

Gyraseinhibitoren

3. Mitt.: Darstellung und Reaktionen von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäureethylester³⁻⁶

K. GÖRLITZER¹, C. KRAMER¹ und CH. BOYLE²

Die Titelsubstanz **4a** wird durch Gould-Jacobs-Reaktion aus Kalium 3-Amino-benzo[*b*]thiophen-2-carbaldehyd (**1**) dargestellt. **4a** reagiert mit Alkylhalogeniden und Natriumhydrid in DMF zu den *N*-Alkylpyridonen **5a–c** und den 4-Alkoxy-pyridinen **6a–c**; mit Phosphorylchlorid wird das 4-Chlorpyridin **7a** gebildet. Die Ester **4a**, **5a–c**, **6a–c** und **7a** liefern bei der alkalischen Verseifung die Carbonsäuren **4b**, **5d**, **5e**, **6d** und **7b**. Die aus den Estern **6a** und **7a** durch Boranat-Reduktion erhaltenen Carbinole **8** und **9** werden mit aktiviertem Braunstein zu den Aldehyden **10** und **11** oxidiert. Das aus dem Aldehyd **11** gebildete Aldoxim **12** wird zum Nitril **13** dehydratisiert. Der Carbaldehyd **11** reagiert mit β -Aminocrotonsäuremethylester zum 1,4-Dihydropyridin (DHP) **14**, das zum 3,4'-Bipyridin **15** dehydriert wird. Das Pyridon **4a** reagiert mit Tosylisocyanat zum 4-Tosylaminopyridin **16a**. Die Carbonsäuren **4b**, **5d**, **5e** und **6d** werden auf antibiotische Aktivität geprüft. Das Wachstum von *Escherichia coli* und *Bacillus megaterium* wird von **5d** im annähernd gleichen Umfang wie durch Nalidixinsäure gehemmt.

Gyrase inhibitors

Part 3.: Synthesis and reactions of ethyl 1,4-dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylate

The title compound **4a** is synthesized from potassium 3-aminobenzo[*b*]thiophene-2-carboxylate (**1**) by Gould-Jacobs reaction. Compound **4a** reacts with alkyl halides and sodium hydride in DMF to yield the *N*-alkylpyridones **5a–c** as well as the 4-alkoxypyridines **6a–c**; with phosphoryl chloride the 4-chloropyridine **7a** is obtained. The carboxylic acids **4b**, **5d**, **5e**, **6d** and **7b** are received by alkaline saponification of the esters **4a**, **5a–c**, **6a–c** and **7a**. The carbinols **8** and **9**, formed by boranate reduction of the esters **6a** and **7a**, are transformed to the aldehydes **10** and **11** by activated manganese dioxide oxidation. The aldoxime **12** from the carbaldehyde **11** is dehydrated to yield the nitrile **13**. The carbaldehyde **11** reacts with methyl β -aminocrotonate to yield the 1,4-dihydropyridine (DHP) **14**, which is dehydrogenated to give the 3,4'-bipyridine **15**. The pyridone **4a** reacts with tosylisocyanate to yield the 4-tosylaminopyridine **16a**. The antibacterial activity of the carboxylic acids **4b**, **5d**, **5e** and **6d** is proved. The growth of *Escherichia coli* and *Bacillus megaterium* is inhibited by **5d** in the same range as nalidixic acid does.

1. Einleitung

Ausgehend von dem ersten Gyrasehemmer, der Nalidixinsäure, sind Fluorochinolone wie Ciprofloxacin entwickelt worden, die als Breitspektrumantibiotika gegen bakterielle Erkrankungen einsetzbar sind [1–4]. Von Sauter et al. [5] sind tri- und tetracyclische Chinolon-3-carbonsäuren mit endständig anelliertem Thiophen-Ring synthetisiert worden, die eine bemerkenswerte Wirkung gegenüber Gram-positiven Bakterien aufweisen und die des Norfloxacin teilweise übertreffen. Unser Interesse gilt den strukturell verwandten tricyclischen Verbindungen **B**, bei denen ein Fünfring zwischen Aromat und Pyridon des Chinolons eingeschoben ist. Dadurch werden Pyrido[3,2-*b*]indole (X=NH), [1]Benzofuro[3,2-*b*]pyridine (X=O) und [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridine (X=S) gebildet. Nachdem es gelungen war, sowohl in der Indol- als auch in der Benzofuran-Reihe einerseits die 4-Pyridon-2-carbonsäure, andererseits die 4-Pyridon-3-carbonsäure aus den gleichen Retronen **C** [6–10], nämlich 3-Aminoindol-2-carbonsäureethylester (**C**, X=NH, R=Et) bzw. 3-Aminobenzo[*b*]furan-2-carbonsäureethylester (**C**, X=O, R=Et) darzustellen, wird nun über die Versuche mit 3-Aminobenzo[*b*]thiophen-2-carbonsäuremethylester (**C**, X=S, R=Me) berichtet. Die Synthese von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureestern **A** (X=S) und deren Reaktionen ist bereits behandelt worden [11].

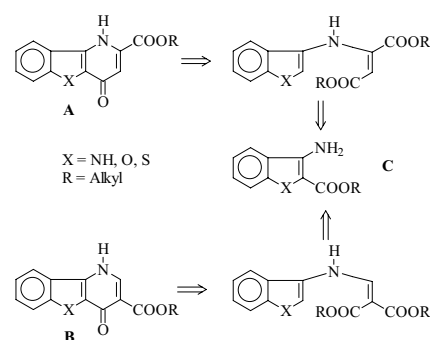
Hier stehen neben der isomeren 3-Carbonsäure der 3-Carbaldehyd und dessen Derivate im Vordergrund, die als Prodrugs für die 3-Carbonsäure anzusehen sind [12].

