



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 272 840 A1

4(51) C 07 D 213/89

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 316 536 7	(22)	08.06.88	(44)	25.10.89
(71)	Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Universitätsplatz 1, Rostock, 2500, DD				
(72)	Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc., DD; Quincoc - Suarez, Jose, Dr. rer. nat., CU; Napoles Frias, Basilia M., Dipl.-Chem., CU				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridincarbonsäurederivaten				

(55) Dihydropyridine, Dihydronicotinsäureamide, Furfurylamide, Pyridone, Cyanacethydrazide, Acrylsäurederivate
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridincarbonsäurederivaten. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von
4-Alkylthio-1-[bis(alkylthio)methylenamino]-2-amino-5-cyano-1,6-dihydro-6-oxo-3-carbonsäureestern bzw. -amiden zu entwickeln. Diese Dihydropyridincarbonsäurederivate können als organische Zwischenprodukte für die Herstellung potentiell biologisch aktiver Verbindungen verwendet werden. Erfindungsgemäß können die Dihydropyridincarbonsäurederivate der allgemeinen Formel III, in der R und R' für einen Alkylrest und X für eine Carbalkoxy- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamidogruppe stehen, durch Umsetzung der Cyanacethydrazide der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt, mit Acrylsäurederivaten der allgemeinen Formel II, in der R' und X wie oben definiert sind, in Gegenwart von Alkalien hergestellt werden.

Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridincarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III, in der R und R¹ für einen Alkylrest und X für eine Carbalkoxy- oder eine gegebenenfalls substituierte Cyanacethydrazide der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt, mit Acrylsäurederivaten der allgemeinen Formel II, in der R¹ und X wie oben definiert sind, in Gegenwart von Alkalien umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkylthio-1-[bis(alkylthio)methylenamino]-2-amino-5-cyano-1,6-dihydro-6-oxo-3-carbonsäureestern bzw. -amiden.
Diese Dihydropyridincarbonsäurederivate können als organische Zwischenprodukte für die Herstellung potentiell biologisch aktiver Verbindungen verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

4-Alkylthio-1-[bis(alkylthio)methylenamino]-2-amino-5-cyano-1,6-dihydro-6-oxo-carbonsäureester bzw. -amide sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens für die Herstellung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, auf der Basis des Cyanacethydrazides eine Synthese von 4-Alkylthio-1-[bis(alkylthio)methylenamino]-2-amino-5-cyano-1,6-dihydro-6-oxo-3-carbonsäureestern bzw. -amiden zu entwickeln. Erfindungsgemäß können die Dihydropyridincarbonsäurederivate der allgemeinen Formel III, in der R und R¹ für einen Alkylrest und X für eine Carbalkoxy- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamidoogruppe stehen, durch Umsetzung der Cyanacethydrazide der allgemeinen Formel I, in der R die obige Bedeutung besitzt, mit Acrylsäurederivaten der allgemeinen Formel II, in der R¹ und X wie oben definiert sind, in Gegenwart von Alkalien hergestellt werden. Die Umsetzungen werden in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Alkoholen, in Gegenwart von Natriumalkoholaten durchgeführt. Es ist notwendig, absolute Lösungsmittel einzusetzen und eine äquimolare Menge von Natriumalkoholat zu verwenden. Bei der Herstellung der Verbindungen III, in denen X für einen Carbalkoxyrest steht, müssen die Alkohole und die Natriumalkoholate eingesetzt werden, die den gleichen Alkylrest besitzen wie die Carbalkoxygruppe X.

Die Reaktions Temperaturen liegen bei den Siedepunkten der Alkohole. Die Reaktionszeiten betragen in Abhängigkeit von den Siedepunkten dieser Alkohole 15 Minuten bis zu 4 Stunden. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischungen werden diese mit Wasser versetzt und mit verdünnter Mineralsäure angesäuert. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht diesen mit Wasser und kristallisiert ihn aus organischen Lösungsmitteln um.

Ausführungsbeispiele**Ausführungsbeispiel 1**

2-Amino-5-cyano-1,6-dihydro-4-methylthio-1-[bis(methylthio)methylenamino]-6-oxo-3-carbonsäure-methylester

Eine Mischung von 15 ml absolutem Methanol, 0,01 mol/mol N'-[Bis(methylthio)methylen]cyanacethydrazid, 0,01 mol/mol 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylsäure-methylester und 0,01 mol/mol Natriummethanolat werden 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man läßt die Reaktionsmischung auf 20°C abkühlen, versetzt diese mit 200 ml Wasser und säuert sie mit verdünnter Salzsäure an, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht diesen mit Wasser und kristallisiert aus Dimethylformamid/Ethanol um.

Ausb.: 55% d. Th. Schmp.: ab 260°C Zers.

Ausführungsbeispiel 2

2-Amino-5-cyano-1,6-dihydro-4-methylthio-1-[bis(methylthio)methylenamino]-6-oxo-3-carbonsäure-furfurylamid

0,01 mol/mol N'-[Bis(methylthio)methylen]cyanacethydrazid, 0,01 mol/mol 2-Cyano-3,3-bis(methylthio)acrylsäure-furfurylamid werden in 15 ml absolutem Ethanol in Gegenwart von Natriummethanolat 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet auf, wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben.

Ausb.: 55% d. Th. Schmp.: 175-177°C

