkte der allgemeinen Formeln I und II anschließend auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in Methanol getrennt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäureestern der allgemeinen Formel I, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten, und deren Ammoniumsalze der allgemeinen Formel II, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten.

Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäureester und deren Ammoniumsalze der allgemeinen Formeln I und II, mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäureestern und deren Ammoniumsalze der allgemeinen Formeln I und II, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamide der allgemeinen Formel III, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten,

mit 2,4-Bis-[cyano(methoxycarbonyl)-methyl]-1,3-dithiethan in der Siedehitze in Acetonitril zu 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäureestern der allgemeinen Formel I und deren Ammoniumsalze der allgemeinen Formel II, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl bedeuten, umgesetzt werden. Das Ammoniumsalz wird durch Extraktion mit Methanol aus dem Substanzgemisch vollständig abgetrennt. Durch Neutralisation mit verdünnter Säure sind die Ammoniumsalze in die Essigsäureester der allgemeinen Formel I überführbar.

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

Die Erfindung soll an nachfolgendem Beispiel erläutert werden:

Beispiel (allgemeine Vorschrift)

0,01 mol 2-Aminothiophen-3-carbonsäureamid wurde mit 0,005 mol 2,4-Bis[cyano(methoxycarbonyl)-methyl]-1,3-dithiethan 2 Stunden in Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Feststoffgemisch abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Anschließend extrahiert man mit heißem Methanol. Dabei bleibt der 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäureester ungelöst und wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Sein Ammoniumsalz fällt aus der heißen methanolischen Lösung beim Abkühlen aus und wird nach Absaugen zusätzlich mit Essigsäureethylester gewaschen.

Sollen die Ammoniumsalze nicht isoliert werden, kann das nach der zweistündigen Reaktionszeit anfallende Substanzgemisch durch Eintragen in verdünnte Salzsäure vollständig in den 2-Cyano-2-(4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäureester überführt werden. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Folgende Substanzen konnten so erhalten werden:

2-Cyano-2-(5,6-dimethyl-4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäuremethylester

$C_{12}H_{10}N_2O_3S_2$ (294,4)

Schmelzpunkt: 225°C (Zers.), Ausbeute: 27%

Ammoniumsalz des 2-Cyano-2-(5,6-dimethyl-4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäuremethylesters

$C_{12}H_{13}N_3O_3S_2$ (311,4)

Schmelzpunkt: 205°C (Zers.), Ausbeute: 18%

2-Cyano-2-(5,6-tetramethylen-4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d]-[1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäuremethylester

$C_{14}H_{12}N_2O_3S_2$ (320,4)

Schmelzpunkt: 216–220°C, Ausbeute: 34%

Ammoniumsalz des 2-Cyano-2-(5,6-tetramethylen-4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäuremethylesters

$C_{14}H_{15}N_3O_3S_2$ (337,4)

Schmelzpunkt: 195–200°C, Ausbeute: 22%

2-Cyano-2-(6-phenyl-4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäuremethylester

$C_{16}H_{10}N_2O_3S_2$ (342,4)

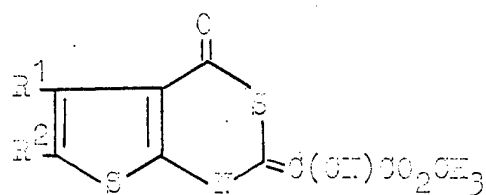
Schmelzpunkt: 225°C (Zers.), Ausbeute: 15%

Ammoniumsalz des 2-Cyano-2-(6-phenyl-4H-4-oxo-1,2-dihydrothieno[2,3-d][1,3]thiazin-2-yliden)-essigsäuremethylesters

$C_{16}H_{13}N_3O_3S_2$ (359,4)

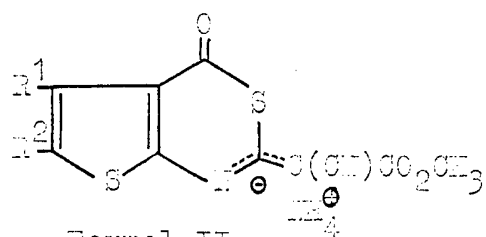
Schmelzpunkt: 215–220°C, Ausbeute: 11%

Formelblatt



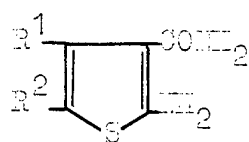
Formel I

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



Formel II

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



Formel III

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