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

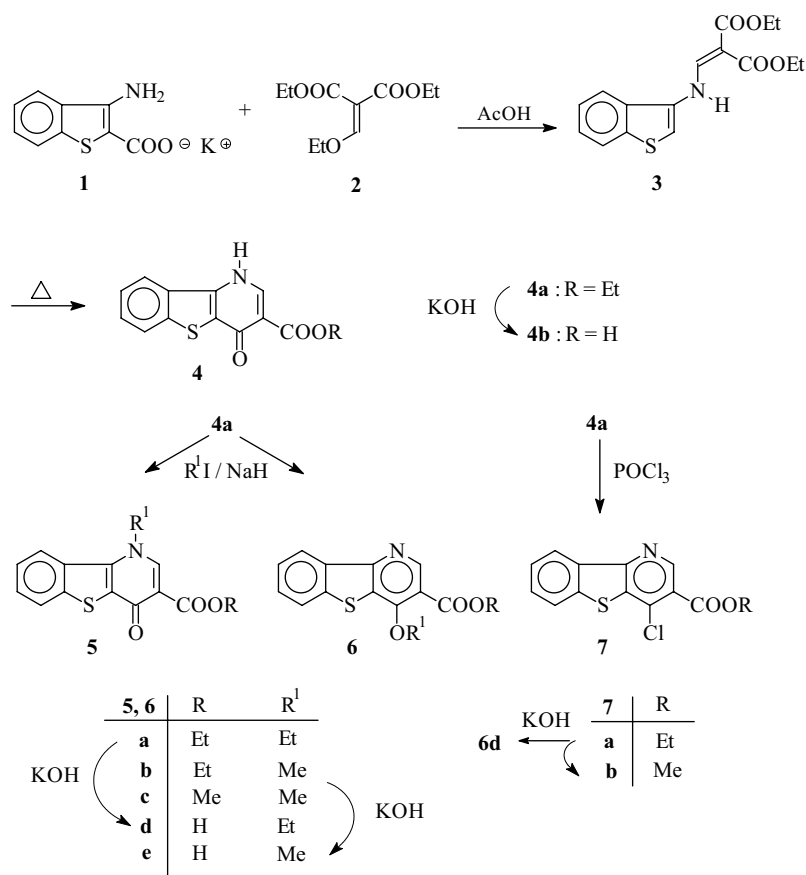
2.1. Synthese von [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäuren

Der 3-Aminobenzo[*b*]thiophen-2-carbonsäuremethylester (**C**, X=S, R=Me) [13] wird zunächst mit ethanolischer Kalilauge in das Kaliumsalz **1** [14] überführt. In einer Gould-Jacobs-Reaktion [15] wird **1** mit Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (EMME) (**2**) in Eisessig unter Decarboxylierung zum Aminomethylenmalonat **3** [7]⁷ umgesetzt. Dann wird durch thermische Cyclisierung von **3** der 4-Pyridon-3-carbonsäureester **4a** [7]⁷ erhalten, dessen alkalische Verseifung die Carbonsäure **4b** [7]⁷ liefert. Das IR-Spektrum von **4a** weist eine NH-Bande bei 3250 cm⁻¹ und eine Estercarbonyl-Bande bei 1720 cm⁻¹

Schema 1



Schema 2



auf, die Pyridon-Bande wird mit 1620 cm^{-1} bei relativ niedriger Wellenzahl gefunden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum spricht für die Pyridon-Form und gegen die tautomere 4-Hydroxypyridin-Form. Das 2-H von **4a** tritt in Übereinstimmung mit Literaturangaben zu Pyridonen [14] als Singulett bei $\delta = 8,56$ in Resonanz. Den endgültigen Strukturbeweis bringt der Vergleich der chemischen Verschiebungen von 2-H der *N*- und *O*-Alkylierungsprodukte **5** und **6**. 2-H absorbiert beim 1-Ethylpyridon **5a** bei $\delta = 8,67$, beim 4-Ethoxypyridin **6a** bei $\delta = 8,97$. Im IR-Spektrum des Pyridons **5a** tritt die Valenzschwingung des vinylogenen Amids bei 1650 cm^{-1} in guter Übereinstimmung mit derjenigen von **4a** auf, während für das Pyridin **6a** eine C=N-Schwingung bei 1590 cm^{-1} beobachtet wird.

Die *N*- und *O*-Ethyl-Derivate **5a** und **6a** werden nach Deprotonierung von **4a** mittels Natriumhydrid in DMF und anschließende Umsetzung mit Ethyliodid erhalten und bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes getrennt. Die selektive *N*-Alkylierung unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base [17] führt zum gleichen Ergebnis. Dagegen liefert die Umsetzung von **4a** mit Methyljodid und Natriumhydrid in DMF ausschließlich das infolge Umesterung gebildete Gemisch der *N*-alkylierten Ethyl- und Methylester **5b** und **5c**. Überraschenderweise werden beim "scaling up" des Reaktionsansatzes von 1 mmol auf 3 mmol unter sonst gleichen Bedingungen die 4-Methoxypyridinester **6b** und **6c** erhalten. Das Pyridon **4a** reagiert beim Erhitzen mit Phosphoroxyltrichlorid aus der tautomeren 4-Hydroxypyridin-Form unter Austausch der Hydroxyl-Gruppe gegen Chlor zum 4-Chlornicotinsäureester **7a**. Die Ester **5–7** werden mit ethanolischer Kalilauge verseift. In guten Ausbeuten sind aus den Estern **5** und **6a**

