



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 285 982 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 513/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 334 365 8	(22)	08. 11. 89	(44)	10. 01. 91
------	-----------------------	------	------------	------	------------

(71)	siehe (73)
(72)	Evers, Rainer, Dr. sc. nat., DD; Quincoses Suarez, Jose, Dr. rer. nat., CU; Bohn, Inge, DD
(73)	Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Universitätsplatz 1, Rostock, 2500, DD
(74)	Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Direktorat für Forschung, BfSN, Schwaansche Straße 2, Rostock, 2500, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-b]-pyridinen

(55) N-Nitroguanyl-dithiocarbimidsäuremonoester; Alkylidenmalonitrile; 3-Brommethyl-2-cyan-zimtsäurenitrile; nukleophile Substitution; intramolekulare Cyclisierung; 1,3-Thiazolo[4,5-b]pyridine; Carbonitrile

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridinen. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von 2-Alkylthio(bzw.

Arenalkyl-thio)-5-amino-7-aryl-1,3-thiazolo[4,5-b]pyridin-6-carbonitrilen zu entwickeln. Die substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridine sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Pharmaka bzw.

Pflanzenschutzmitteln. Erfindungsgemäß werden die substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridine durch Umsatz von N-Nitroguanyl-dithiocarbimidsäuremonoestern mit halogenierten Alkylidenmalonitrilen in polaren Lösungsmitteln und in Gegenwart von Basen hergestellt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridinen der Formel 3, in der R¹ für substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Aralkylgruppen steht und R² einem substituierten oder unsubstituierten Arylrest entspricht, dadurch gekennzeichnet, daß N-Nitroguanyldithiocarbimidsäuremonoester der Formel 1, in der R¹ obige Bedeutung hat, mit halogenierten Alkyldenmalonitrilen der Formel 2, in der R² obige Bedeutung hat und X einem beliebigen Halogen entspricht, in Gegenwart von Basen, bevorzugt Alkalihydroxiden und tertiären Aminen, umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen in polaren Lösungsmitteln, bevorzugt Dimethylformamid, in Gegenwart geringer Mengen Wasser bei 20°C bis 70°C durchgeführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridinen. Die erfindungsgemäßen Thiazolo[4,5-b]pyridine sind wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung von Pharmaka bzw. Agrochemikalien.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Substanzklasse der substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridine wurde bisher nicht in der Fach- und Patenliteratur beschrieben.

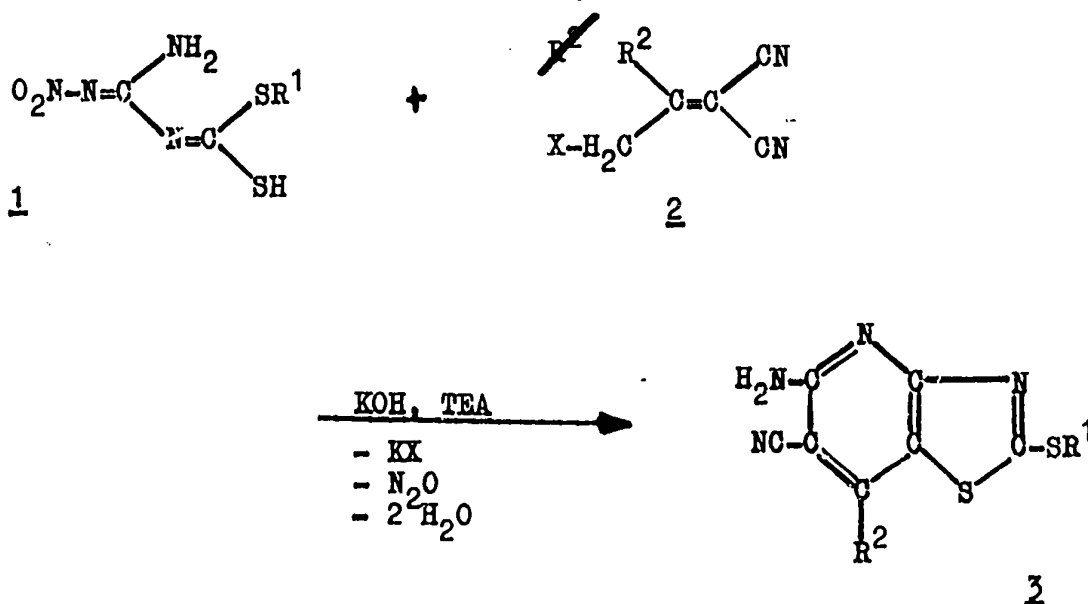
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridinen zu entwickeln, die als Zwischenverbindungen für die Darstellung von Pharmaka bzw. Pflanzenschutzmitteln von großem Wert sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, auf der Basis von Monoestern der N-Nitroguanyldithiocarbimidsäure eine Synthese neuartiger substituiertes Thiazolo[4,5-b]pyridine zu ermöglichen.

