



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 10.08.79 (21) 2798503/23-04

(23) Приоритет - (32) 11.08.78

(31) 97832 (33) Япония

Опубликовано 07.11.81 Бюллетень № 41

Дата опубликования описания 07.11.81

(11) 880252

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

C 07 D 487/04//  
A 61 K 31/415

(53) УДК 547.781.  
.785.07  
(088.8)

(72) Авторы  
изобретения

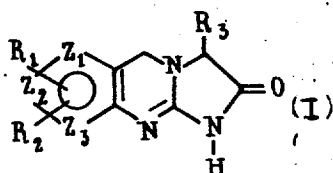
Иностранцы  
Фумиёси Исигава и Синитиро Асида  
(Япония)

(71) Заявитель

Иностранная фирма  
"Дайити Сейяку Ко, ЛТД"  
(Япония)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1,2,3,5-ТЕТРАГИДРОИМИД-  
АЗОТИЕНОПИРИМИДИН-2-ОНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу  
получения новых 1,2,3,5-тетрагидро-  
имидазотиенопиримидин-2-онов общей  
формулы



где один из  $Z_1$ ,  $Z_2$ , и  $Z_3$  - атом се-  
ры, а остальные два из  $Z_1$ ,  $Z_2$  и  $Z_3$  -  
 $\text{CH}$ ;

$R_1$  и  $R_2$ , каждый, означает атом 15  
водорода, алкильную группу, имеющую  
от 1 до 5 углеродных атомов, фениль-  
ную группу, атом хлора либо  $R_1$  и  $R_2$ ,  
взятые вместе, представляют собой  
алкиленовую цепь, содержащую от 3  
до 5 углеродных атомов;

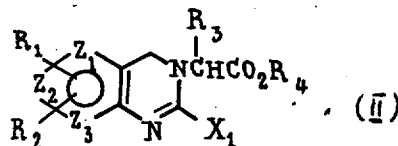
$R_3$  - атом водорода или алкильная 20  
группа, имеющая от 1 до 5 углерод-  
ных атомов, однако, когда  $Z_2$  озна-  
чает атом серы,  $R_1$  и  $R_2$  не могут  
быть алкиленовой цепью, или их солей,  
с активностью против агрегации тром-  
боцитов крови и может найти примене-  
ние в качестве противотромботических  
агентов.

5

Известен способ получения 1,2,3,5-  
тетрагидроимидазо-(2,1- $\beta$ )-хиназолин-  
-2-онов, заключающийся в том, что  
2-хлор-3-этоксикарбонилметил-5,6-ди-  
метилхиназолин подвергают взаимодейст-  
вию с аммиаком в среде спирта [1].

Цель изобретения - синтез новых  
соединений, обладающих ценными свой-  
ствами, позволяющими использовать их  
в медицине.

Предложен способ получения соедине-  
ний формулы I, заключающийся в том,  
что соединение формулы



где  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют  
вышеуказанные значения,  $X_1$  - хлор  
или бром;

$R_4$  - низший алкил, 25  
подвергают взаимодействию с аммиаком  
в запаянном сосуде при 100-150°C, пре-  
имущественно при 120-130°C, в спирто-  
вой среде с последующим выделением  
целевого продукта в свободном виде  
или в виде соли. 30

Фармацевтически допустимые соли присоединены с кислотой соединений формулы I можно легко получить путем добавления выбранной нетоксичной кислоты к метанольному раствору соединения I. Пригодными фармацевтически допустимыми солями присоединения с нетоксичными кислотами являются гидрохлорид, гидробромид, алкил- или арил-сульфонат, фосфат, сульфат, fumarat, малеат, сукцинат, тартрат, цитрат и другие соли нетоксичных кислот, которые обычно используют в данной области.

В приводимых ниже примерах, если не указано иначе, под частями, процентами понимают весовые части и проценты.