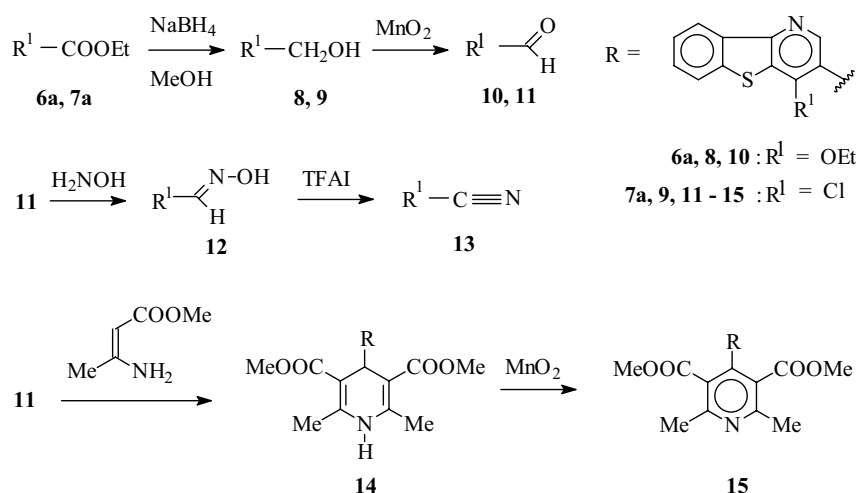
die Carbonsäuren **5d**, **e** und **6d** zugänglich. Aus **6b** wird jedoch durch alkali-katalysierte Umesterung des vinylogenen Imidoesters (= 4-Alkoxypyridin) ein nicht trennbares Gemisch aus **6d** und **6e** erhalten. Auch **7a** reagiert neben der Esterspaltung zu **7a** überwiegend infolge nucleophiler Substitution des reaktiven Chlors in 4-Stellung (vinyloges Imidoethylchlorid) durch die Ethoxy-Gruppe zu **6d**.

2.2. Transformationen der [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäureester

Die Reduktion des 4-Ethoxypyridin-3-carbonsäureethylesters **6a** mit Natriumborhydrid in Methanol ergibt drei Stoffe. Neben dem erwarteten Carbinol **8** werden durch Umesterung auch die 4-Ethoxy- und 4-Methoxypyridin-3-carbonsäuremethylester gebildet, die sich durch Zentrifugalschichtchromatographie (CLC) von **8** abtrennen lassen. Die Boranat-Reduktion des 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureethylesters **7a** liefert das Carbinol **9** allein. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9** treten die Methylen-Protonen durch vicinale Kopplung mit der Hydroxyl-Gruppe als Dublett und das OH-Proton als Triplet auf. 2-H von **9** wird durch den Austausch der Ester-Elektronenakzeptor- durch die Carbinol-Elektronendonator-Funktion zu höherem Feld verschoben, tritt jedoch aufgrund des -I-Effekts des Chlors gegenüber dem +M-Effekt der 4-Ethoxy-Gruppe im Carbinol **8** bei tieferem Feld in Resonanz.

Die Carbaldehyde **10** und **11** werden durch Dehydrierung der Carbinole **8** und **9** mit aktiviertem Braunstein [18] in siedendem Toluol gewonnen. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren absorbieren die Formyl-Protonen bei $\delta = 10,4$ und 2-H wird gegenüber den Edukten durch die Aldehyd-Funktion entschirmt.

Schema 3



Durch Reaktion des Carbaldehyds **11** mit Hydroxylaminhydrochlorid wird das Aldoxim **12** erhalten, das nach dem ^1H -NMR-Spektrum als Gemisch der geometrischen Isomere im Verhältnis 94:6 anfällt. Maßgeblich für die Zuordnung der Konfiguration an der C–N-Doppelbindung ist die Beobachtung, dass bei Aldoximen die Differenz der chemischen Verschiebungen von Aldimin- und Hydroxyl-Proton bei *E*-Isomeren ca. 3 ppm und bei *Z*-Isomeren ca. 4 ppm beträgt [19]. Dem im Gemisch überwiegenden Anteil kommt mit $\Delta\delta = 3,61$ *E*-Konfiguration, dem Nebenprodukt mit $\Delta\delta = 4,38$ *Z*-Konfiguration zu. Aus dem *E/Z*-Gemisch des Aldoxims **12** lässt sich durch Dehydratisierung mit Trifluoracetylimidazol (TFAI) [20] in guter Ausbeute das Nitril **13** darstellen. Die Identifizierung erfolgt durch das IR-Spektrum, das eine intensive Absorption für die C–N-Dreifachbindung bei 2240 cm^{-1} zeigt. Der Carbaldehyd **11** reagiert mit β -Aminocrotonsäuremethylester in Eisessig, einer Variante der Pyridin-Synthese nach Hantzsch [21], zum 1,4-Dihydropyridin (DHP) **14**, dessen symmetrische Teilstruktur durch die vier Singulets für die magnetisch äquivalenten Ringmethyl- und Estermethyl-Gruppen sowie das NH- und 4-H-Proton bewiesen ist. Durch Dehydrierung des DHP **14** mittels aktivierten Braunsteins wird das 3,4'-Bipyridin-Derivat **15** erhalten. Dies äußert sich im ^1H -NMR-Spektrum durch das Fehlen der NH- und 4-H-Signale und die paramagnetische Verschiebung der Ringmethyl-Protonen um 0,3 ppm. Das 2'-H von **15** erfährt jedoch gegenüber dem 2'-H von **14** trotz des elektronenziehenden Pyridin-Substituenten in 3'-Stellung nicht die erwartete Tieffeldverschiebung. Für die beobachtete Hochfeldverschiebung von 0,1 ppm dürften daher Anisotropie-Effekte verantwortlich sein.

Der 4-Pyridon-3-carbonsäureester **4a** lässt sich durch Umsetzung mit Tosylisocyanat in das 4-Tosylaminopyridin **16a** transformieren [22]. Im IR-Spektrum fehlt die Pyridon-Bande und im ^1H -NMR-Spektrum wirkt sich die Aro-

matisierung zum Pyridin durch eine Tieffeldverschiebung des 2-H um 0,4 ppm aus. Die alkalische Verseifung des Esters **16a** liefert die Carbonsäure **16b**, durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure (PPA) kann die Tosyl-Gruppe abgespalten und die 4-Aminopyridin-Verbindung **16c** zugänglich gemacht werden. Im ^1H -NMR-Spektrum werden anstelle des sauren Sulfonamid-NH-Protons ($\delta = 10,8$) von **16a** die Protonen der basischen Amino-Gruppe von **16c** bei $\delta = 8,0$ registriert. **16a** reagiert nach Deprotonierung des Sulfonamid-Stickstoffs auf Zusatz von Natriumhydrid mit Ethyliodid unter Alkylierung zu **16d**.

