



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 825 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

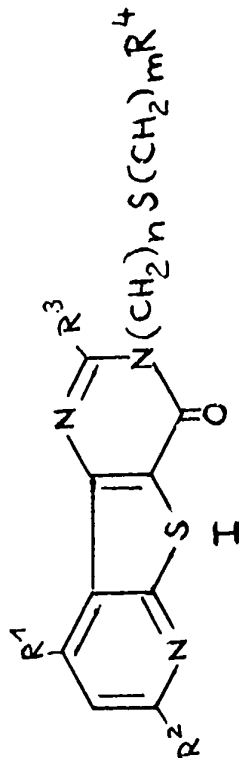
DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 340 043 4	(22)	24. 04. 90	(44)	12. 09. 91
(71)	siehe (73)				
(72)	Leistner, Siegfried, Doz. Dr. sc. nat.; Vieweg, Silke, Dipl.-Chem.; Faust, Gottfried, Dr.; Laban, Gunter, Dr., DE				
(73)	Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido[3'2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-onen				

(55) Hydroxyalkylpyridothenopyrimidine;
Haloalkylpyridothenopyrimidine;
Pyridothenopyrimidinylalkylisothiuroniumhydrohalogenide;
Pyridothenopyrimidinylalkylisothioharnstoffe;
Mercaptoalkylpyridothenopyrimidine;
Hydroxyalkylthioalkylpyridothenopyrimidine;
Pyridothenopyrimidinylalkylthioalkylcarbonsäureester;
Pyridothenopyrimidinylalkylthioalkylcarbonsäuren; potentielle
Immunmodulatoren

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n und m die in den Beschreibungsunterlagen angegebenen Bedeutungen besitzen. Es ist das Ziel der Erfindung, einen technisch gangbaren Syntheseweg aufzufinden, der es ermöglicht, diese Verbindungen auf einfache Weise aus leicht zugänglichen Reaktanden in hohen Ausbeuten darzustellen. Die Aufgabe wird gelöst zum einen durch Umsetzung bislang literaturunbekannter 3-(ω-Mercaptoalkyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II mit funktionalisierten Alkylhalogeniden der allgemeinen Formel VI in alkoholischer Alkoxidlösung durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen oder bei Raumtemperatur, des weiteren in einer zweiten Verfahrensweise durch Umsetzung von z. T. literaturunbekannten 3-(ω-Haloalkyl)pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel IV mit funktionalisierten Alkylmercaptanen der allgemeinen Formel VII in alkoholischer Alkoxidlösung durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen. Die erhaltenen Verbindungen sind biologisch aktiv und können, z. B. auf Grund ihrer immunmodulierenden Wirkung, Bedeutung für die pharmazeutische Industrie erlangen. Die Erfindung ist weiterhin für die chemische Industrie von Interesse. Formel



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/-pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I, wobei
 $R^1 = H, CH_3, \text{Phenyl, subst. Phenyl};$
 $R^2 = H, CH_3, \text{Phenyl, subst. Phenyl};$
 $R^3 = H, CH_3;$
 $R^4 = OH, COOAlk, COOH;$
 $n = 2, 3$ und $m = 2, 3$ bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) nach einer ersten Ausführungsform der Erfindung 3-(ω -Mercaptoalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/-3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II, wobei R^1, R^2, R^3 und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit funktionalisierten Alkylhalogeniden der allgemeinen Formel VI zu den 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, wobei $X = Cl$ oder Br entspricht und R^1, R^2, R^3, R^4, n und m die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;
 - b) nach einer zweiten Ausführungsform der Erfindung 3-(ω -Haloalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/-3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel IV, wobei R^1, R^2, R^3, n und X die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit funktionalisierten Alkylmercaptanen der allgemeinen Formel VII zu den 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, wobei R^1, R^2, R^3, R^4, n und m die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I in alkanolischer Alkoxidlösung, C_1-C_2 , durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen oder bei Raumtemperatur erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I in alkanolischer Alkoxidlösung, C_1-C_2 , durch Erwärmen unter rückfließenden Reaktionsbedingungen erfolgt.

Hierzu 2 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/-pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen können als biologisch aktive Substanzen, z. B. auf Grund ihrer immunomodulierenden Wirkung, Bedeutung als Pharmaka erlangen oder zu deren Herstellung Verwendung finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one sind in der Fach- und Patentliteratur bislang nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Die Zielstellung der Erfindung besteht in der Darstellung derartiger Verbindungen aus leicht zugänglichen Reaktanden in hohen Ausbeuten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, einen technisch gangbaren Syntheseweg zur Darstellung von 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I aufzufinden. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß

1. 3-(ω -Mercaptoalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II, wobei R^1 , R^2 , R^3 und n die nachfolgend genannten Bedeutungen aufweisen:

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

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

$R^3 = H, CH_3;$

$n = 2, 3$

durch rückfließendes Erhitzen oder bei Raumtemperatur in alkoholischer Alkoxidlösung mit funktionalisierten Alkylhalogeniden der allgemeinen Formel VI, wobei $R^4 = OH, COOAlk, COOH; m = 2; 3$ und $X = Cl$ oder Br bedeuten, zu den 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I, wobei R^1, R^2, R^3, R^4, n und m die oben genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt werden,

2. 3-(ω -Haloalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel IV, wobei $X = Cl$ oder Br bedeutet und R^1, R^2, R^3 und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen, durch rückfließendes Erhitzen in alkoholischer Alkoxidlösung mit funktionalisierten Alkylmercaptanen der allgemeinen Formel VII, wobei R^4 und m die oben genannten Bedeutungen aufweisen, zu den 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Die Darstellung der literaturunbekannten 3-(ω -Mercaptoalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel II erfolgt ausgehend von entsprechenden 3-(ω -Haloalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel IV, die mit Thioharnstoff unter rückfließendem Erhitzen in organischen Lösungsmitteln wie Methylglycol oder Butan-1-ol zu den literaturunbekannten S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogeniden der allgemeinen Formel III, wobei R^1, R^2, R^3, n und X die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt werden. Die alkalische Hydrolyse der Verbindungen der allgemeinen Formel III im wässrig-alkoholischen Milieu bei Raumtemperatur führt zu den 3-(ω -Mercaptoalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-onen der allgemeinen Formel II.

Die zur Darstellung der S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrohalogenide der allgemeinen Formel III vorrangig eingesetzten, z. T. literaturunbekannten 3-(ω -Chloralkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one der allgemeinen Formel IV mit $X = Cl$ werden auf prinzipiell bekannte 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 IV erhalten, wobei R^1, R^2, R^3 und n die oben genannten Bedeutungen haben.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 4 Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

Beispiel 1

2,7-Dimethyl-3-[2-(2-hydroxy-ethylthio)ethyl]-9-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on I; $R^1 = \text{Phenyl}; R^2 = R^3 = CH_3; R^4 = OH; n = 2; m = 2$

Zu 10 ml ethanolischer Natriumethoxidlösung (100 mg Natrium in 10 ml abs. Ethanol) werden 2 ml 2-Mercaptoethanol hinzugegeben. Anschließend werden 0,5 g 3-(2-Chlor-ethyl)-2,7-dimethyl-9-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (IV; $R^1 = \text{Phenyl}; R^2 = R^3 = CH_3; n = 2; X = Cl$; Schmb.: 194–195°C [Ethanol]; Ausbeute: 90%) eingetragen. Nach einstündigem rückfließendem Erhitzen wird heiß filtriert und das Filtrat 2 h zur Kristallisation stehengelassen, wobei sich ein Niederschlag bildet, welcher abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet wird. Schmb.: 183–184°C (Ethanol); Ausbeute: 50%

Beispiel 2

3-[2-(2-Hydroxy-ethylthio)ethyl]-2,7,9-trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on I; $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3; R^4 = OH; n = 2; m = 2$

1,0 g 3-(2-Mercapto-ethyl)-2,7,9-trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3; n = 2$; Schmb.: 141–143°C [Methanol/Wasser]; Ausbeute: 81%) werden in 15 ml methanolischer Natriumethoxidlösung (150 mg Natrium in 15 ml abs. Methanol) gelöst. Dabei kristallisiert bereits das entsprechende Disulfan aus. Nach Zugabe von 0,6 ml 2-Brom-ethanol wird filtriert und der Ansatz 30 min bei Raumtemperatur aufbewahrt, wobei sich ein Niederschlag bildet, der unter Erwärmen und Zugabe von Methanol weitestgehend wieder gelöst wird. Das noch vorhandene, unter diesen Bedingungen unlösliche Disulfan wird daraufhin durch Filtration abgetrennt und das Filtrat 2 h zur Kristallisation stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Schmb.: 183–185°C (Rohprodukt analysenrein); Ausbeute: 70%

Beispiel 3

2-[2,9-Dimethyl-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl]ethylthioessigsäureethylester I; $R^1 = R^3 = CH_3; R^2 = \text{Phenyl}; R^4 = COOC_2H_5; n = 2; m = 2$

0,5 g 2,9-Dimethyl-3-(2-mercapto-ethyl)-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (II; $R^1 = R^3 = CH_3; R^2 = \text{Phenyl}; n = 2$; Schmb.: 208–212°C [Chloroform/Methanol]; Ausbeute: 97%) werden in 15 ml ethanolischer Natriumethoxidlösung (80 mg Natrium in 15 ml abs. Ethanol) unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird mit 0,3 ml Chloressigsäureethylester versetzt, worauf sich ein Niederschlag abscheidet. Der Ansatz wird noch 10 min unter RF erhitzt oder 15 min bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wird mit Essigsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol und Wasser gewaschen und getrocknet. Schmb.: 180–181°C (Ethanol); Ausbeute: 81%

Beispiel 4

2-[7,9-Dimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl]ethylthioessigsäuremethylester I; $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = COOCH_3$; $n = 2$; $m = 2$