**Пример 1.** Получение 2-хлор-5,6-диметил-3,4-дигидроотиено-(2,3-d)-пиримидина.

К раствору 4,66 г 2,4-дихлор-5,6-диметилтиено-(2,3-d)-пиримидина в 150 мл смеси этанол-хлороформ (1:1 по объему) медленно добавляют при перемешивании 2,32 г борогидрида натрия. Смеси перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч и растворитель отгоняют в вакууме. К твердому остатку добавили 50 мл воды и нерастворимый продукт отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из бензола, получив 2,05 г 2-хлор-5,5-диметил-3,4-дигидроотиено-(2,3-d)-пиримидина, т.пл. 170-172°C.

Найдено, %: C 47,73; H 4,47;  
N 13,68.

$C_6H_9ClN_2S$ .

Вычислено, %: C 47,88; H 4,52;  
N 13,96.

**Пример 2.** Аналогично примеру 1, но используя эквимоллярное количество замещенного 2,4-дихлоротиенопиримидина вместо 2,4-дихлор-5,6-диметилтиено-(2,3-d)-пиримидина, применяемого в примере 1, получают следующие замещенные 2-галоидо-3,4-дигидроотиенопиримидиновые соединения (соединения от 2A до 17A) формулы III. В этом примере реакцию ведут при 40-50°C для соединений 5A, 7A, 8A, 15A и 17A, при 50-60°C для соединения 9A, при 40-45°C для соединения 16A и при комнатной температуре для остальных соединений.

Перечень полученных соединений и их температуры плавления приведены в табл.1.

**Примечание 1.** Как правило, эти соединения не дают четкой температуры плавления или разложения из-за неустойчивости при нагревании, т.е. при нагревании эти соединения постепенно становятся мокрыми, а затем затвердевают при последующем разложении.

2. Цифра в скобках означает температуру разложения после затвердевания.

**Пример 3.** Получение 6,7-диметил-1,2,3,5-тетрагидроимидазо-(1,2-a)-тиено-(2,3-d)-пиримидин-2-она.

Смесь 6,0 г 2-хлор-5,6-диметил-3,4-дигидроотиено-(2,3-d)-пиримидина, 5,52 г этилбромацетата и 12,5 г порошкового карбоната калия в 300 мл метилэтилкетона нагревают с обратным холодильником при перемешивании в атмосфере азота в течение 4 ч. После охлаждения нерастворимую неорганическую соль отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме, получая неочищенное масло-2-хлор-3-этоксикарбонилметил-5,6-диметил-3,4-дигидроотиено-(2,3-d)-пиримидин. Из-за неустойчивости полученного соединения неочищенное масло используют в последующей реакции.

Смесь полученного выше неочищенного масла в 50 мл 10%-ного аммиачно-этанольного раствора нагревают в запаянной пробирке при 120-130°C на масляной бане в течение 5 ч. После охлаждения осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают, получив 3,0 г 6,7-диметил-1,2,3,5-тетрагидроимидазо-(1,2-a)-тиено-(2,3-d)-пиримидин-2-она. Хлористоводородную соль полученного соединения получают реакцией свободного соединения с соляной кислотой в метаноле, проводимой обычным образом. Продукт имеет т.пл. 249-255°C (с разл.).

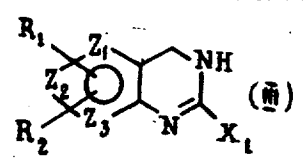
Найдено, %: C 46,66; H 4,61;  
N 16,29.

$C_{10}H_{12}ClN_3O$ .

Вычислено, %: C 46,60; H 4,69;  
N 16,30.

Аналогично примеру 3, но используя эквимоллярное количество замещенного 2-галоид-3,4-дигидроотиенопиримидина, который получен в примере 2, вместо 2-хлор-5,6-диметил-3,4-дигидроотиено-(2,3-d)-пиримидина (1A), применяемого в примере 3, получают соединения 2-17 формулы I, приведенные в табл.2.