2.3. Mikrobiologische Prüfung

Als Testsubstanzen wurden wie früher beschrieben [10] die 4-Pyridon-3-carbonsäuren **4b** und **5d, e** sowie die 4-Ethoxypyridin-3-carbonsäure **6d** ausgewählt. Nalidixinsäure (N) wurde als Vergleichssubstanz verwendet. Die antibiotische Aktivität der Prüfsubstanzen im Plättchentest zeigen die Tabellen 1–3.

Tabelle 1: Toxizität der Testsubstanzen gegenüber der Grünalge *Chlorella*

Substanz	Konzentration (mg/ml)	<i>Chlorella</i> Hemmhofradius (mm)
N	1,0	7,0
	0,1	4,0
	0,02	–
4b	0,5	3,0
	0,05	2,0
5d	1,0	3,0
	0,1	1,0
5e	0,5	3,0
	0,05	2,0
6d	1,0	2,0
	0,1	2,0

Schema 4

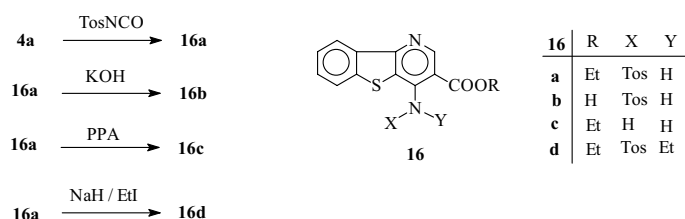


Tabelle 2: Aktivität ausgewählter Verbindungen gegenüber Pilzen

Substanz	Konzentration (mg/ml)	<i>Ustilago</i> Hemmhofradius (mm)	<i>Fusarium</i>	<i>Eurotium</i>	<i>Mycotypha</i>
N	1,0	4,0	—	WH	WH
	0,1	2,0	—	—	—
	0,02	—	—	—	—
4b	0,5	WH (2,5)	—	—	—
	0,05	WH (1,5)	—	—	—
5d	1,0	4,0	—	—	WH
	0,1	WH	—	—	—
5e	0,5	—	—	—	—
6d	1,0	4,0 (WH)	—	—	—
	0,1	2,0 (WH)	—	—	—

WH: Wuchshemmung

Tabelle 3: Aktivität ausgewählter Verbindungen gegenüber Bakterien

Substanz	Konzentration (mg/ml)	<i>Escherichia</i> Hemmhofradius (mm)	<i>Bacillus</i>	<i>Pseudomonas</i>
N	1,0	16,0	12,5	2,0 (+ WH)
	0,01	10,0	6,0	— WH
	0,001	4,0	—	— WH
4b	0,5	WH (1 mm)	—	—
	0,05	—	—	—
5d	1,0	12,0	10,0	WH
	0,01	7,0	3,5	—
5e	0,5	5,0 (WH)	1,0	—
	0,05	1,0 (WH)	1,0	—
6d	1,0	WH (1 mm)	—	—

WH: Wuchshemmung

Alle Prüfsubstanzen erwiesen sich als gering toxisch für die photosynthetisch aktive Grünalge *Chlorella*. Die kleinen Radialen der Hemmhofringe der Substanzen **5d** und **6d** weisen auf deren geringe Toxizität gegenüber der Referenzsubstanz N hin; **4b** und **5e** waren nahezu gleich toxisch.

4b, **5d** und **6d** bewirkten gegenüber dem Basidiomyceten *Ustilago*, dass sich in der direkten Umgebung des Testplättchens nur kleine Kolonien ausbilden konnten. Die Substanz **5e** war völlig unwirksam. Keine der Substanzen hemmte den Vertreter der Fungi imperfecti *Fusarium*. Bei dem Ascomyceten *Eurotium* ließ sich lediglich bei N und **6d** eine Wuchshemmung feststellen. Ähnliches Verhalten wurde für den Zygomyceten *Mycotypha* beobachtet. Hier machten sich nur die Substanzen N und **5d** wuchshemmend bemerkbar.

Wesentlich wirksamer waren die Testsubstanzen im Bereich der Prokaryonten. Bei dem Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* bewirkte nur N einen Hemmhof und bei **5d** ließ sich eine Wuchshemmung beobachten. Gegenüber *Bacillus megaterium* zeigte N eine ausgeprägte, **5e** eine schwächere Hemmung; die restlichen Substanzen erwiesen sich als unwirksam. Auf *Escherichia coli* wirkten N und **5d** besonders deutlich, **5e** weniger stark. Für **4b** und **6d** wird nur eine Wuchshemmung registriert.

Die Ergebnisse zeigen, dass im Einklang mit Strukturwirkungsbeziehungen bei Gyrasehemmern die 4-Pyridon-3-carbonsäure-Partialstruktur essentiell ist und eine Ethyl-Gruppe in 1-Position die antibiotische Wirkung gegenüber einer Methyl-Substitution oder der unsubstituierten Form steigert.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben [8]

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren **5d**, **5e**, **6d** und **7b** (AAV 1)

1 mmol Ester **5a–c**, **6a** oder **7a** wird mit 50 ml EtOH 96% und 25 ml KOH 50% 20 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit

100 ml H₂O verdünnt, vorsichtig mit HCl 36% angesäuert und 3mal mit jeweils 100 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, bis auf 40 ml eingengt und bis zur beginnenden Trübung mit Et₂O versetzt. Das Rohprodukt wird abgesaugt.

