



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 826 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 495/14

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 340 044 2

(22) 24.04.90

(44) 12.09.91

(71) siehe (73)

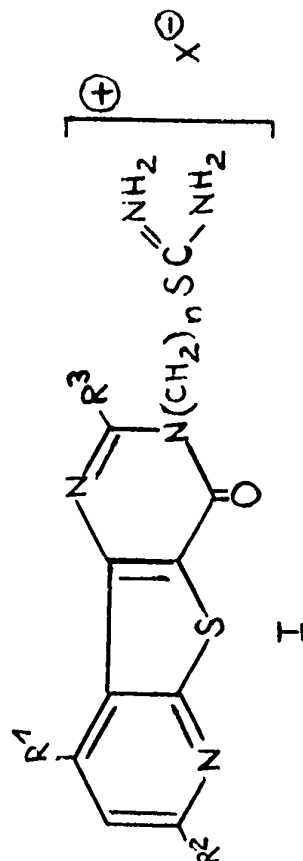
(72) Leistner, Siegfried, Doz. Dr. sc. nat.; Vieweg, Silke, Dipl.-Biol.; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat., DE

(73) Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE

(74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogeniden

(55) biologisch aktive Pyridothienopyrimidine; potentielle Immunmodulatoren; substituierte Pyridothienopyrimidine; Hydroxyalkylpyridothienopyrimidine; Haloalkylpyridothienopyrimidine; Pyridothienopyrimidinylalkylisothiuroniumhydrohalogenide
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogeniden der allgemeinen Formel I, wobei jeder der Reste R^1 , R^2 , R^3 , n und X die in den Beschreibungsunterlagen angegebene Bedeutung hat. Die Zielstellung der Erfindung besteht in der Auffindung eines technisch gangbaren Syntheseweges zur einfachen Darstellung dieser Verbindungen aus leicht zugänglichen Reaktanden in hohen Ausbeuten. Die Aufgabe wird gelöst durch Umsetzung von 3-(ω-Haloalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel II mit Thioharnstoff durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Methylglycol. Die erhaltenen Verbindungen sind biologisch aktiv und können, z. B. auf Grund ihrer immunmodulierenden Wirkung, Bedeutung für die pharmazeutische Industrie erlangen. Die Erfindung ist auch für die chemische Industrie von Interesse. Formel I



Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogeniden der allgemeinen Formel I, **dadurch gekennzeichnet**, daß 3-(ω -Haloalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II unter rückfließendem Erhitzen, vorzugsweise in Methylglycol oder Butan-1-ol, mit Thioharnstoff zu den S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrogeniden der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, wobei

$R^1 = H, CH_3, \text{Phenyl, subst. Phenyl};$

$R^2 = H, CH_3, \text{Phenyl, subst. Phenyl};$

$R^3 = H, CH_3,$ und $n = 2$ oder 3 bedeuten.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogeniden der allgemeinen Formel I. Diese Verbindungen können als biologisch aktive Substanzen, z. B. auf Grund ihrer immunmodulierenden Wirksamkeit, Bedeutung als Pharmaka erlangen oder zu deren Herstellung Verwendung finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogenide sind bislang in der Fach- und Patentliteratur nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Die Zielstellung der Erfindung besteht darin, derartige Verbindungen aus leicht zugänglichen Reaktanden in einfacher Weise mit hohen Ausbeuten darzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht in der Auffindung eines technisch gangbaren Syntheseweges zur Darstellung von S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogeniden der allgemeinen Formel I. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 3-(ω -Haloalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II, wobei R^1, R^2, R^3, n und X die nachfolgend genannten Bedeutungen aufweisen:

$R^1 = H, CH_3, \text{Phenyl, subst. Phenyl};$

$R^2 = H, CH_3, \text{Phenyl, subst. Phenyl};$

$R^3 = H, CH_3;$

$n = 2; 3$

$X = Cl, Br$

durch rückfließendes Erhitzen mit Thioharnstoff in organischen Lösungsmitteln wie vorzugsweise Methylglycol oder Butan-1-ol zu den S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogeniden der allgemeinen Formel I, wobei R^1, R^2, R^3, n und X die oben genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt werden.

