



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 250 200 A1

4(51) C 07 D 513/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

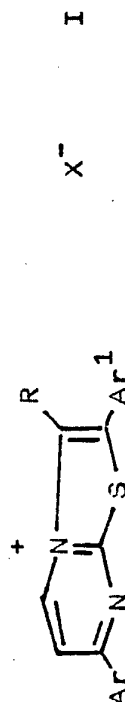
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 291 573 2	(22)	23.06.86	(44)	30.09.87
(71)	Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, 1086 Berlin, Unter den Linden 6, DD				
(72)	Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Gewerbelehrer, DD; Ahmed, Hassoun, SY; Knoll, Alexander, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., SU				

(54) Verfahren zur Herstellung von Thiazolo [3,2-a]pyrimidiniumsalzen

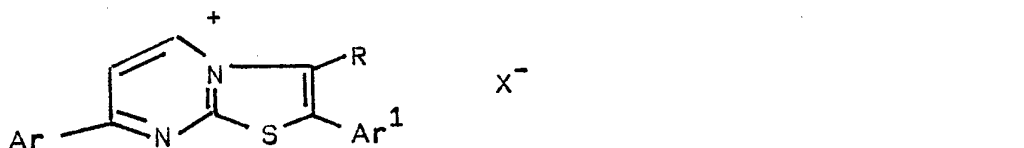
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalzen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als Substanzen mit blutdrucksteigernder Wirkung. Mit der Erfindung soll erreicht werden, die bisher unbekannten in 6- und 7-Position unsubstituierten Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalze in einfacher Weise zugänglich zu machen. Dies geschieht erfindungsgemäß in der Weise, daß Isothiocyanatopropeniminiumsalze mit α -Aminoketonen in Anwesenheit eines Dehydratisierungsmittels und gegebenenfalls einer Säure zu Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalzen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Die Erfindung ist in der chemischen und pharmazeutischen Industrie einsetzbar.

Formel I

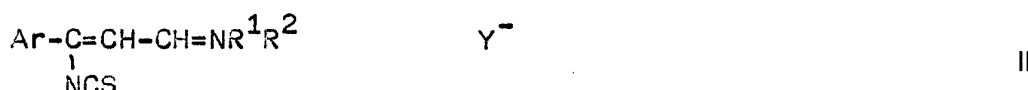


Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalzen der allgemeinen Formel I,



in der Ar und Ar¹ gleich oder verschieden einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest, R Wasserstoff oder einen Alkyl- oder Arylrest und X⁻ ein Säurerestanion, wie zum Beispiel ClO₄⁻, Br⁻, Cl⁻, I⁻, HSO₄⁻ darstellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Isothiocyanatopropeniminiumsalz der allgemeinen Formel II



mit der für Ar erklärten Bedeutung und in der Y⁻ ein Säurerestanion, wie zum Beispiel Br⁻, Cl⁻, ClO₄⁻ oder BF₄⁻ und R¹ und R² gleich oder verschieden Alkyl oder Aryl oder R¹R² zusammen eine Tetra-, Penta-, 3-Oxapenta- oder 3-Azapentamethylenbrücke darstellen, mit einem α-Aminoketon der allgemeinen Formel III



mit der für R und Ar¹ erklärten Bedeutung und mit einem Dehydratisierungsmittel und gegebenenfalls einer Säure umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Dehydratisierungsmittel beispielsweise Acetanhydrid, Polyphosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure oder Phosphor-V-oxid verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Säure beispielsweise Perchlorsäure, Jodwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalzen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als blutdrucksteigernde Mittel.

Charakteristik bekannter technischer Lösungen

Es ist bekannt, daß sich Thiazolo[3,2-a]pyrimidinverbindungen aus 2-Mercaptopyrimidinen und α-Halogencarbonsäuren beziehungsweise durch intramolekulare Cyclisierung von α-(2-Pyrimidylmercapto)-carbonsäuren herstellen lassen [K. V. Fedotov et al, Khim. Geterots. Soedin. **1983**, 613; ibidem **1984**, 969; G. A. Stetsyuk et al, Ukr. Khim. Zh. **49**, 1082 (1983), siehe Chem. Abstr. **100**, 5524 s (1984)]. Dieses Verfahren besitzt den Nachteil, daß nur zwitterionische Verbindungen hergestellt werden. Es gibt weitere bekannte Verfahren zur Herstellung von Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalzen, die das Pyrimidingerüst ausgehend von 2-Aminothiazolen und β-Dicarbonylverbindungen [S. I. Shulga et al, Ukr. Khim. Zh. **36**, 483 (1970), siehe Chem. Abstr. **73**, 77196 h (1970); ibidem **37**, 351 (1971); S. I. Shulga et al, Khim. Geterots. Soedin. **5**, 629 (1972); Yu. I. Lisunkin et al, Farm. Zh. **26**, 20 (1971)] oder β-Chlorvinylcarbonylverbindungen [S. I. Shulga, Ukr. Khim. Zh. **37**, 801 (1971), siehe Chem. Abstr. **76**, 34198 c (1972); ibidem **37**, 257 (1971), siehe Chem. Abstr. **75**, 129750 x (1971); ibidem **39**, 66 (1973), siehe Chem. Abstr. **78**, 111247 r (1973)] aufbauen. Dieses Verfahren besitzt den Nachteil, daß sich keine 6,7-unsubstituierten Vertreter herstellen lassen. Schließlich ist bekannt, daß α-Aminocarbonylverbindungen mit Carbon- oder Kohlensäurederivaten zu Oxazolen reagieren [vgl. z. B. H. McComie, H. A. Scarborough, J. Chem. Soc. **103**, 56 (1913); J. D. Loudon in E. H. Elderfield, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol IV, Part A, Page 353, Amsterdam, London, New York, Princeton, 1957].

