



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 235 642 A1

4(51) C 07 D 277/20
C 07 D 277/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 274 344 8

(22) 22.03.85

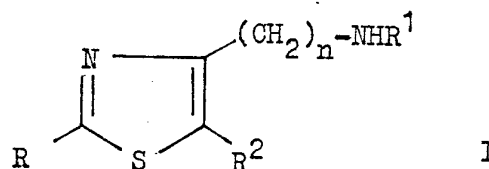
(44) 14.05.86

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, 1086 Berlin, Unter den Linden 6, PSF 1297, DD

(72) Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat.; Pätzelt, Michael; Bechstein, Ute, Dipl.-Chem., DD

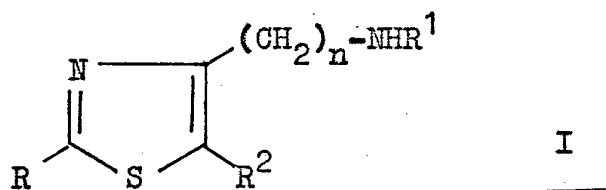
(54) Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)thiazolen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)thiazolen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als Pharmaka, beispielsweise mit magensaftsekretionshemmender Wirkung. Mit der Erfindung soll erreicht werden, 4-(ω -Aminoalkyl)thiazole herzustellen, die in ω -Position einen monosubstituierten Aminrest tragen, wobei nur ein Verfahrensschritt benötigt wird und Ausgangsprodukte eingesetzt werden, die noch nicht das Thiazolgerüst enthalten. Dies geschieht erfindungsgemäß in der Weise, daß Thioacyllactamimine mit substituierten Methylhalogeniden und gegebenenfalls einer Base vorteilhafterweise in einem organischen Lösungsmittel zu den 4-(ω -Aminoalkyl)thiazolen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Die Erfindung ist in der chemischen und pharmazeutischen Industrie einsetzbar. Formel I

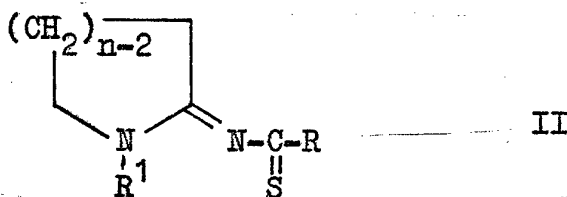


Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)-thiazolen der allgemeinen Formel I,



in der R Wasserstoff, einen Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder substituierten oder unsubstituierten Aminrest, R^1 einen Alkyl-, Aryl- oder Benzylrest, R^2 einen elektronenziehenden Rest, wie zum Beispiel einen Aryl-, Vinyl-, Carbonyl-, Sulfonyl-, Heteroaryl-, Cyano- oder Nitrorest und n 3, 4 oder 5 darstellen, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein Thioacyllactamin in der allgemeinen Formel II



mit der für R, R^1 und n erklärten Bedeutung mit einem substituierten Methylhalogenid der allgemeinen Formel III



mit der für R^2 erklärten Bedeutung und in der Hal für ein Halogen steht und gegebenenfalls mit einer Base vorteilhafterweise in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Base beispielsweise ein Amin, ein Alkalihydroxid oder -alkoholat beziehungsweise ein Metallhydrid eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)thiazolen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als Pharmaka, beispielsweise mit magensaftsekretionshemmender Wirkung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