Die Darstellung der bevorzugt als Ausgangsverbindungen eingesetzten, z. T. literaturunbekannten, 3-(ω -Chloralkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II erfolgt in prinzipiell bekannter Weise durch Einwirkung von Phosphoroxidchlorid auf 3-(ω -Hydroxyalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel III, wobei R^1, R^2, R^3 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 6 Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

S-[2-(2,7,9-trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I;

$R^1 = R^2 = R^3 = CH_3; n = 2$

1,0g 3-(2-Chlor-ethyl)-2,7,9-trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II: $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3; n = 2$) sowie 1,0g Thioharnstoff werden in 10ml Methylglycol 45min rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit Ether versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Schmb.: 277-285°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 93%

Beispiel 2

S-[3-(2,7,9-Trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)propyl]isothiuroniumhydrochlorid I;

$R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$; $n = 3$

0,2 g 3-(3-Chlor-propyl)-2,7,9-trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$; $n = 3$; Schmb.: 170–171°C [Methanol]; Ausbeute: 80%) und 0,2 g Thioharnstoff werden in 5 ml Butan-1-ol 1 h rückfließend erhitzt. Der nach Abkühlung gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Butan-1-ol sowie Ether gewaschen und getrocknet.

Schmb.: 275–285°C (Auskochen in Chloroform); Ausbeute: 51 %

Beispiel 3

S-[2-(2-Methyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = CH_3$; $n = 2$

0,76 g 3-(2-Chlor-ethyl)-2-methyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = CH_3$; $n = 2$; Schmb.: 191–194°C [Chloroform/Petrolether]; Ausbeute: 93%) sowie 0,21 g Thioharnstoff werden in 10 ml Methylglycol 1 h rückfließend erhitzt, wobei sich ein Niederschlag abscheidet, der nach Abkühlung abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet wird. Eine zweite Fraktion der Zielverbindung wird aus der Mutterlauge nach Versetzen mit Ether isoliert.

Schmb.: 244–253°C (Rohprc. Jukt analysenrein); Ausbeute: 67 %

Beispiel 4

S-[2-(2-Chlor-ethyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I; $R^1 = R^2 = R^3 = H$; $n = 2$

0,6 g 3-(2-Chlor-ethyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = R^2 = R^3 = H$; $n = 2$; Schmb.: 214–216°C [Chloroform/Methanol/Petrolether]; Ausbeute: 89%) sowie 0,17 g Thioharnstoff werden in 6 ml Methylglycol 1,5 h rückfließend erhitzt, wobei sich ein Niederschlag abscheidet, der nach Abkühlung abgesaugt, mit Methylglycol sowie Ether gewaschen und getrocknet wird.

Schmb.: 246–258°C (Auskochen in Chloroform); Ausbeute: 65 %

Beispiel 5

S-[2-(9-Methyl-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I; $R^1 = CH_3$; $R^2 = Phenyl$; $R^3 = H$; $n = 2$

0,57 g 3-(2-Chlor-ethyl)-9-methyl-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = CH_3$; $R^2 = Phenyl$; $R^3 = H$; $n = 2$; Schmb.: 233–240°C [Chloroform/Methanol]; Ausbeute: 69%) und 0,4 g Thioharnstoff werden in 10 ml Butan-1-ol 1,5 h rückfließend erhitzt, wobei die Umsetzung in Suspension erfolgt. Nach Abkühlung wird mit Ether versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Im Rohprodukt die in geringen Mengen nachweisbare Ausgangsverbindung wird durch 15minütiges rückfließendes Erhitzen des Produktgemisches in 30 ml Chloroform abgetrennt.