2 ml Thioglycolsäuremethylester werden in 10 ml ethanolischer Natriumethoxidlösung (100 mg Natrium in 10 ml abs. Ethanol) eingetragen. Nach Zugabe von 0,3 g 3-(2-Chlorethyl)-7,9-dimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno(3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (IV; $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $n = 2$; $X = Cl$; Schmb.: 246–247°C [Chloroform/Methanol]; Ausbeute: 95%) wird der Ansatz 45 min unter RF erhitzt, wobei sich die Chlorverbindung löst und Natriumchlorid auskristallisiert. Nach Abkühlung wird filtriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert. Nach Versetzen mit reichlich Wasser scheidet sich ein Niederschlag ab, der abgesaugt, mit Wasser sowie wenig Methanol gewaschen und getrocknet wird.

Schmb.: 154–156°C (Methanol); Ausbeute: 50%

Weiterhin wurden u. a. folgende 3-(funktionalisiert Alkylthioalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-one in Analogie zu den oben aufgeführten Ausführungsbeispielen dargestellt:

7,9-Dimethyl-3-[2-(2-hydroxy-ethylthio)ethyl]pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on I; $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = OH$; $n = 2$; $m = 2$; Schmb.: 140–141°C (Wasser); Ausb.: 50%

aus

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

2,9-Dimethyl-3-[2-(2-hydroxy-ethylthio)ethyl]-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on I; $R^1 = R^3 = CH_3$; $R^2 = Phenyl$; $R^4 = OH$; $n = 2$; $m = 2$; Schmb.: 225–227°C (Dioxan oder Toluol); Ausbeute: 75%

aus

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

sowie aus

2,9-Dimethyl-3-(2-mercapto-ethyl)-7-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on II; $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = Phenyl$; $n = 2$; Schmb.: 208–212°C (Chloroform/Methanol); Ausbeute: 97%

3-[3-(2-Hydroxy-ethylthio)propyl]-2,7,9-trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on I; $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$; $R^4 = OH$; $n = 3$; $m = 2$; Schmb.: 160–162°C (Rohprodukt analysenrein); Ausbeute: 75%

aus

3-(3-Mercapto-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.: 142–144°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 71%

2-[7,9-Dimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl]ethylthioessigsäuremethylester I; $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = COOCH_3$; $n = 2$; $m = 2$; Schmb.: 156–158°C (Methanol); Ausbeute: 72%

aus

7,9-Dimethyl-3-(2-mercapto-ethyl)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.: 203–205°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 51%

2-[2,7,9-Trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl]ethylthioessigsäuremethylester I; $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$; $R^4 = COOCH_3$; $n = 2$; $m = 2$; Schmb.: 120–121°C (Ethanol); Ausbeute: 85%

aus

3-(2-Mercapto-ethyl)-2,7,9-trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on II; $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$; $n = 2$; Schmb.: 141–143°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 81%

2-[2,7-Dimethyl-9-phenyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl]ethylthioessigsäuremethylester I; $R^1 = Phenyl$; $R^2 = R^3 = CH_3$; $R^4 = COOCH_3$; $n = 2$; $m = 2$; Schmb.: 150–151°C (Ethanol); Ausbeute: 80%

aus

2,7-Dimethyl-3-(2-mercapto-ethyl)-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.: 170–172°C (Chloroform/Methanol); Ausbeute 75%

3-[2,7,9-Trimethyl-pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl]propylthioessigsäuremethylester I; $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$; $R^4 = COOCH_3$; $n = 3$; $m = 2$; Schmb.: 120–123°C (Ethanol/Wasser); Ausbeute: 60%

aus

3-(3-Mercapto-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.: 142–144°C (Methanol/Wasser); Ausbeute: 71%

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

1,0 g 3-(ω-Chloralkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on der allgemeinen Formel IV sowie 1,0 g Thioharnstoff werden in 10 ml Methylglycol 45 min rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit Ether versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

1,3 g auf diese Weise erhaltenes S-(Pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on-3-yl-alkyl)isothiuroniumhydrochlorid (III) werden in 9 ml NaOH (1 Mol/l) sowie 30 ml Ethanol oder Methanol eingetragen, wobei zunächst eine fast klare Lösung erhalten wird, aus der ein feiner Niederschlag auskristallisiert. Der Ansatz wird 15 min bei Raumtemperatur aufbewahrt, der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Der Ansatz wird noch 2 h zur Kristallisation stehengelassen, ggf. wird mit Wasser versetzt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit 30%igem wäßrigen Methanol gewaschen und getrocknet.

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

1,0 g 3-(ω-Hydroxyalkyl)pyrido/3',2':4,5/thieno/3,2-d/pyrimidin-4(3H)-on (V) wird in 10 ml $POCl_3$ 30 min unter RF erhitzt. Nach weitestgehender Entfernung des $POCl_3$ wird der Rückstand in Eiswasser gegeben, gut durchgearbeitet und noch 1 h bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet. 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 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.

