



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **248 595 A1**4(51) C 07 D 513/04
C.07 D 277/60
C 07 D 239/70

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 289 582 3	(22)	24.04.86	(44)	12.08.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, 2500 Rostock, Universitätsplatz 1, DD

(72) Evers, Rainer, Dr. sc. nat.; Faix, Gerda, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidinen

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidinen. Unter Nutzung von substituierten 4-Amino-1,3-thiazol-5-carbonitrilen und Schwefelkohlenstoff führt das erfindungsgemäße Verfahren überraschend zu der bisher nicht bekannten Substanzklasse der substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidine. Bei den Vertretern dieser Substanzklasse handelt es sich um potentielle Pharmaka, bzw. um Zwischenprodukte in der Synthese neuer, pharmakologisch interessanter Verbindungen. Der Vorteil der Erfindung besteht in der direkten Synthese der erfindungsgemäßen substituierten Thiazolo [4,5-d]pyrimidine aus technisch leicht zugänglichen Ausgangsstoffen.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidinen der Formel 4, in der R¹ für Wasserstoff bzw. substituierte oder unsubstituierte Alkyl- bzw. Aralkylgruppen und R² für Wasserstoff oder substituierte oder unsubstituierte Alkyl- bzw. Aralkylgruppen oder für die Gruppen CH₂CH, CH₂COR³, CH₂COOR³ bzw. CH₂CONHR³, in denen R³ einem substituierten oder unsubstituierten Alkyl-, Aralkyl- bzw. Arylrest entspricht, stehen, **dadurch gekennzeichnet**, daß substituierte 4-Amino-1,3-thiazol-5-carbonitrile der Formel 1, in der R¹ obige Bedeutung hat, in Gegenwart geeigneter Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide, mit Schwefelkohlenstoff und nachfolgend mit Verbindungen der Formel 3, in der X für ein beliebiges Halogen steht und R² obige Bedeutung hat, umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1., **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzungen in polaren Lösungsmitteln, vorzugsweise DMF, in Gegenwart geringer Mengen Wasser bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C durchgeführt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidinen.

Die physiologische Bedeutung der verschiedensten Derivate des Purins ist hinreichend bekannt. Die strukturelle Ähnlichkeit der erfindungsgemäßen Thiazolo[4,5-d]pyrimidine mit Abkömmlingen des Purins begründet ihre Bedeutung als potentielle Pharmaka. Sie finden darüber hinaus Verwendung als Zwischenprodukte in der Synthese neuer, pharmakologisch interessanter Verbindungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Darstellung unterschiedlichster Derivate des Purins wurden bereits zahlreiche Verfahren in der Literatur beschrieben. Keines dieser Verfahren gestattet jedoch die Synthese einzelner Vertreter der erfindungsgemäßen Substanzklasse mit entsprechendem Substituentenmuster.

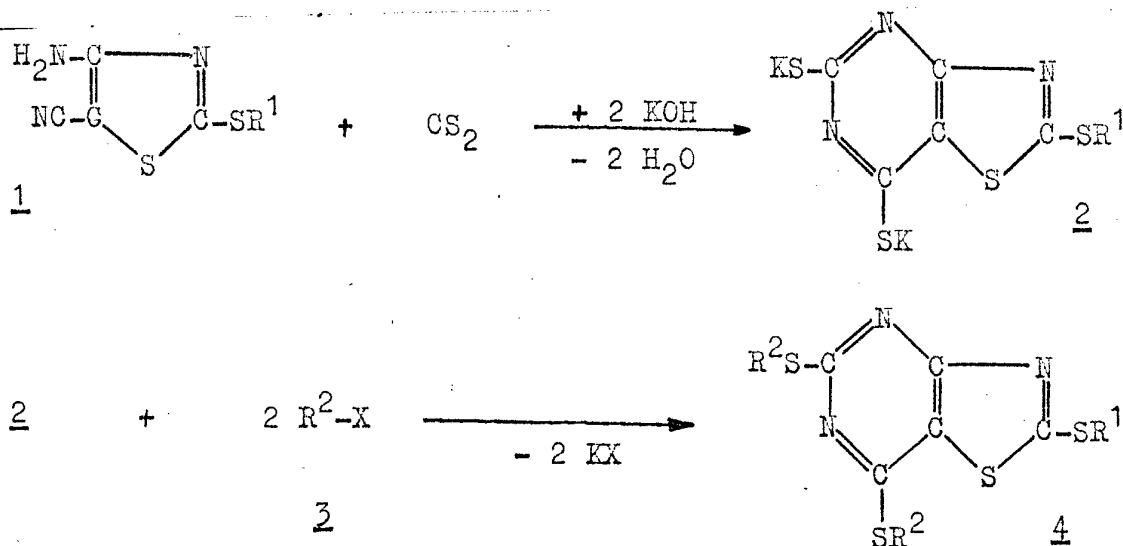
Das aufgedeckte Verfahren ermöglicht nunmehr durch eine einfache Synthesvariante den Zugang zu der bisher nicht bekannten Substanzklasse der substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidine.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist es, durch ein geeignetes Verfahren die bisher nicht beschriebene Substanzklasse der substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidine zugänglich zu machen. Durch Nutzung technisch leicht verfügbarer Ausgangsstoffe soll das Verfahren zu einer großen Zahl unterschiedlichst substituierter Vertreter dieser substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidine führen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß substituierte 4-Amino-1,3-thiazol-5-carbonitrile der Formel 1, in der R¹ für Wasserstoff bzw. substituierte oder unsubstituierte Alkyl- bzw. Aralkylgruppen steht, in Gegenwart geeigneter Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide, mit Schwefelkohlenstoff und nachfolgend mit Verbindungen der Formel 3, in der X für ein beliebiges Halogen und R² für Wasserstoff oder substituierte oder unsubstituierte Alkyl- bzw. Aralkylgruppen oder für die Gruppen CH₂CN, CH₂COR³, CH₂COOR³ bzw. CH₂CONHR³, in denen R³ einem substituierten oder unsubstituierten Alkyl-, Aralkyl- bzw. Arylrest entspricht, stehen, zu den substituierten Thiazolo[4,5-d]pyrimidinen der Formel 4, in der R¹ und R² obige Bedeutung haben, umgesetzt werden.