Schmb.: ab 230°C Zersetzung (Methanol/Wasser); Ausbeute: 72 %

Beispiel 6

S-[2-(7-Methyl-9-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I; $R^1 = Phenyl$; $R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $n = 2$

0,2 g 3-(2-Chlor-ethyl)-7-methyl-9-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = Phenyl$; $R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $n = 2$; Schmb.: 215–220°C [Chloroform/Methanol]; Ausbeute: 81 %) sowie 0,2 g Thioharnstoff werden in 5 ml Butan-1-ol analog Beispiel 5 umgesetzt und aufgearbeitet.

Schmb.: 100–104°C (Auskochen in Chloroform); Ausbeute: 82 %

Weiterhin wurden u. a. folgende S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrochloride der allgemeinen Formel I analog Ausführungsbeispiel 1 aus den jeweils aufgeführten 3-(ω-Chloralkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel II synthetisiert:

S-[2-(7,9-Dimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I; $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $n = 2$

Schmb.: 270–275°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 88 %

aus:

3-(2-Chlor-ethyl)-7,9-dimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $n = 2$; Schmb.: 246–247°C [Chloroform/Methanol]; Ausbeute: 95 %)

S-[2-(2,9-Dimethyl-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I;

$R^1 = R^3 = CH_3$; $R^2 = Phenyl$; $n = 2$

Schmb.: 285–287°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 91 %

aus:

3-(2-Chlor-ethyl)-2,9-dimethyl-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = R^3 = CH_3$; $R^2 = Phenyl$; $n = 2$)

S-[2-(2,7-Dimethyl-9-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl)ethyl]isothiuroniumhydrochlorid I;

$R^1 = Phenyl$; $R^2 = R^3 = CH_3$; $n = 2$

Schmb.: 236–239°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 80 %

aus:

3-(2-Chlor-ethyl)-2,7-dimethyl-9-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = Phenyl$; $R^2 = R^3 = CH_3$; $n = 2$; Schmb.: 194–195°C [Ethanol]; Ausbeute: 90 %)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 3-(ω-Chloralkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II:

1,0 g des entsprechend substituierten 3-(ω-Hydroxyalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-ons (III) werden in 10 ml $POCl_3$ 30 min unter RF erhitzt. Nach weitestgehender Entfernung des überschüssigen $POCl_3$ wird der Rückstand mit Eiswasser durchgearbeitet, worauf sich ein Niederschlag abscheidet, der nach 1 h abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet wird.

Von erfindungswesentlicher Bedeutung ist die Herstellung einer Reihe von Stoffen, die als Reaktanden zum Erhalt der Endprodukte gebraucht werden.

Die Darstellung der als Ausgangsverbindungen eingesetzten 3-(ω -Chloralkyl)-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4-(3H)-one der allgemeinen Formel D erfolgt ausgehend von literaturbekannten 3-Amino-thieno/2,3-b/pyridin-2-carbonsäurealkylestern (C_1 bis C_2) der allgemeinen Formel A, wobei $R^1 = H, CH_3, Phenyl, subst. Phenyl$, und $R^2 = R^1$ bedeuten, die mit Anhydriden der allgemeinen Formel E, wobei $R^3 = H, CH_3$ entspricht, durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen oder bei Raumtemperatur zu den zum Teil literaturunbekannten 3-Acylamino-thieno/2,3-b/pyridin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel B umgesetzt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel B werden mit ω -Aminoalkanolen der allgemeinen Formel F, wobei $n = 2; 3$ entspricht, durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen ohne Lösungsmittelzusatz zu den zum Teil literaturunbekannten 3-(ω -Hydroxyalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel C cyclisiert, wobei R^1, R^2, R^3 die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Die 3-(ω -Hydroxyalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel C werden durch Einwirken von $POCl_3$ durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen ohne Lösungsmittelzusatz zu den 3-(ω -Chloralkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel D umgesetzt.