3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldehyde **10** und **11** (AAV 2)

1 mmol Carbinol (**8**, **9**) wird in der benötigten Menge Toluol unter Erwärmen gelöst. Man lässt auf 50 °C abkühlen, fügt aktivierten MnO₂ im Überschuss hinzu und erhitzt so lange unter Rückfluss am Wasserabscheider, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Es wird heiß über eine Fritte G 3 abgesaugt und mehrmals mit insgesamt 500 ml heißem EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 50 ml i. Vak. eingengt und zur Beseitigung letzter Spuren an MnO₂ klar filtriert, i. Vak. zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.4. N-(3-Benzo[b]thienyl)aminomethylenmalonsäurediethylester (**3**)

58 g (0,25 mol) **1** und 60 g (0,28 mol) EMME (**2**) werden in 250 ml AcOH gelöst und solange bei 80 °C gerührt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Nach dem Erkalten auf RT wird der Reaktionsansatz langsam unter heftigem Rühren auf 800 ml Eiswasser gegossen. Man saugt ab, wäscht mit 300 bis 500 ml kaltem Wasser und trocknet. Fast farblose Kristalle, Schmp. 90 °C (EtOH). Ausbeute: 64,7 g (81%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.25 und 1.29 (2t, J = 7 Hz, 6H, CH₃), 4.12 und 4.26 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH₂), 7.48 (dt, J = 7, J = 1 Hz, 6-H), 7.53 (dt, J = 7, J = 1 Hz, 5-H), 7.74 (dd, J = 7, J = 1 Hz, 4-H), 7.79 (s, 2-H), 8.04 (dd, J = 7, J = 1 Hz, 7-H), 8.74 (d, J = 14 Hz, HC=C), 11.07 (d, J = 14 Hz, NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3180 (NH), 1680, 1640 (C=O), 1610 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 319 (35) [M]⁺, 273 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 242 nm (4.28), 303 (4.08), 334 (4.27). C₁₆H₁₇NO₄S (319,4)

3.5. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (**4a**)

31,9 g (0,1 mol) **3** werden in 70 ml geschmolzenem Ph₂O gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT versetzt man mit 150 ml Et₂O, saugt ab und wäscht das Rohprodukt erst mit 100 ml kaltem EtOH 96%, danach mit 150 ml kaltem Et₂O. Farblose Kristalle, Schmp. 282 °C Zers. (EtOH). Ausbeute: 19,4g (71%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7 Hz, CH₃), 4.27 (q, J = 7 Hz, CH₂), 7.61 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.41 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.56 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3250 (NH), 1720 (C=O, Ester), 1620 (C=O, Pyridon), 1600 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 273 (28) [M]⁺, 227 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 274 nm (4.07), 298 (4.22), 334 (3.48), 347 (3.52). C₁₄H₁₁NO₃S (273,3)

3.6. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (**4b**)

0,27 g (1 mmol) **4a** werden mit 40 ml EtOH 96% und 20 ml KOH 50% 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die nach dem Abkühlen erhaltene klare Lösung wird mit 50 ml H₂O verdünnt und vorsichtig mit HCl 36% angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit 100–200 ml H₂O säurefrei gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 290 °C (EtOH). Ausbeute: 211 mg (86%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.67 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.84 (s, 2-H), 14.47(s, br., 1-NH), 15.35 (s, br., COOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3250–2400 (OH, NH), 1700 (C=O, Säure), 1620 (C=O, Pyridon). MS (EI): m/z (%) = 245 (34) [M]⁺, 227 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 252 nm (4.35), 264 (4.27), 309 (3.58), 323 (3.68), 338 (3.71). C₁₂H₇NO₃S (245,3)

3.7. 1,4-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (**5a**)

0,82 g (3 mmol) **4a**, 6 mmol NaH und 60 ml DMF werden unter Rühren auf 70 °C erwärmt, mit 10 mmol Ethyliodid versetzt und 12 h bei 70–80 °C gerührt. Man lässt erkalten, gießt unter Rühren auf 300 ml Eiswasser, saugt ab und trocknet das Rohprodukt **6a**. Die Mutterlauge wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 80 ml H₂O versetzt und 2mal mit 150 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Filtrat i. Vak. eingengt. Nach Stehen über Nacht wird das Rohprodukt **5a** abgesaugt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 187 °C (EtOH). Ausbeute: 380 mg (42%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 1.52 (t, J = 7 Hz, NCH₂CH₃), 4.27 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 4.77 (q, J = 7 Hz, NCH₂), 7.62 (dt, J = 8, J = 2 Hz, 7-H), 7.66 (dt, J = 8, J = 2 Hz, 8-H), 8.18 (dd, J = 8, J = 2 Hz, 9-H), 8.36 (dd, J = 8, J = 2 Hz, 6-H), 8.67 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O, Ester), 1615 (C=O, Pyridon), 1590, 1580 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 301 (20) [M]⁺, 229 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ε) = 254 nm (4.62), 261 (4.57), 295 (4.01), 315 (4.05), 329 (4.08), 343 (3.98). C₁₆H₁₅NO₃S (301,4)

3.8. 4-Ethoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (6a)

Zur Darstellung siehe (3.7.) **5a**. Farblose Kristalle, Schmp. 74 °C (EtOH/H₂O). Ausbeute: 353 mg (39%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.38 (t, J = 7 Hz, COOCH₂CH₃), 1.42 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.40 (q, J = 7 Hz, COOCH₂), 4.45 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.72 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.42 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.97 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1705 (C=O), 1590, 1570 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 301 (40) [M]⁺, 227 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 297 nm (4.32), 334 (3.62). C₁₆H₁₅NO₃S (301,4)

3.9. Ethyl und Methyl 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (5b und 5c)

0,27 g (1 mmol) **4a**, 2 mmol NaH, 80 ml DMF und 4 mmol Methyljodid werden 4 h bei 60–70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 30 ml H₂O versetzt und 3mal mit 50 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, auf 20 ml eingeengt und mit 40 ml Et₂O versetzt. Man bewahrt 12 h bei 5 °C auf, saugt ab und kristallisiert aus Ligroin um.