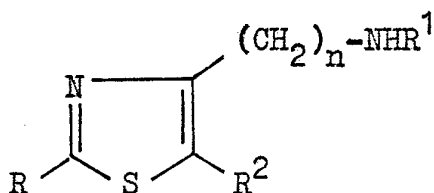
Es ist bekannt, daß sich 4-(ω -Aminoalkyl)thiazole durch Reaktion zugehöriger 4-(ω -Halogenalkyl)thiazole mit Aminen herstellen lassen (DE 3332148). Dieses Verfahren besitzt den Nachteil, daß schwierig zugängliche Ausgangsprodukte benötigt werden und nur Verbindungen hergestellt werden, die in ω -Position eine disubstituierte Aminogruppe tragen. Außerdem muß das Thiazolgerüst der eingesetzten 4-(ω -Halogenalkyl)thiazole in einem gesonderten, vorgelagerten Syntheseschritt aufgebaut werden, so daß ausgehend von offenkettigen Ausgangsprodukten mindestens zwei Synthesestufen benötigt werden. Weiterhin ist bekannt (DD 207376), daß sich 4-(ω -Aminoalkyl)thiazole durch ein zweistufiges Verfahren aus 1-Brom- ω -phthalimidoalkan-2-onen und Thioamiden herstellen lassen. Dieses Verfahren besitzt den Nachteil, daß die 1-Brom- ω -phthalimidoalkan-2-one schwierig zugänglich sind und ausgehend von offenkettigen Ausgangsprodukten zwei Synthesestufen benötigt werden. Außerdem können nach diesem Verfahren nur 4-(ω -Aminoalkyl)thiazole hergestellt werden, die in ω -Position eine unsubstituierte Aminogruppe tragen. Weiterhin ist bekannt, daß sekundäre Amine leicht mit Alkylhalogeniden unter Alkylierung reagieren (S. Hauptmann et. al.: Lehrbuch der Organischen Chemie, S. 435, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 1976). Schließlich ist bekannt (C. H. Singh et. al.: Indian J. of Chemistry **21B**, 1 [1982]), daß bei der Umsetzung N-unsubstituierter Thioamide mit Alkylhalogeniden unter formaler H_2S -Abspaltung Sulfide gebildet werden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, 4-(ω -Aminoalkyl)thiazole, die in ω -Position einen monosubstituierten Aminrest tragen, unter Verwendung von Ausgangsprodukten ohne Thiazolgerüst in einem einstufigen Verfahren ökonomisch vorteilhaft herzustellen.

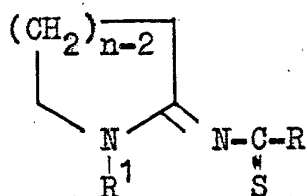
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von 4-(ω -Aminoalkyl)thiazolen zu entwickeln, das es gestattet, in nur einem Verfahrensschritt Verbindungen mit monosubstituierten Aminosubstituenten in ω -Position zu synthetisieren, wobei einfach zugängliche Ausgangsprodukte eingesetzt werden, die noch kein Thiazolgerüst enthalten. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß 4-(ω -Aminoalkyl)thiazole der allgemeinen Formel I,



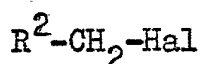
I

in der R Wasserstoff, einen Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder substituierten oder unsubstituierten Aminrest, R¹ einen Alkyl-, Aryl- oder Benzylrest, R² einen elektronenziehenden Rest, wie zum Beispiel einen Aryl-, Vinyl-, Carbonyl-, Sulfonyl-, Heteroaryl-, Cyano- oder Nitrorest und n 3, 4 oder 5 darstellen, hergestellt werden durch Umsetzung eines Thioacyllactamimins der allgemeinen Formel II



II

mit der für R, R¹ und n erklärten Bedeutung
mit einem substituierten Methylhalogenid der allgemeinen Formel III



III

mit der für R² erklärten Bedeutung und in der Hal für ein Halogen steht und gegebenenfalls mit einer Base, wie zum Beispiel einem Amin, einem Alkalihydroxid oder -alkoholat bzw. einem Metallhydrid, vorteilhafterweise in einem organischen Lösungsmittel.

Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet es, 4-(ω-Aminoalkyl)thiazole der allgemeinen Formel I mit monosubstituiertem Aminosubstituenten in ω-Position des 4-ständigen Alkylrestes herzustellen. Die erhaltenen Verbindungen sind neu, sie werden auf dem Wege einer bisher nicht bekannten Ringtransformation in nur einem Reaktionsschritt, der den Aufbau des Thiazolgerüsts und gleichzeitig die Bildung des 4-(ω-Aminoalkyl)-Substituenten einschließt, gewonnen. Überraschenderweise tritt bei der Reaktion des Thioacyllactamimins der allgemeinen Formel II mit dem Methylhalogenid der allgemeinen Formel III, selbst wenn letzteres im Überschuß angewendet wird, weder eine Alkylierung der 4-(ω-Amino)-Funktion noch eine Alkylierung einer 2-ständigen Aminogruppe ein. Auch werden im Falle von Verbindungen II (R=NH₂) bei der Umsetzung mit substituierten Methylhalogeniden III keine Sulfide unter formaler H₂S-Abspaltung erhalten, wie aus dem Stande der Technik zu erwarten war.

Ausführungsbeispiele

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten 4-(ω-Aminoalkyl)thiazole der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Variante A

0,1 Mol Thioacyllactamimin der allgemeinen Formel II werden mit 25 ml Acetonitril und 0,1 Mol substituiertem Methylhalogenid der allgemeinen Formel II (Hal=Br) versetzt. Man erhitzt die Mischung 10 Minuten unter Rückfluß und gibt nach dem Abkühlen 0,2 Mol Triethylamin zu. Anschließend wird die Mischung weitere 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen aus der Reaktionsmischung ausfallende Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

Analog Variante A, jedoch wird ein substituiertes Methylhalogenid der allgemeinen Formel III (Hal=Cl) und nur 0,1 Mol Triethylamin verwendet.

Variante C

Analog Variante A, jedoch ohne Verwendung von Triethylamin. Die Reaktionsmischung wird nach dem Vereinen der Komponenten ohne Unterbrechung 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt.

Variante D

Analog Variante A, jedoch wird anstelle des Acetonitrils Methanol als Lösungsmittel verwendet.

Variante E

Analog Variante A, jedoch wird anstelle des Triethylamins eine Lösung von 2,3g Natrium in 20ml Methanol verwendet.

Variante G

Eine Mischung von 0,1 Mol Thioacyllactamimin der allgemeinen Formel II, 25 ml Acetonitril, 0,1 Mol substituiertem Methylhalogenid der allgemeinen Formel III (Hal=Br) und 0,2 Mol Triethylamin wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird wie unter Variante A angegeben aufgearbeitet.

Variante H

Eine Mischung von 0,1 Mol Thioacyllactamimin der allgemeinen Formel II, 25 ml Chloroform und 0,1 Mol substituiertem Methylhalogenid der allgemeinen Formel III (Hal=Cl) wird 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das gebildete Festprodukt wird abgesaugt und in 20 ml Acetonitril eingetragen. Nach Zugabe von 0,2 Mol Triethylamin wird die Mischung 20 Minuten gekocht. Das gebildete Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten 4-(ω -Aminoalkyl)thiazole der allgemeinen Formel I

R	R ¹	R ²	n	Schmp./°C	Ausb./Var. %
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ ¹⁾	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄ CO	3	208–209 (Methanol)	78/D 59/G
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ ²⁾	CH ₃	CN	3	220–222 (Acetonitril)	86/A
NH ₂ ¹⁾	CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3	280–282 (DMF)	85/A 79/E
NH ₂ ²⁾	CH ₃	2,4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃	3	181–182 (DMF)	61/B
C ₆ H ₅ NH ¹⁾	CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3	235–237 (Eisessig/Acetonitril)	80/A 62/C 82/F
C ₆ H ₅ NH ²⁾	CH ₃	2-Pyridyl	3	110–112 (Chloroform)	73/A
C ₆ H ₅ NH ¹⁾	CH ₃	NO ₂	3	208–210 (Methanol)	67/A
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ ¹⁾	CH ₃	(CN) ₂ C=C- (C ₆ H ₅)-	3	185–186 (Acetonitril)	74/A
4-ClC ₆ H ₄ ²⁾	C ₆ H ₅	2-Pyridyl	3	107 (Cyclohexan)	57/H

¹⁾ Substanz liegt als Hydrobromid vor

²⁾ Substanz liegt als Hydrochlorid vor