Die Umsetzungen werden in polaren Lösungsmitteln, vorzugsweise DMF, in Gegenwart geringer Mengen Wasser durchgeführt. Es wird drucklos bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C, vorzugsweise um 20°C, gearbeitet. Die Reaktionsprodukte werden durch Eingießen der Reaktionslösung in Wasser gewonnen. Sie können durch Umrkristallisation aus DMF/Ethanol gereinigt werden. Der Vorteil der Erfindung ist die direkte Synthese einer großen Zahl unterschiedlich substituierter Thiazolo[4,5-d]pyrimidine. Das Verfahren öffnet einen Zugang zu dieser bisher nicht bekannten Substanzklasse, wobei technisch leicht zugängliche Ausgangsstoffe genutzt werden.

Die Erfindung wird an Ausführungsbeispielen erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

Ausführungsbeispiel

1. 5,7-Dimercapto-2-methylthio-1,3-thiazolo[4,5-d]pyrimidin

Zu einer Lösung von 0,01 Mol (1,7 g) 4-Amino-2-methylthio-1,3-thiazol-5-carbonitril in 30 ml DMF gibt man 0,75 ml Schwefelkohlenstoff und anschließend bei 25°C 0,02 Mol (1,12 g) Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser tropfenweise hinzu. Nach Beendigung der Zugabe rührt man eine weitere halbe Stunde bei Raumtemperatur und gießt dann die Reaktionslösung in etwa 200 ml Wasser. Man säuert die Lösung in 1 n Salzsäure vorsichtig an, saugt das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert es aus DMF/Ethanol um.

Fp.: 255°C (Zers.) Ausbeute: 84,3% d. Th. (2,1 g)

2. 2,5,7-Tris-methylthio-1,3-thiazolo[4,5-d]pyrimidin

Analog Beispiel 1. werden 0,01 Mol 4-Amino-2-methylthio-1,3-thiazol-5-carbonitril mit Schwefelkohlenstoff zur Reaktion gebracht. Zu der erhaltenen Reaktionslösung tropft man unter Kühlung bei 20°C 0,02 Mol (2,8 g) Methyljodid. Nach Abklingen der exothermen Reaktion gießt man die Reaktionsmischung in einen Überschuß Wasser, saugt das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert es aus DMF/Ethanol um.

Fp.: 124–25°C Ausbeute: 90,9% d. Th. (2,4 g)

3. 5,7-Bis(cyan-methylthio)-2-methylthio-1,3-thiazolo[4,5-d]pyrimidin

Analog Beispiel 2. wird das Reaktionsgemisch aus 0,01 Mol 4-Amino-2-methylthio-1,3-thiazol-5-carbonitril und Schwefelkohlenstoff mit 0,02 Mol (1,5 g) Chlor-acetonitril umgesetzt.

Fp.: 188°C Ausbeute: 80,6% d. Th. (2,6 g)

4. 5,7-Bis(methoxycarbonyl-methylthio)-2-methylthio-1,3-thiazolo[4,5-d]pyrimidin

Analog Beispiel 2. wird das Reaktionsgemisch aus 0,01 Mol 4-Amino-2-methylthio-1,3-thiazol-5-carbonitril und Schwefelkohlenstoff mit 0,02 Mol (3,4 g) Bromessigsäuremethylester umgesetzt. Das nach dem Eingießen in Wasser anfallende Öl wird durch Anreiben mit Alkohol zur Kristallisation gebracht. Die Reinigung erfolgt analog Beispiel 2.

Fp.: 53°C (Zers.) Ausbeute: 73,2% d. Th. (2,8 g)