5b (20%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.30 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.26 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 4.39 (s, NCH₃), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.55 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.65 (s, 2-H).

5c (80%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.78 (s, OCH₃), 4.39 (s, NCH₃), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.55 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.68 (s, 2-H).

3.10. Ethyl und Methyl 4-Methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carboxylat (6b und 6c)

0,82 g (3 mmol) **4a**, 0,15 g (6 mmol) NaH und 120 ml DMF werden auf 60 °C erwärmt. Man fügt 0,76 ml (8 mmol) Methyljodid hinzu, rührt 3 h bei 60–70 °C, lässt auf RT erkalten, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, versetzt den öligen Rückstand mit 40 ml H₂O und extrahiert 3mal mit 80 ml EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml H₂O gewaschen, i. Vak. zur Trockne eingeengt und aus Ligroin umkristallisiert.

6b (50%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.37 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.19 (s, OCH₃), 4.41 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 7.64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.44 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.96 (s, 2-H).

6c (50%): ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.94 (s, OCH₃), 4.20 (s, OCH₃), 7.64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.44 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.97 (s, 2-H).

3.11. 4-Chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (7a)

0,27 g (1 mmol) **4a** werden in 50 ml POCl₃ 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Reagenz wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 80 ml Eiswasser versetzt. Das Öl wird durch Anreiben zur Kristallisation gebracht, danach abgesaugt, mit 100 ml H₂O gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 88 °C (Ligroin). Ausbeute: 231 mg (79%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.40 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.43 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 7.65 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.75 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.40 (d, J = 8 Hz, 6-H), 9.09 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1705 (C=O), 1600, 1565 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 291 (76) [M]⁺, 246 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 305 nm (4.31), 338 (3.63). C₁₄H₁₀ClNO₂S (291,8)

3.12. 1,4-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (5d)

Darstellung aus **5a** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp. 276 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 246 mg (90%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.56 (t, J = 7 Hz, NCH₂CH₃), 4.94 (q, J = 7 Hz, NCH₂), 7.70 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.76 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.48 (d, J = 8 Hz, 6-H), 9.04 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2800 – 2400 (OH), 1740, 1715^{Sh} (C=O, Säure), 1610 (C=O, Pyridon, C=C). MS (EI): m/z (%) = 273 (20) [M]⁺, 229 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 255 nm (4.48), 266 (4.45), 315 (3.78), 329 (3.89), 344 (3.91). C₁₄H₁₁NO₃S (273,3)

3.13. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (5e)

Darstellung aus **5b**, **5c** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp. 337 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 176 mg (68%). MS (EI): m/z (%) = 259 (18) [M]⁺, 215 (100). C₁₃H₉NO₃S (259,3)

3.14. 4-Ethoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (6d)

Darstellung aus **6a** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp. 258 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 205 mg (75%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.41 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.46 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-

H), 7.71 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.42 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.99 (s, 2-H), 13.49 (s, COOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3600–3300 (OH), 2800–2500 (OH), 1715 (C=O), 1605, 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 273 (44) [M]⁺, 227 (100). C₁₄H₁₁NO₃S (273,3)

3.15. 4-Chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (7b) und 6d

0,29 g (1 mmol) **7a**, 50 ml EtOH und 20 ml KOH 50% werden 30 min unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, verdünnt mit 130 ml H₂O, säuert vorsichtig mit HCl 36% an und schüttelt 3mal mit 100 ml CH₂Cl₂ aus. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Nach ¹H-NMR liegt ein Gemisch aus 92% **6d** und 8% **7b** vor. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.68 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.76 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 6-H), 9.17 (s, 2-H), 15.43 (s, br., COOH).

3.16. (4-Ethoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-yl)methanol (8)

0,90 g (3 mmol) **6a** werden in 150 ml EtOH gelöst, mit 20 mmol NaBH₄ versetzt und 20 h bei RT gerührt. Man engt zur Trockne ein, fügt 200 ml H₂O hinzu und saugt ab. Das Rohprodukt wird getrocknet, in wenig CHCl₃ aufgenommen und durch CLC an Kieselgel (1. Fraktion, Eluent: CHCl₃/EtOAc = 9:2; 2. Fraktion, Eluent: MeOH) getrennt. Die Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit und umkristallisiert. 2. Fraktion: **8**. Farblose Kristalle, Schmp. 181 °C (Ligroin). Ausbeute: 459 mg (59%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.42 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.50 (q, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.71 (d, J = 6 Hz, CH₂OH), 5.35 (t, J = 6 Hz, OH), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.69 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3260 (OH), 1590, 1570 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 259 (98) [M]⁺, 213 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 291 nm (4.18), 314 (3.51), 325 (3.58). C₁₄H₁₃NO₃S (259,3)

3.17. (4-Chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-yl)methanol (9)

0,88 g (3 mmol) **7a** werden in der zur Lösung notwendigen Menge MeOH unter Erwärmen und Rühren gelöst. Man lässt auf RT erkalten und fügt 10 mmol NaBH₄ zum Ansatz hinzu. Unter dc Kontrolle wird der Reaktionsansatz so lange mit kleinen Portionen NaBH₄ versetzt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, das Rohprodukt unter kräftigem Schütteln mit 250 ml kaltem H₂O gemischt und der Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 198 °C (Ligroin). Ausbeute: 442 mg (59%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.80 (d, J = 6 Hz, CH₂OH), 5.66 (t, J = 6 Hz, OH), 7.64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.70 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.41 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.83 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400–3000 (OH), 1600, 1570 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 249 (96) [M]⁺, 220 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 296 nm (4.18), 319 (3.62), 329 (3.70). C₁₂H₈ClNOS (249,7)

