



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 226 893 A1

4(51) C 07 D 495/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 235 761 5

(22) 15.12.81

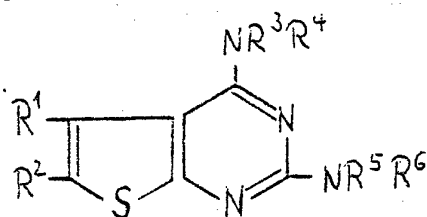
(44) 04.09.85

(71) siehe (72)

(72) Böhm, Ralf, Dr., 4020 Halle, Voßstraße 2/40; Haubold, Gudrun, Dipl.-Pharm.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von arylaminosubstituierten Thieno 2,3-d pyrimidinen

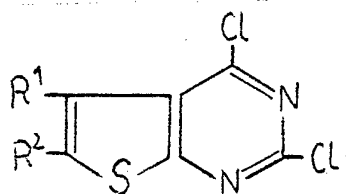
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von arylsubstituierten Thieno[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel III,



III, worin
 $R^1 = R^2 = \text{methyl}$, $R^1R^2 = \text{tetramethylen}$
 $R^3 = H$
 $R^4 = \text{aryl}$
 $R^5 = H$
 $R^6 = \text{aryl oder}$
 $-NR^5R^6 = \text{monocyclischer, heterocyclischer, gesättigter Ring}$

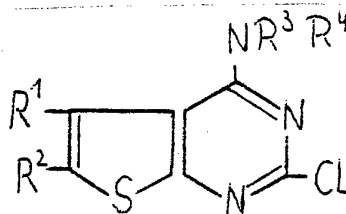
bedeuten.

Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von den 2,4-Dichlorthieno[2,3]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



I

worin $R^1 = R^2 = \text{methyl}$, $R^1R^2 = \text{tetramethylen}$ bedeuten, Thieno[2,3]pyrimidinderivate der allgemeinen Formel III darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel III, wobei $-NR^3R^4$ ungleich $-NR^5R^6$ sind, erfolgt einmal in einem Mehrstufenverfahren durch Kochen eines Amins der allgemeinen Formel HNR^3R^4 unter Rückfluß in ethanolischer oder propanolischer Lösung mit Verbindungen der allgemeinen Formel I. Unter diesen Bedingungen werden primär Verbindungen der allgemeinen Formel II

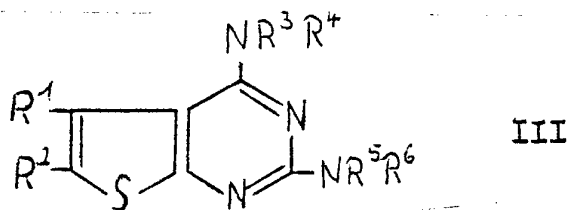


II

erhalten. Aus diesen konnten in einer sich anschließenden Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^5R^6 Verbindungen der allgemeinen Formel III erhalten werden. Verbindungen der allgemeinen Formel III mit $-NR^3R^4 = -NR^5R^6$ werden durch Kochen am Rückfluß des 2,4-Dichlorthieno[2,3-d]pyrimidins der allgemeinen Formel III im Überschuß des Amins dargestellt. Verbindungen dieser Strukturklassen stellen potentielle Pharmaka mit thrombocytenaggregationshemmender Wirkung dar.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von arylaminosubstituierten Thieno[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel III,



worin $R^1 = R^2 = \text{methyl}$, $R^1, R^2 = \text{tetramethylen}$

$R^3 = \text{H}$

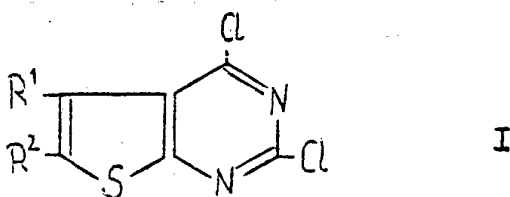
$R^4 = \text{aryl}$

$R^5 = \text{H}$

$R^6 = \text{aryl oder}$

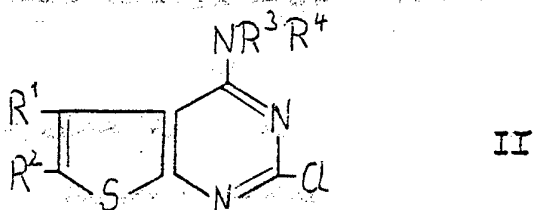
$-\text{NR}^5\text{R}^6 = \text{monocyclischer, heterocyclischer, gesättigter Ring}$

bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel I



worin $R^1 = R^2 = \text{methyl}$, $R^1, R^2 = \text{tetramethylen}$

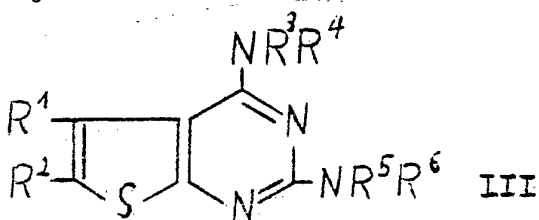
bedeuten, entweder zuerst in ethanolischer und propanolischer Lösung mit Anilin oder einem Anilinderivat unter Kochen am Rückfluß zu Verbindungen der allgemeinen Formel II



umgesetzt, gegebenenfalls isoliert und danach mit gesättigten N-Heterocyclen im Amin als Reaktionspartner und Lösungsmittel zu in 2- und 4-Position ungleichartig substituierten Thieno[2,3-d]pyrimidinen umgesetzt oder durch Kochen am Rückfluß mit Anilin als Reaktionspartner und Lösungsmittel zu in 2- und 4-Position gleichartig substituierten Thieno[2,3-d]pyrimidinen umgesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Mehrstufenverfahren zur Herstellung von 2,4,5,6-tetrasubstituierten Thieno[2,3-d]pyrimidinen gemäß der allgemeinen Formel III.



worin $R^1 = R^2 = \text{methyl}$, $R^1, R^2 = \text{tetramethylen}$

$R^3 = \text{H}$

$R^4 = \text{aryl}$

$R^5 = \text{H}$

$R^6 = \text{aryl oder}$

$-\text{NR}^5\text{R}^6 = \text{monocyclischer, heterocyclischer, gesättigter Ring}$

bedeuten.

Verbindungen der Strukturklasse der allgemeinen Formel III stellen potentielle Pharmaka mit thrombocytenaggregationshemmender Wirkung dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösung

Verbindungen der allgemeinen Formen II und III wurden bisher dargestellt durch Umsetzung entsprechender 2,4-Dichlorthieno[2,3-d]pyrimidine I mit Alkylaminen, Dialkylaminen sowie Cycloalkylaminen, wobei ebenfalls in 2- und 4-Stellung gleichartig bzw. ungleichartig substituierte Derivate erhalten wurden.

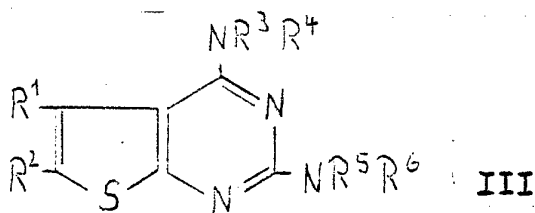
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Synthese von arylaminosubstituierten Thieno[2,3-d]pyrimidinen zu entwickeln. Mit der Darstellung einer Reihe von N-Arylderivaten dieser an sich bekannten Amino-thieno[2,3-d]pyrimidine wird die Palette der thrombocytenaggregationshemmenden Pharmaka erweitert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Arylaminogruppierungen sowohl in 4-Stellung als auch in 2- und 4-Stellung des Thieno[2,3-d]pyrimidins einzuführen.

Das Wesen der Erfindung besteht in der Darstellung arylaminosubstituierter Thieno[2,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel III



worin $R^1 = R^2 = \text{methyl}$, $R^1, R^2 = \text{tetramethylen}$

$R^3 = \text{H}$

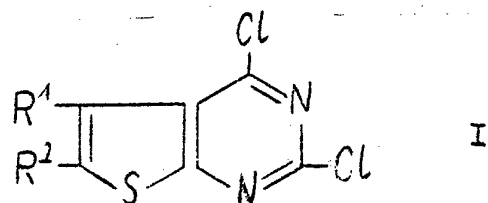
$R^4 = \text{aryl}$

$R^5 = \text{H}$

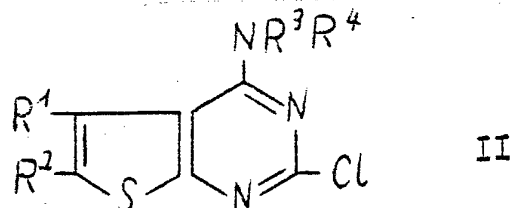
$R^6 = \text{aryl oder}$

$-\text{NR}^5\text{R}^6 = \text{monocyclischer, heterocyclischer, gesättigter Ring}$

bedeuten, wobei die jeweiligen Aminosubstituierten in 2- bzw. 4-Position entweder ungleichartig oder gleichartig sein können. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel III bei ungleichartiger Substitution, erfolgt durch die Umsetzung der 2,4-Dichlorthieno[2,3-d]pyrimidine der Formel I.



