



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 240 890 A1

4(51) C 07 D 333/38
C 07 D 333/36

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 275 611 4

(22) 26.04.85

(44) 19.11.86

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Böhm, Ralf, Doz. Prof. Dr.; Müller, Roland, Dipl.-Pharm.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von N-(Thien-2-yl)-N'-(alkoxycarbonylaryl- bzw. -alkyl)-thioharnstoffen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-(Thien-2-yl)-N'-(alkoxycarbonylaryl- bzw.

-alkyl)-thioharnstoffen der allgemeinen Formel I, worin

R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,R² = H, alkyl,R¹, R² = polymethylen,R³ = alkoxycarbonyl,R⁴ = polymethylen, phenylen, hetarylen,R⁵ = alkyl

bedeuten.

Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und dienen gleichzeitig als Zwischenstufe zur Herstellung weiterer potentieller Pharmaka. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von

3-Alkoxycarbonyl-2-isothiocyanatothiophenen der allgemeinen Formel II, worin

R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,R² = H, alkyl,R¹, R² = polymethylen,R³ = alkoxycarbonyl

bedeuten,

N-(Thien-2-yl)-N'-(alkoxycarbonylaryl- bzw.

-alkyl)-thioharnstoffe darzustellen. Die Synthese der

Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II

mit Aminocarbonsäureestern der allgemeinen Formel III in

einem organischen Lösungsmittel. Formel



Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von N-(Thien-2-yl)-N'-(alkoxycarbonylaryl- bzw. -alkyl)-thioharnstoffen der allgemeinen Formel I, worin

R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R² = H, alkyl,
 R¹, R² = polymethylen,
 R³ = alkoxycarbonyl,
 R⁴ = polymethylen, phenylen, hetarylen,
 R⁵ = alkyl

bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß 3-Alkoxycarbonyl-2-isothiocyanatothiophene der allgemeinen Formel II, worin

R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R² = H, alkyl,
 R¹, R² = polymethylen,
 R³ = alkoxycarbonyl

bedeuten, mit Aminosäureestern der allgemeinen Formel III, worin

R⁴ = polymethylen, phenylen, hetarylen,
 R⁵ = alkyl

bedeuten, in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt werden.

Anwendungsgebiet

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-(Thien-2-yl)-N'-(alkoxycarbonylaryl- bzw. alkyl)-thioharnstoffen der allgemeinen Formel I,

worin

R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R² = H, alkyl,
 R¹, R² = polymethylen,
 R³ = alkoxycarbonyl,
 R⁴ = polymethylen, phenylen, hetarylen,
 R⁵ = alkyl

bedeuten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen potentielle Pharmaka dar und dienen gleichzeitig als Zwischenstufe zur Herstellung weiterer potentieller Pharmaka.

Charakteristik der bekannten technischen Lösung

Bisher wurden nur solche Verbindungen der allgemeinen Formel I dargestellt, worin R⁴ = methylen bedeutet. Sie wurden durch Umsetzung entsprechender 3-Alkoxycarbonyl-2-isothiocyanatothiophene mit Glycinmethyl- oder -ethylesterhydrochlorid erhalten (Helv. Chim. Acta 66, 148-157, 1983).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Synthese von N-(Thien-2-yl)-N'-(alkoxycarbonylaryl- bzw. -alkyl)-thioharnstoffen der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

Mit der Darstellung einer Reihe derartig substituierter Thioharnstoffe wird die Palette potentieller Arzneimittel bzw. interessanter Zwischenstufen erweitert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue N-(Thien-2-yl)-N'-(alkoxycarbonylaryl- bzw. -alkyl)-thioharnstoffe der allgemeinen Formel I,

worin

R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R² = H, alkyl,
 R¹, R² = polymethylen,
 R³ = alkoxycarbonyl,
 R⁴ = polymethylen, phenylen, hetarylen,
 R⁵ = alkyl

bedeuten, darzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 3-Alkoxy-carbonyl-2-isothiocyanatothiophene der allgemeinen Formel II,

worin

R^1 = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,

R^2 = H, alkyl,

R^1, R^2 = polymethylen,

R^3 = alkoxy-carbonyl

bedeuten, mit Aminocarbonsäureestern der allgemeinen Formel III,

worin

R^4 = polymethylen, phenylen, hetarylen,

R^5 = alkyl

bedeuten, in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an zwei Ausführungsbeispielen erläutert werden.

Beispiel 1

Darstellung von N-(3-Ethoxycarbonyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)-N'-(p-ethoxycarbonylphenyl)-thioharnstoff, $C_{19}H_{22}N_2O_4S_2$ (406.5)

2,4 g (10 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-2-isothiocyanato-4,5-dimethylthiophen werden mit 3,3 g (20 mmol) p-Aminobenzoesäureethylester in 70 ml Benzen 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das angefallene Produkt wird abgesaugt und mehrmals umkristallisiert. Fällt das Produkt nicht aus, wird im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 167–169°C, Ausbeute: 73%.