Ziel der Erfindung

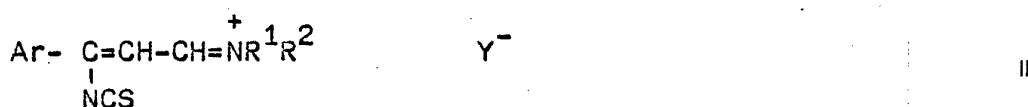
Das Ziel der Erfindung besteht darin, neuartige blutdrucksteigernde Mittel auf der Basis von Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalzen herzustellen.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalzen zu entwickeln, das es gestattet, Vertreter herzustellen, die in 6- und in 7-Position unsubstituiert sind. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalze der allgemeinen Formel I



in der Ar und Ar¹ gleich oder verschieden einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest, R Wasserstoff oder einen Alkyl- oder Arylrest und X⁻ ein Säurerestanion, wie zum Beispiel ClO₄⁻, Br⁻, Cl⁻, I⁻ oder HSO₄⁻ darstellen, hergestellt werden durch Umsetzung eines Isothiocyanatopropeniminiumsalzes der allgemeinen Formel II mit der für Ar erklärten Bedeutung und in der Y⁻ ein Säurerestanion, wie zum Beispiel Br⁻, Cl⁻, ClO₄⁻,



oder BF₄⁻ und R¹ und R² gleich oder verschieden Alkyl oder Aryl oder R¹R² zusammen eine Tetra-, Penta-, 3-Oxapenta- oder 3-Azapentamethylenbrücke darstellen, mit einem α-Aminoketon der allgemeinen Formel III



mit der für R und Ar¹ erklärten Bedeutung und mit einem Dehydratisierungsmittel, wie zum Beispiel Acetanhydrid, Polyphosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure oder Phosphor-V-oxyd und gegebenenfalls einer Säure, wie beispielsweise Perchlorsäure, Jodwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure.

Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet es Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalze herzustellen, die in 6- und 7-Position unsubstituiert sind. Das Verfahren stellt ein neuartiges Aufbauprinzip für das Thiazolo[3,2-a]pyrimidingerüst dar, bei dem ausgehend von nur zwei Reaktanden sowohl das Pyrimidin-, als auch das Thiazolgerüst aufgebaut werden.

Die Isothiocyanatopropeniminiumsalze der allgemeinen Formel II enthalten in Form des Isothiocyanatoestes eine Kohlensäurederivatgruppierung. Überraschenderweise reagiert diese funktionelle Gruppe nicht mit den α-Aminoketonen der allgemeinen Formel III zu Oxazolverbindungen, wie aus dem Stand der Technik zu erwarten war. Die erhaltenen Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalze der allgemeinen Formel I sind neu und besitzen Bedeutung als Substanzen mit blutdrucksteigernder Wirkung.

Ausführungsbeispiele

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalze der allgemeinen Formel I sind in Tabelle I zusammengestellt.

Variante A

10 mmol Isothiocyanatopropeniminiumsalz der allgemeinen Formel II und 10 mmol eines α-Aminoketons der allgemeinen Formel III in Form seines Hydrobromides werden in 20 ml Acetonitril suspendiert, mit 10 mmol Triethylamin versetzt und so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis vollständige Lösung eintritt. Anschließend wird der Reaktionsansatz eine Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und in 10 ml Polyphosphorsäure eingetragen. Das entstandene Reaktionsgemisch wird eine Stunde auf 120–130°C erhitzt, abgekühlt und mit 20 ml Ethanol versetzt, das 3 ml 70% HClO₄ enthält. Das kristallin ausfallende Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalz der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

Analog Variante A, jedoch werden anstelle von 3 ml 70% HClO₄ 5 ml konzentrierte HCl verwendet.

Variante C

Analog Variante A, jedoch werden die bei einstündigem Stehen des Reaktionsansatzes ausfallenden und abgesaugten Kristalle in eine Lösung von 1,5 ml 70% HClO₄ in 12 ml Eisessig eingetragen. Es wird kurz zum Sieden erhitzt, das Endprodukt nach Abkühlen und Verdünnen mit Diethylether abgesaugt und umkristallisiert.

Variante D

10 mmol eines Isothiocyanatopropeniminiumsalzes der allgemeinen Formel II und 10 mmol eines α -Aminoketons der allgemeinen Formel III werden in 20 ml Acetonitril suspendiert, mit 10 mmol Triethylamin versetzt und anschließend bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Lösung gerührt. Nach einer weiteren Stunde werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und in 15 ml Acetanhydrid eingerührt. Unter Kühlen und Rühren werden 2 ml konz. HCl zugegeben, anschließend wird 10 min zum Sieden erhitzt. Das Endprodukt der allgemeinen Formel I wird durch Zugabe von Wasser ausgefällt.

Tabelle I: Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten Thiazolo[3,2-a]pyrimidiniumsalze der allgemeinen Formel I

Ar	Ar ¹	R	X	Schmp./°C (Umkrist.)	Ausb./Var. % d. Th.
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	ClO ₄	272–275 (Eisessig)	39/A
4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	ClO ₄	220–225 (Eisessig)	45/A
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	ClO ₄	250–262 Zers. (Eisessig)	51/C
4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	ClO ₄	270–273 (Eisessig)	36/A
4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	ClO ₄	265 Zers. (Eisessig)	61/A
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	H	ClO ₄	270 Zers. (Eisessig)	30/A
4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	Cl	275–295 Zers. (Eisessig)	32/A
					35/B
					30/D