3.18. 4-Ethoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbaldehyd (10)

Darstellung aus **8** nach AAV 2, Lösungsmittelmenge: 120 ml Toluol, Reaktionszeit: 3 h. Fast farblose Kristalle, Schmp. 149 °C (Ligroin). Ausbeute: 162 mg (63%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.49 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 4.72 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 7.65 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.74 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.96 (s, 2-H), 10.45 (s, CHO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1685 (C=O), 1590, 1560 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 257 (76) [M]⁺, 228 (100). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 263 nm (4.31), 307 (4.39), 349 (3.64). C₁₄H₁₁NO₂S (257,3)

3.19. 4-Chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbaldehyd (11)

Darstellung aus **9** nach AAV 2, Lösungsmittelmenge: 200 ml Toluol, Reaktionszeit: 4 h. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 175 °C (Ligroin). Ausbeute: 97 mg (39%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.69 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.47 (d, J = 8 Hz, 6-H), 9.10 (s, 2-H), 10.43 (s, CHO). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1690 (C=O), 1595, 1565 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 247 (100) [M]⁺, UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 264 nm (4.30), 313 (4.33), 350 (3.58). C₁₂H₆ClNOS (247,7)

3.20. 4-Chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbaldoxim (12)

0,25 g (1 mmol) **11** und 2 mmol Hydroxylaminhydrochlorid werden unter Erwärmen in 80 ml EtOH 96% gelöst. Man fügt 0,05 ml HCl 36% zum Ansatz, rührt 1 d bei RT und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Gelbliche Kristalle, Schmp. 237 °C (Ligroin). Ausbeute: 192 mg (73%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.66 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.72 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.85 (s, CH=N, Z-Isomer), 8.20 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.41 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.49 (s, CH=N, E-Isomer), 9.09 (s, 2-H, E-Isomer), 9.43 (s, 2-H, Z-Isomer), 12.10 (s, OH, E-Isomer), 12.23 (s, OH, Z-Isomer), E/Z = 94:6. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3180 (OH), 1595, 1570 (C=N, C=C). MS (EI): m/z

(%) = 262 (100) [M]⁺⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 254 nm (4.40), 264 (4.39), 314 (4.40), 344 (3.71). C₁₂H₇ClN₂OS (262,7)

3.21. 4-Chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonitril (13)

0,26 g (1 mmol) **12** werden mit 80 ml THF und 5 mmol Trifluoracetylimidazol (TFAI) 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, fügt 50 ml H₂O hinzu und extrahiert mit 100 ml CHCl₃. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle Schmp. 190 °C (Ligroin). Ausbeute: 152 mg (62%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.71 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.81 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.28 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.47 (d, J = 8 Hz, 6-H), 9.22 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2240 (CN), 1595, 1565 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 244 (100) [M]⁺⁺. C₁₂H₅ClN₂S (244,7)

3.22. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (14)

0,25 g (1 mmol) **11** und 10 mmol β -Aminocrotonsäuremethylester werden in 60 ml AcOH 7 d bei 50–60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 60 ml H₂O versetzt und durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab, trocknet und reinigt durch fraktionierende Kristallisation. Fast farblose Kristalle, Schmp. 262 °C (Ligroin). Ausbeute: 40 mg (9%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.30 (s, 6H, CCH₃), 3.49 (s, 6H, OCH₃), 5.41 (s, 4-H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.66 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.65 (s, 2'-H), 9.17 (s, NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3320 (NH), 1705, 1685 (C=O), 1620, 1575 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 442 (20) [M]⁺⁺, 224 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 242 nm (4.57), 298 (4.33), 331 (3.95). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 9.80 min. C₂₂H₁₉ClN₂O₄S (442,9)

3.23. 2,6-Dimethyl-4-(4-chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (15)

0,22 g (0,5 mmol) **14** werden in 100 ml Toluol gelöst, mit 4 mmol aktiviertem MnO₂ versetzt und 8 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird in der Siedehitze über eine Fritte G 3 abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit insgesamt 200 ml EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 40 ml i. Vak. abdestilliert, filtriert und zur Trockne eingeeengt. Fast farbloses hochviskoses Öl. Ausbeute: 9 mg (2%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.62 (s, 6H, CCH₃), 3.48 (s, 6H, OCH₃), 7.70 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 8.24 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.46 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 8.54 (s, 2'-H). IR (NaCl-Fenster): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (C=O), 1600, 1565 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 440 (25) [M]⁺⁺, 405 (100). HPLC (MeCN/H₂O = 1:1): t_S = 8.75 min. C₂₂H₁₇ClN₂O₄S (440,9)

3.24. 4-Tosylamino-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (16a)

0,27 g (1 mmol) **4a** werden mit 3 mmol Tosylisocyanat in 300 ml MeCN 2 d unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert heiß und engt i. Vak. zur Trockne ein. Farblose Kristalle, Schmp. 190 °C (Ligroin). Ausbeute: 85 mg (20%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.30 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.34 (s, 4'-CH₃), 4.21 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 7.31 (d, J = 8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.70 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.43 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.96 (s, 2-H), 10.80 (s, br., NH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400–3150 (NH), 1705 (C=O), 1595, 1575 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 426 (100) [M]⁺⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 264 nm (4.45), 300 (4.25), 311 (4.29), 350 (3.71). C₂₁H₁₈N₂O₄S (426,5)

3.25. 4-Tosylamino-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure (16b)

0,21 g (0,5 mmol) **16a** werden in 20 ml EtOH gelöst, mit 5 ml KOH 50% versetzt und 30 min bei 40–50 °C gerührt. Man verdünnt mit 50 ml H₂O, säuert mit HCl 36% an und extrahiert 2mal mit jeweils 100 ml CHCl₃. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 268 °C (EtOH), Ausbeute: 137 mg. (69%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.34 (s, 4'-CH₃), 7.34 (d, J = 8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.72 (t, J = 8 Hz, 6-H, 8-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 6-H), 9.04 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3480–3300 (OH, NH), 1680 (C=O), 1610, 1555 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 398 (100) [M]⁺⁺. UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 265 nm (4.35), 310 (4.22), 354 (3.60). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2,3 = 1:1): t_S = 3.09 min. C₁₉H₁₄N₂O₄S₂ (398,5)