In analoger Weise wurden dargestellt:

N-(3-Ethoxycarbonyl-5-ethyl-thien-2-yl)-N'-(p-ethoxy-carbonylphenyl)-thioharnstoff,

$C_{19}H_{22}N_2O_4S_2$ (406.5),

Schmelzpunkt: 176–179°C, Ausbeute: 63%.

N-(3-Ethoxycarbonyl-5-ethyl-thien-2-yl)-N'-(p-ethoxy-carbonylphenylmethyl)-thioharnstoff,

$C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$ (420.6),

Schmelzpunkt: 155–157°C, Ausbeute: 70%.

N-(Ethoxycarbonyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)-N'-(2-ethoxycarbonylethyl)-thioharnstoff,

$C_{15}H_{22}N_2O_4S_2$ (358.5),

Schmelzpunkt: 98–99°C, Ausbeute: 61%.

N-(3-Ethoxycarbonyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)-N'-(1-ethoxycarbonylethyl)-thioharnstoff,

$C_{15}H_{22}N_2O_4S_2$ (358.5),

Schmelzpunkt: 140–142°C, Ausbeute: 66%.

N-(3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo/b/thien-2-yl)-N'-(p-ethoxycarbonylphenyl)-thioharnstoff,

$C_{21}H_{24}N_2O_4S_2$ (432.6),

Schmelzpunkt: 166–169°C, Ausbeute: 81%.

N-(3-Ethoxycarbonyl-4-phenyl-thien-2-yl)-N'-(p-ethoxy-carbonylphenyl)-thioharnstoff,

$C_{23}H_{22}N_2O_4S_2$ (454.7),

Schmelzpunkt: 159–161°C, Ausbeute: 71%.

N-(4-p-Chlorphenyl-3-ethoxycarbonyl-thien-2-yl)-N'-(p-ethoxycarbonylphenyl)-thioharnstoff,

$C_{23}H_{21}ClN_2O_4S_2$ (489.0),

Schmelzpunkt: 182–185°C, Ausbeute: 61%.

N-(4-p-Chlorphenyl-3-ethoxycarbonyl-thien-2-yl)-N'-(p-ethoxycarbonylphenylmethyl)-thioharnstoff,

$C_{24}H_{23}ClN_2O_4S_2$ (503.0),

Schmelzpunkt: 164–167°C, Ausbeute: 76%.

N-(3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo/b/thien-2-yl)-N'-(2-ethoxycarbonylethyl)-thioharnstoff,

$C_{17}H_{24}N_2O_4S_2$ (384.5),

Schmelzpunkt: 117–119°C, Ausbeute: 68%.

N-(3-Ethoxycarbonyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)-N'-(p-ethoxycarbonylphenylmethyl)-thioharnstoff,

$C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$ (420.6),

Schmelzpunkt: 238–242°C, Ausbeute: 61%.

Beispiel 2

Darstellung von N,N'-Bis-[4-(p-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-thien-2-yl]-thioharnstoff,

$C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_4S_3$ (605.6)

3,2 g (10 mmol) 4-p-Chlorphenyl-3-ethoxycarbonyl-2-isothiocyanatothiophen werden mit 5,7 g (20 mmol) 2-Amino-4-p-Chlorphenyl-3-ethoxycarbonylthiophen 6 h in 100 ml Benzen am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 201–204°C, Ausbeute: 34%.

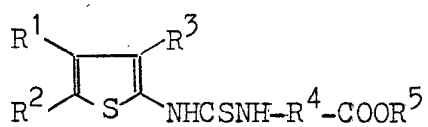
In analoger Weise wurde dargestellt:

N-(3-Ethoxycarbonyl-4-phenyl-thien-2-yl)-N'-(3-ethoxy-carbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo/b/thien-2-yl)-thioharnstoff,

$C_{25}H_{26}N_2O_4S_3$ (514.7),

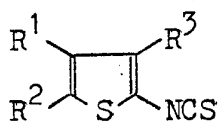
Schmelzpunkt: 199–200°C, Ausbeute: 40%.

Formel I



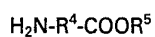
- R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
- R² = H, alkyl,
- R¹, R² = polymethylen,
- R³ = alkoxy-carbonyl,
- R⁴ = polymethylen, phenylen, hetarylen,
- R⁵ = alkyl

Formel II



- R¹ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
- R² = H, alkyl,
- R¹, R² = polymethylen,
- R³ = alkoxy-carbonyl

Formel III



- R⁴ = polymethylen, phenylen, hetarylen,
- R⁵ = alkyl