Т а б л и ц а 1

| Номер<br>соеди-<br>нения |  |                |                |                |                                 |                                  | Температура<br>плавления, ° С |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|                          | Z <sub>1</sub>                                                                     | Z <sub>2</sub> | Z <sub>3</sub> | X <sub>1</sub> | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub>                   |                               |
| 2A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-H                             | 6-H                              | 146-148 (разл.)               |
| 3A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-H                             | 6-CH <sub>3</sub>                | 130-140 [195-200 (разл.)]     |
| 4A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>               | 6-H                              | 153-159 (разл.)               |
| 5A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-Cl                            | 6-CH <sub>3</sub>                | 172-174 (разл.)               |
| 6A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>               | 6-Cl                             | 140-160 [227-280 (разл.)]     |
| 7A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                                  | 151-153 (разл.)               |
| 8A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                                  | 140-142 (разл.)               |
| 9A                       | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> |                                  | 143-145 (разл.)               |
| 10A                      | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 6-H                              | 147-148 (разл.)               |
| 11A                      | S                                                                                  | CH             | CH             | Cl             | 6-H                             | 7-H                              | 138-140 (разл.)               |
| 12A                      | S                                                                                  | CH             | CH             | Cl             | 6-CH <sub>3</sub>               | 7-H                              | 120-125 [158-166 (разл.)]     |
| 13A                      | CH                                                                                 | S              | CH             | Cl             | 5-H                             | 7-H                              | 151-153 (разл.)               |
| 14A                      | CH                                                                                 | S              | CH             | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>               | 7-H                              | 168-171                       |
| 15A                      | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Неясно                        |
| 16A                      | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>               | 6-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | То же                         |
| 17A                      | CH                                                                                 | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>               | 6-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | —                             |