3.26. 4-Amino-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (16c)

0,43 g (1 mmol) **16a** werden in 100 ml PPA 1 d bei 90–100 °C gerührt. Man gibt in Eiswasser, neutralisiert mit Na₂CO₃ und extrahiert dreimal mit jeweils 150 ml CHCl₃. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet

und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 210 °C (Ligroin), Ausbeute: 199 mg (73%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.37 (t, J = 7 Hz, CH₃), 4.38 (q, J = 7 Hz, CH₂), 7.60 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.03 (s, br., NH₂), 8.16 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.37 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.94 (s, 2-H). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400 (NH), 1685 (C=O), 1625, 1575 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 272 (100) [M]⁺⁺, 226 (100). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 251 nm (4.59), 282 (4.26), 296 (4.26), 340 (3.74), 353 (3.73). C₁₄H₁₂N₂O₂S (272,3)

3.27. 4-(N-Ethyl-N-tosyl)amino-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (16d)

0,43 g (1 mmol) **16a** werden in 50 ml DMF gelöst, mit 2 mmol NaH und 4 mmol EtI versetzt. Man rührt 12 h bei 50 °C, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, fügt 60 ml H₂O zum öligen Rohprodukt hinzu und extrahiert 2mal mit 200 ml CHCl₃. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit 60 ml Ligroin versetzt und kräftig geschüttelt. Der nach 30 min abgesaugte Feststoff wird verworfen, die Mutterlauge auf 20 ml eingeeengt, 12 h bei 5 °C aufbewahrt und abgesaugt. Fast farblose Kristalle, Schmp. 143 °C (Ligroin), Ausbeute: 105 mg (23%). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.19 (t, J = 7 Hz, NCH₂CH₃), 1.32 (t, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2.39 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.92 (q, J = 7 Hz, OCH₂), 4.17 (mc, NCH₂), 7.37 (d, J = 8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.71 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 6-H), 9.12 (s, 2-H). IR (KBr): (cm⁻¹) = 1720 (C=O), 1595, 1560 (C=N, C=C). MS (CI, Isobutan, positiv): m/z (%) = 455 (100) [M]⁺⁺. C₂₃H₂₂N₂O₄S₂ (454,6)

³ 1. Mitt. [23].

⁴ 2. Mitt. [10].

⁵ Aus der Dissertation von Carsten Kramer, TU Braunschweig, 1991

⁶ Postervortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Berlin, 11.09.1990 Arch. Pharm. (Weinheim) **323**, 715 (1990)

⁷ Aus dem japanischen Text des Patents [7] sind die Schmp. für die einzelnen Substanzen ohne Übersetzung nicht zu entnehmen.

Literatur

- Zhang, M. Q.; Haemers, A.: Pharmazie **46**, 687 (1991)
- Mitsuhashi, S.; in: Jucker, E. (Ed.): Progress in Drug Research, Vol. 38, S. 9, Birkhäuser Verlag Basel Boston Berlin 1992
- Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen, S. 592, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 5. Auflage 1986
- Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 654, B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 5. Auflage 1987
- Sauter, F.; Jordis, U.; Tanyolac, S.; Martinek, P.: Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 241 (1988)
- Boyarintseva, O. N.; Kurilo, G. N.; Anisimova, O. S.; Grinev, A. N.: Khim. Geterosikl. Soedin. **82** (1977); C. A. **86**, 189761p (1977)
- Minami, S.; Yamabe, S.; Sakurai, H.; Hirose, T. (Dainippon Pharmaceutical Co.): Japan. Kokai 76, 136, 698 (26. 11. 1976); C. A. **87**, 5937s (1977).
- Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie **55**, 273 (2000)
- Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie **55**, 587 (2000)
- Görlitzer, K.; Kramer, C.; Boyle, Ch.: Pharmazie, in press
- Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie, in press
- Kondo, H.; Sakamoto, F.; Kawakami, K.; Tsukamoto, G.: J. Med. Chem. **31**, 221 (1988)
- Beck, J. R.: J. Org. Chem. **37**, 3224 (1972)
- Beck, J. R.; Yarnier, J. A.: J. Org. Chem. **38**, 2450 (1973)
- Gould, Jr. R. G.; Jacobs, W. A.: J. Am. Chem. Soc. **61**, 2890 (1939)
- Sanchez, J. P.; Domagala, J. M.; Hagen, S. E.; Heifetz, C. L.; Hutt, M. P.; Nichols, J. B.; Trehan, A. K.: J. Med. Chem. **31**, 983 (1988)
- Chiarino, D.; Napoletano, M.; Sala, A.: J. Heterocycl. Chem. **25**, 231 (1988)
- Fatiadi, A. J.: Synthesis **65** (1976)
- Kleinspehn, G. G.; Jung, J. A.; Studniarz, S. A.: J. Org. Chem. **32**, 460 (1967)
- Keumi, T.; Yamamoto, T.; Saga, H.; Kitajima, H.: Bull. Chem. Soc. Jpn. **54**, 1579 (1981)
- Hantzsch, A.: Justus Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882)
- Fisons PLC (Erf. Wright, R. G. McR.), EP 77,090 (20. 04. 1983); C.A. **99**, 70698b (1983)
- Görlitzer, K.; Badia, G.; Jones, P. G.; Fischer, A. K.: Pharmazie **55**, 17 (2000)

Eingegangen am 14. Oktober 1999
Angenommen am 15. Dezember 1999

Prof. Dr. K. Görlitzer
Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstraße 55
D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de