mit dem entsprechenden Amin HNR^3R^4 , wobei $R^3 = \text{H}$ und $R^4 = \text{aryl}$ sind. Als Lösungsmittel wird Ethanol oder Propanol eingesetzt. Als Zwischenstufen werden Verbindungen der allgemeinen Formel II erhalten,



die entweder isoliert oder sofort mit einem Amin der Formel HNR^5R^6 umgesetzt werden, wobei das Amin Reaktionspartner und Lösungsmittel darstellt. Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel III erhalten, wobei NR^3R^4 ungleich NR^5R^6 sind.

Verbindungen der allgemeinen Formel III mit $\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{NR}^5\text{R}^6$ werden durch Kochen am Rückfluß des 2,4-Dichlorthieno[2,3-d]pyrimidins der allgemeinen Formel I im Überschuß des Amins $\text{HNR}^3\text{R}^4 = \text{HNR}^5\text{R}^6$, wobei $R^3 = R^5 = \text{H}$ und $R^4 = R^6 = \text{aryl}$ sind, dargestellt.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an drei Ausführungsbeispielen erklärt werden.

Beispiel 1

Darstellung von 2-Chlor-4-(o-toluidino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{S}$ (329,87)

1,3 g (etwa 10 mmol) 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin werden mit 1,2 g (6,3 mmol) frisch destilliertem o-Toluidin in 50 ml Propanol 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, in Wasser suspendiert, wiederum abgesaugt und mehrmals umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 145–148°C (Ethanol)

In analoger Weise werden dargestellt:

4-Anilino-2-chlor-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$ (315,84)

Schmelzpunkt: 156–158°C (Ethanol)

2-Chlor-4-(m-toluidino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]-pyrimidin, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{S}$ (329,87)

Schmelzpunkt: 166–168°C (Ethanol)

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(o-toluidino)-thieno[2,3-d]pyrimidin,

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$ (303,83)

Schmelzpunkt: 218–221°C (Isopropanol)

Beispiel 2

Darstellung von 2-Morpholino-4-(o-toluidino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin, $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$ (380,55)

1,0 g (etwa 3,0 mmol) 2-Chlor-4-(o-toluidino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin werden mit 10 ml (etwa 0,11 mol)

Morpholin 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Kristallisiert nach dem Erkalten kein Niederschlag aus, wird die Lösung in 50 bis 70 ml Wasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

Fällt bereits beim Erkalten das Endprodukt aus, erfolgt die Aufarbeitung wie unter Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 118–122 °C (Ethanol)

In analoger Weise werden dargestellt:

5,6-Dimethyl-2-morpholino-4-(o-toluidino)-thieno[2,3-d]-pyrimidin, $C_{19}H_{22}N_4OS$ (354,51)

Schmelzpunkt: 204–206 °C (Ethanol)

4-Anilino-2-morpholino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]-pyrimidin, $C_{20}H_{22}N_4OS$ (366,53)

Schmelzpunkt: 164–166 °C (Aceton)

2-Morpholino-4-(m-toluidino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin, $C_{21}H_{24}N_4OS$ (380,55)

Schmelzpunkt: 198–201 °C (Ethanol)

Beispiel 3

Darstellung von 2,4-Di-(m-toluidino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin, $C_{24}H_{24}N_4S$

4,0 g (etwa 15,4 mmol) 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]-pyrimidin werden in 50 ml frisch destilliertem m-Toluidin 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden gebracht.

Falls nach dem Erkalten das Endprodukt nicht ausfällt, wird das überschüssige m-Toluidin unter vermindertem Druck abdestilliert.

Die Substanz wird in etwa 50 ml Wasser aufgenommen, abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen und umkristallisiert.

Fällt die Substanz nach dem Erkalten sofort aus, wird diese abgesaugt, in Wasser suspendiert, wiederum abgesaugt und umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 179–181 °C (Ethanol/Aceton-Gemisch, 50:50)

In analoger Weise werden dargestellt:

2,4-Dianilino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin, $C_{22}H_{20}N_4S$ (372,52)

Schmelzpunkt: 196–198 °C (Ethanol/Aceton-Gemisch, 50:50)

2,4-Di-(o-toluidino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidin, $C_{24}H_{24}N_4S$ (400,58)

Schmelzpunkt: 184–186 °C (Ethanol)