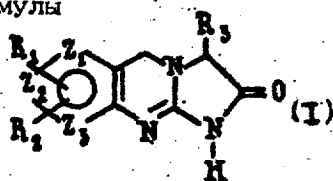
Т а б л и ц а 2

| Номер<br>соеди-<br>нения | Z <sub>1</sub> | Z <sub>2</sub> | Z <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub>                   | R <sub>3</sub>                | Температура<br>плавления, °С | Брутто-<br>формула                                                                     | Найдено, %       |                |                  |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------------|
|                          |                |                |                |                                 |                                  |                               |                              |                                                                                        | C                | H              | N                |
| 2                        | CH             | CH             | S              | 6-H                             | 7-H                              | H                             | 200 (разл.)                  | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                        | 41,62<br>(41,83) | 3,42<br>(3,51) | 18,55<br>(18,30) |
| 3                        | CH             | CH             | S              | 6-H                             | 7-CH <sub>3</sub>                | H                             | 233-235 (разл.)              | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                       | 44,17<br>(44,35) | 4,08<br>(4,14) | 17,39<br>(17,24) |
| 4                        | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>               | 7-H                              | H                             | 252-257                      | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS · H <sub>2</sub> O    | 42,69<br>(42,78) | 3,98<br>(4,38) | 16,77<br>(16,63) |
| 5                        | CH             | CH             | S              | 6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 7-CH <sub>3</sub>                | H                             | 241-243                      | C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> OS · 1/2 H <sub>2</sub> O | 37,38<br>(37,64) | 3,47<br>(3,51) | 14,69<br>(14,63) |
| 6                        | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>               | 7-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                             | 220 (разл.)                  | C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> C <sub>12</sub> N <sub>3</sub> OS                        | 39,16<br>(33,86) | 3,47<br>(3,26) | 15,12<br>(15,11) |
| 7                        | CH             | CH             | S              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>  | H                             | 250 (разл.)                  | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 49,11<br>(48,98) | 3,86<br>(4,49) | 15,87<br>(15,58) |
| 8                        | CH             | CH             | S              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>  | H                             | 257-259 (разл.)              | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 50,87<br>(50,79) | 4,93<br>(4,97) | 14,93<br>(14,81) |
| 9                        | CH             | CH             | S              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>  | H                             | 132-138                      | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 52,43<br>(52,48) | 5,35<br>(5,42) | 14,38<br>(14,11) |
| 10                       | CH             | CH             | S              | 6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 7-H                              | H                             | 233-234 (разл.)              | C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 54,79<br>(55,00) | 4,22<br>(3,96) | 14,02<br>(13,74) |
| 11                       | S              | CH             | CH             | 7-H                             | 8-H                              | H                             | 7280                         | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                        | 42,20<br>(41,83) | 3,48<br>(3,51) | 18,67<br>(18,30) |
| 12                       | S              | CH             | CH             | 7-CH <sub>3</sub>               | 8-H                              | H                             | 7280                         | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                       | 44,10<br>(44,35) | 4,46<br>(4,14) | 17,12<br>(17,24) |
| 13                       | CH             | S              | CH             | 6-H                             | 8-H                              | H                             | 262-264 (разл.)              | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                        | 41,70<br>(41,83) | 3,47<br>(3,51) | 18,50<br>(18,30) |
| 14                       | CH             | S              | CH             | 6-CH <sub>3</sub>               | 8-H                              | H                             | 7280                         | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                       | 44,49<br>(44,35) | 4,17<br>(4,14) | 17,74<br>(17,24) |
| 15                       | CH             | CH             | S              | 6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 7-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | H                             | 214-216 (разл.)              | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 51,67<br>(52,08) | 5,96<br>(6,05) | 14,03<br>(14,02) |
| 16                       | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>               | 7-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | H                             | 209-212 (разл.)              | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 50,88<br>(50,43) | 5,69<br>(5,64) | 14,51<br>(14,70) |
| 17                       | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>               | 7-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | H                             | 206-208 (разл.)              | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 53,39<br>(53,58) | 6,30<br>(6,42) | 13,63<br>(13,39) |
| 18                       | CH             | CH             | S              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>  | CH <sub>3</sub>               | 240-245 (разл.)              | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 55,43<br>(52,24) | 5,42<br>(5,51) | 14,11<br>(14,02) |
| 19                       | CH             | CH             | S              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 220-225 (разл.)              | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> C <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OS                      | 53,92<br>(53,81) | 5,82<br>(5,91) | 13,48<br>(13,24) |

В скобках даны вычисленные значения.

## Формула изобретения

1. Способ получения 1',2,3,5-тетрагидроимидазотиенопиримидин-2-онов общей формулы

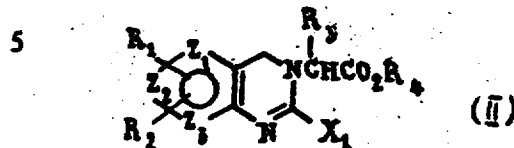


где один из радикалов  $Z_1$ ,  $Z_2$  и  $Z_3$  является атомом серы, а другие два из радикалов  $Z_1$ ,  $Z_2$  и  $Z_3$  представляют собой группу  $\text{CH}_3$ ,

$R_1$  и  $R_2$ , каждый, является атомом водорода, алкильной группой, имеющей 1-5 атомов углерода, фенильной группой, атомом хлора или взятые вместе  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой алкиленовую цепь с 3-5 атомами углерода;

$R_3$  - атом водорода или алкильная группа, имеющая 1-5 атомов углерода, однако, когда  $Z_1$  означает

атом серы,  $R_1$  и  $R_2$  не могут быть алкиленовой цепью, или их солей, что является тем, что соединение общей формулы



10 где  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют вышеуказанные значения,

$X_1$  означает хлор или бром;

$R_4$  представляет собой низшую алкильную группу,

15 подвергают взаимодействию с аммиаком в запаянном сосуде при 100-150°C, преимущественно при 120-130°C, в спиртовой среде с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

20 Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 3932407,

кл. 260-256,4, опублик. 1976.

Редактор З.Бородкина

Составитель Г.Жукова

Техред М.Рейвес

Корректор С.Мекмар

Заказ 9759/33

Тираж 446

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная,4