DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **249 023 A1**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 495/04**

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 287 591 6 (22) 05.03.86 (44) 26.08.87

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD
(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamiden

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamiden der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl, R^3 = H, Alkyl, Aryl bedeuten. Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind zugleich Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 2-Aminothiophen-3-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel II, worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl, R^4 = Alkoxy, Amino, subst.-Anilino bedeuten, N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamide darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Dimethylcyanimidodithiocarbonat, wobei die primär entstehenden N-Cyano-N'-thien-2-yl-S-methylisothioharnstoffe der allgemeinen Formel III entweder direkt oder in einem siedenden DMF/Methanol-Gemisch mit Methylamin zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert werden.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyanamiden der allgemeinen Formel I,
worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl, R^3 = H, Alkyl, Aryl
bedeuten,
gekennzeichnet dadurch, daß 2-Aminothiophen-3-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel II,
worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl, R^4 = Alkoxy, Amino, subst.-Anilino
bedeuten,
mit Dimethylcyanimidodithiocarbonat zu N-Cyano-N'-thien-2-yl-S-methylisothioharnstoffen der allgemeinen Formel III, worin R^1, R^2 und R^4 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und diese direkt oder nach Umsetzung in einem siedenden DMF/Ethanol-Gemisch mit Methylamin zu den Endprodukten cyclisiert werden.

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamiden der allgemeinen Formel I,
worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl, R^3 = H, Alkyl, Aryl
bedeuten.
Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und zugleich Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben.
2-Aminoderivate der 3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidine sind dagegen beschrieben.
Ger. Offen 2411247 (C.A. 84, 17412);
Ger. Offen 2411273 (C.A. 83, 206324);
J. Heterocycl. Chem. 16, 371 (1979).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamide der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. ineressanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamiden der allgemeinen Formel I,
worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl,
R^3 = H, Alkyl, Aryl
bedeuten.
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-Aminothiophen-3-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel II,
worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl,
R^4 = Alkoxy, Amino, subst.-Anilino
bedeuten,
mit Dimethylcyanimidodithiocarbonat in siedendem Dimethylformamid zu N-Cyano-N'-thien-2-yl-S-methylisothioharnstoffen umgesetzt werden. Diese spezifisch substituierten Isothioharnstoffe der allgemeinen Formel III,
worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl,
R^4 = Alkoxy, Amino, subst.-Anilino
bedeuten,
cyclisieren entweder direkt in siedendem Dimethylformamid oder setzen sich mit Methylamin in einem DMF/Ethanol-Gemisch unter Rückfluß zu den N-(3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamiden der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen, um.

Ausführungsbeispiele

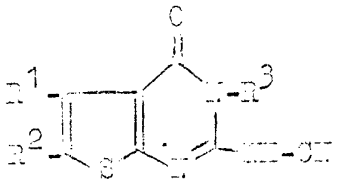
Die Erfindung soll nachfolgend an zwei Beispielen erläutert werden:

Beispiel 1
N-Cyano-N'-(3-ethoxycarbonyl-4-phenyl-thien-2-yl-S-methylisothioharnstoff, $C_{16}H_{15}N_3O_2S_2$, (345,4)
0,01 mol 2-Amino-4-phenylthiophen-3-carbonsäureethylester und 0,01 mol Dimethylcyanimidodithiocarbonat werden mit 1 g Na_2CO_3 in 20 ml Dimethylformamid 3,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen gießt man in 50 ml Wasser ein und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit viel heißem Methanol gewaschen.
Schmelzpunkt: 172–175 °C, Ausbeute: 70 %

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:
N-Cyano-N'-(3-ethoxycarbonyl-4,5-dimethyl)-thien-2-yl-S-methyl-isothioharnstoff
$C_{12}H_{15}N_3O_2S_2$, (297,4)
Schmelzpunkt: 199–201 °C, Ausbeute: 68 %
N-Cyano-N'-(3-ethoxycarbonyl-4,5-tetramethylen)-thien-2-yl-S-methylisothioharnstoff
$C_{14}H_{17}N_3O_2S_2$, (323,4)
Schmelzpunkt: 208–211 °C, Ausbeute: 75 %
N-(3-o-Methoxyphenyl-5,6-tetramethylen-3,4-dihydro-4-oxothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamid
$C_{18}N_{16}O_2S$, (400,5)
Schmelzpunkt: 140 °C (Zers. ab), Ausbeute: 26 %
N-(3-o-Tolyl-5,6-tetramethylen-3,4-dihydro-4-oxothieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyanamid
$C_{18}H_{11}N_4OS$, (331,4)
Schmelzpunkt: 200 °C (Zers. ab), Ausbeute: 30 %
N-(5,6-Tetramethylen-3,4-dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyanamid
$C_{11}H_{10}N_4OS$, (246,3)
Schmelzpunkt: 265 °C (Zers. ab), Ausbeute: 34 %

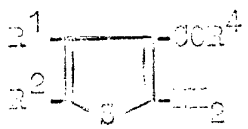
Beispiel 2
N-(3-Methyl-5,6-tetramethylen-3,4-dihydro-4-oxothieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyanamid, $C_{12}H_{12}N_4OS$, (260,3)
0,0015 mol N-Cynano-N'-(3-ethoxycarbonyl)-thien-2-yl-S-methyl-isothioharnstoff werden mit 0,045 mol Methylaminhydrochlorid und 0,045 mol Triethylamin in einem Gemisch aus 20 ml Dimethylformamid und 20 ml Ethanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird anschließend eingeengt i. Vak. und nach Abtrennen des Aminhydrochlorids in 40 ml Wasser eingegossen. Nach Ansäuern saugt man den Niederschlag ab und wäscht mit viel Wasser und heißem Methanol.
Schmelzpunkt: 230 °C (Zers. ab), Ausbeute: 33 %

Formelblatt



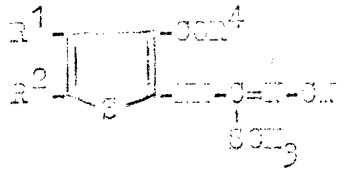
Formel I

R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl,
R^3 = H, Alkyl, Aryl



Formel II

R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl,
R^4 = Alkoxy, Amino, subst.-Anilino



Formel III

R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl,
R^4 = Alkoxy, Amino, subst.-Anilino