Erfindungsgemäß können die substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridine der Formel 3, in der R¹ für substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Aralkylgruppen steht und R² einem substituierten oder unsubstituierten Arylrest entspricht, durch Umsatz von N-Nitroguanyldithiocarbimidsäuremonoestern der Formel 1, in der R¹ obige Bedeutung hat, mit halogenierten Alkyldenmalonitrilen der Formel 2, in der R² obige Bedeutung hat und X einem beliebigen Halogen entspricht, in Gegenwart von Basen, vorzugsweise Kaliumhydroxid oder Triethylamin, hergestellt werden.



Die Umsetzungen zu den substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridinen werden in wäßrigem DMF bei 20°C bis 70°C durchgeführt. Die

Finalprodukte werden durch Eingießen der Reaktionslösung in Wasser in guter Ausbeute gewonnen. Eine Reinigung ist durch Umkristallisation aus Ethanol bzw. DMF/Ethanol möglich.

Die substituierten Thiazolo[4,5-b]pyridine sind wertvolle Zwischenprodukte für die Darstellung von Pharmaka bzw. Pflanzenschutzmitteln.

Ausführungsbeispiele

1. 5-Amino-2-methylthio-7-phenyl-1,3-thiazolo[4,5-b]pyridin-6-carbonitril.

0,01 mol N-Nitroguanyl-dithiocarbimidsäuremonomethylester werden in 40 ml DMF gelöst und mit der äquimolaren Menge Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser versetzt. Zu der auf etwa 18°C gekühlten Lösung gibt man portionsweise 0,01 mol 3-Brommethyl-2-cyan-zimtsäurenitril. Nach Abklingen der exothermen Reaktion gibt man 1 ml Triethylamin zur Reaktionsmischung und hält diese unter ständigem Rühren etwa eine Stunde bei 60°C. Die erkaltete Reaktionslösung wird in einen großen Überschuß Wasser gegossen und die sich abscheidenden Kristalle werden abgesaugt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus DMF/Ethanol.

Fp.: 226°C Ausbeute: 2,5 g (83,9% d. Th.)

2. 5-Amino-2-ethylthio-7-phenyl-1,3-thiazolo[4,5-b]pyridin-6-carbonitril

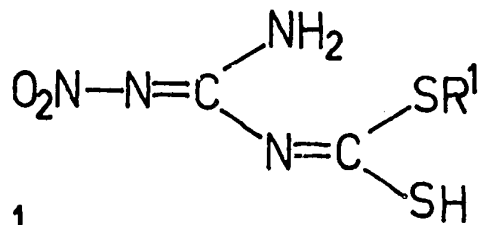
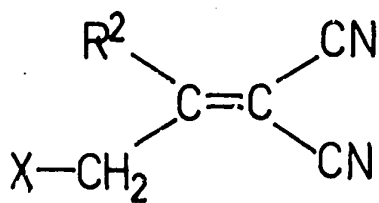
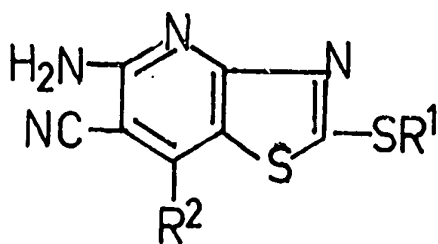
Analog Beispiel 1. aus 0,01 mol N-Nitroguanyl-dithiocarbimidsäuremonoethylester und 0,01 mol 3-Brommethyl-2-cyan-zimtsäurenitril

Fp.: 202°C Ausbeute: 3,0 g (96,4% d. Th.)

3. 5-Amino-7-p-chlorphenyl-2-methylthio-1,3-thiazolo[4,5-b]pyridin-6-carbonitril

Analog Beispiel 1 aus 0,01 mol N-Nitroguanyl-dithiocarbimidsäuremonomethylester und 0,01 mol 3-Brommethyl-2-cyan-p-chlor-zimtsäurenitril

Fp.: 179-181°C Ausbeute: 2,9 g (87,0% d. Th.)

123