



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 241 738 A1

4(51) C 07 C 157/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

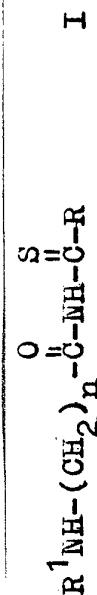
(21) WP C 07 C / 281 665 8 (22) 11.10.85 (44) 24.12.86

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, 1086 Berlin, Unter den Linden 6, DD

(72) Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat., DD; Pätzelt, Michael, Dipl.-Chem., DD; Knoll, Alexander, Dipl.-Chem., SU

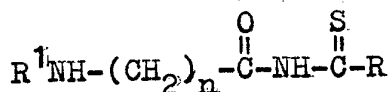
(54) Verfahren zur Herstellung von N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffen

(57) Verfahren zur Herstellung von N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung für die Herstellung von Pharmaka mit magensaftsekretionshemmender Wirkung. Mit der Erfindung soll erreicht werden, N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffe mit einem Acylrest, der mehr als drei Kohlenstoffatome besitzt, in einfacher Weise zugänglich zu machen. Dies geschieht erfindungsgemäß in der Weise, daß Thioharnstoffe mit Lactamen zu den N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Die Erfindung ist in der chemischen und pharmazeutischen Industrie einsetzbar.



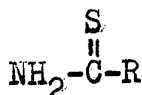
Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffen der allgemeinen Formel I,



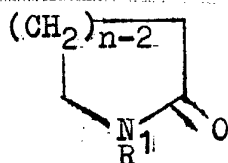
I

in der R eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, R^1 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und n 3 oder 4 bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein Thioharnstoff der allgemeinen Formel II



II

mit der für R erklärten Bedeutung
mit einem Lactam der allgemeinen Formel III



III

mit der für R^1 und n erklärten Bedeutung
umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem Alkanol, in Dimethylformamid oder Acetonitril, erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffen. Derartige Substanzen besitzen Bedeutung zur Herstellung von Pharmaka mit magensaftsekretionshemmenden Eigenschaften.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffe mit Acylresten, die mehr als drei Kohlenstoffatome besitzen, sind bisher unbekannt. Es ist bekannt, daß sich Thioharnstoffe (W. H. Pike: Ber. dtsch. chem. Ges. **6**, 755 [1873]; E. F. Kohlmann; J. Amer. Chem. Soc. **37**, 2132 [1915]) oder Thioamide (W. Walter: Liebigs Ann. Chem. **633**, 49 [1960]; J. Goerdeler et al.: Chem. Ber. **98**, 1556 [1965]) mit reaktiven Carbonsäurederivaten, wie zum Beispiel Carbonsäureanhydriden oder -chloriden zu entsprechenden N-Acylaminothiocarbonylverbindungen acylieren lassen. Diese Synthese läßt sich nicht auf die Herstellung von N-(ω -Aminoacyl)-thioharnstoffen übertragen, da keine entsprechenden Säurederivate zur Verfügung stehen und zum anderen mit Konkurrenzreaktionen an der Aminogruppe des Acylrestes zu rechnen ist. Über Acylierungen von Aminothiocarbonylverbindungen unter Verwendung weniger reaktiver Carbonsäurederivate, wie beispielsweise Carbonsäureester oder gar -amide, ist nichts bekannt. Schließlich wurde bereits vorgeschlagen, daß Thioharnstoffe mit aktivierten Lactamen, wie zum Beispiel entsprechenden Amidchloriden, zu N-Thioacylimidoyllactamen reagieren, wobei der Lactamring erhalten bleibt.

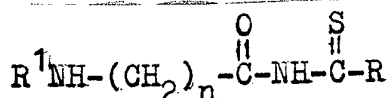
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffe, die Acylreste tragen, die aus mehr als drei Kohlenstoffatomen bestehen, in einfacher Weise zugänglich zu machen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

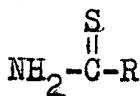
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffen zu entwickeln, das es gestattet, derartige Verbindungen mit einem Acylrest, der aus mehr als drei Kohlenstoffatomen besteht, herzustellen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß N-(ω -Aminoacyl)thioharnstoffe der allgemeinen Formel I,



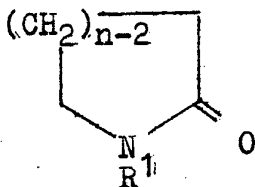
I

in der R eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, R¹ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und n 3 oder 4 darstellen, hergestellt werden durch Umsetzung eines Thioharnstoffs der allgemeinen Formel II



II

mit der für R erklärten Bedeutung
mit einem Lactam der allgemeinen Formel III



III

mit der für R¹ und n erklärten Bedeutung

gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet es, in einem Eintopfverfahren N-(ω-Aminoacyl)thioharnstoffe herzustellen, die Acylgruppen mit mehr als drei Kohlenstoffatomen tragen und Bedeutung für die Herstellung von Pharmaka mit magensaftsekretionshemmender Wirkung besitzen. Das Verfahren benötigt nur kurze Reaktionszeiten und liefert relativ reine Produkte. Überraschenderweise bleibt bei dieser Reaktion der Lactamring der Ausgangsprodukte III nicht erhalten, wie aus dem Stande der Technik zu erwarten war. Weiterhin ist überraschend, daß die Reaktivität der Lactame der allgemeinen Formel III für eine Acylierung der Thioharnstoffe II ausreichend ist, da im Gegensatz dazu bekannt ist, daß offenkettige Carbonsäureamide nicht in der Lage sind, derartige Reaktionen einzugehen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

N-(4-Methylaminobutyryl)thioharnstoff

Variante A

Eine Lösung von 7,6g Thioharnstoff und 15g N-Methylpyrrolidon in 20ml Ethanol wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende Endprodukt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Schmelzpunkt: 109–110°C;

Ausbeute: 88%.

Variante B

Eine Lösung von 7,6g Thioharnstoff in 15g N-Methylpyrrolidon wird 15 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit etwa 10ml Methanol. Das Endprodukt wird abgesaugt und umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 72%.

Beispiel 2

N-(4-Aminobutyryl)thioharnstoff

Eine Lösung von 7,6g Thioharnstoff und 13g 2-Pyrrolidon in 20ml Methanol wird 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Endprodukt abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Schmelzpunkt: 79–81°C; Ausbeute: 79%.