



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 258 233 A1

4(51) C 07 D 495/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

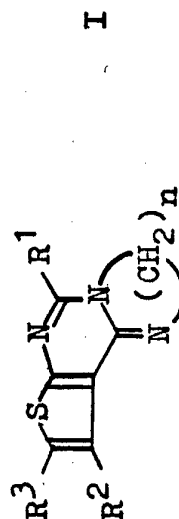
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 300 475 3	(22)	05.03.87	(44)	13.07.88
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Karl-Marx-Universität Leipzig, Goethestraße 3–5, Leipzig, 7010, DD
(72)	Leistner, Siegfried, Doz. Dr. sc. nat.; Vieweg, Helmut, Dr. rer. nat.; Gütschow, Michael, Dipl.-Biochem.; Wagner, Günther, Prof. Dr. sc. nat.; Grupe, Renate, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von Imidazo/1,2-c/thieno/3,2-e/pyrimidinen bzw. von strukturanalogen Pyrimido/1,2-c/thieno/3,2-e/pyrimidinen
------	--

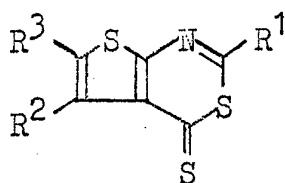
(55) Dihydroimidazothienopyrimidine,
 Dihydropyrimidothienopyrimidine,
 Hexahydrobenzothienoimidazopyrimidine,
 Hexahydrobenzothienopyrimidopyrimidine,
 Hexahydropyridothienoimidazopyrimidine,
 Hexahydropyridothienopyrimidopyrimidine, biologisch aktive
 Verbindungen, antianaphylaktisch wirksame Substanzen
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
 Imidazo/1,2-c/thieno/3,2-e/pyrimidinen bzw.
 Pyrimido/1,2-c/-thieno/3,2-e/pyrimidinen der allgemeinen Formel I.
 Es ist das Ziel der Erfindung, diese Verbindungen aus leicht
 zugänglichen Reaktanden auf einfache Weise mit hohen
 Ausbeuten darzustellen. Die Aufgabe besteht darin, technisch
 gangbare Synthesewege aufzufinden. Die Aufgabe wird gelöst
 durch die Umsetzung von substituierten
 Thieno/2,3-d/1,3-thiazin-4-thionen bzw. substituierten
 3-(2-Chlorethyl)thieno/2,3-d/pyrimidin-4-onen jeweils mit
 1,ω-Diaminoalkanen sowie in einer weiteren Ausführungsform der
 Erfindung durch die Umsetzung von substituierten
 4-(ω-Hydroxy-alkyl)thieno-/2,3-d/pyrimidinen vorzugsweise mit
 Phosphoroxychlorid. Die erhaltenen Verbindungen sind biologisch
 aktiv und können z. B. auf Grund ihrer antianaphylaktischen
 Wirkung Bedeutung für die pharmazeutische Industrie erlangen.
 Formel I



Patentansprüche:

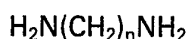
1. Verfahren zur Herstellung von Imidazo/1,2-c/thieno/3,2-e/-pyrimidinen bzw. von strukturanalogen Pyrimido/1,2-c/thieno-/3,2-e/pyrimidinen der allgemeinen Formel I, **dadurch gekennzeichnet**, daß

- a) nach einer ersten Ausführungsform der Erfindung substituierte Thieno/2,3-d/1,3-thiazin-4-thione der allgemeinen Formel II,



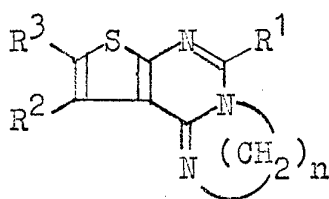
II

wobei R¹ einem (un)substituierten Phenylrest entspricht und R² und R³ jeweils eine Methylgruppe darstellen oder verbrückt vorliegen (vorzugsweise als -(CH₂)₄-Strukturelement), mit 1,ω-Diamino-alkanen der allgemeinen Formel III,



III

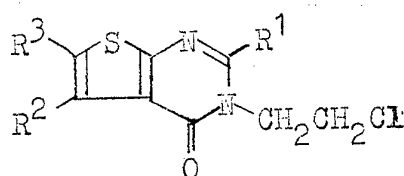
wobei n = 2 oder 3 bedeutet, zu entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden,



I

wobei R¹, R², R³ und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben;

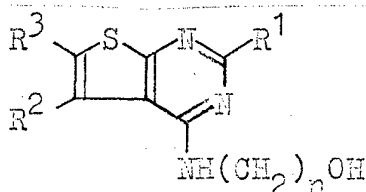
- b) nach einer zweiten Ausführungsform der Erfindung substituierte 3-(2-Chlor-ethyl)thieno/2,3-d/pyrimidin-4-one der allgemeinen Formel IV,



IV

wobei R¹ vorzugsweise einen (un)substituierten Phenylrest darstellt und R² und R³ vorzugsweise verbrückt vorliegen, mit 1,ω-Diamino-alkanen der allgemeinen Formel III, wobei n = 2 oder 3 bedeutet, zu entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel IV bzw. III genannten Bedeutungen haben;

- c) nach einer dritten Ausführungsform der Erfindung substituierte 4-(ω-Hydroxy-alkyl)thieno/2,3-d/pyrimidine der allgemeinen Formel V,



V

wobei R¹ vorzugsweise ein H-Atom darstellt und R² und R³ (vorzugsweise als -CH₂CH₂N(CH₂C₆H₅)CH₂-Strukturelement) verbrückt vorliegen und n = 2 oder 3 bedeutet, mit anorganischen Säurehalogeniden, vorzugsweise mit Phosphoroxychlorid, in entsprechende Verbindungen der allgemeinen Formel I übergeführt werden, wobei R¹, R², R³ und n die bei den Verbindungen der allgemeinen Formel V genannten Bedeutungen haben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß ggfs. R² und R³ gemeinsam aliphatisch oder heteroaliphatisch verbrückt vorliegen können.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I führenden Umsetzungen durch Erwärmen der Reaktionspartner, ggfs. in Anwesenheit üblicher organischer Lösungsmittel, wie z. B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Alkanole (C_1 - C_3), durchgeführt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I ggfs. in Form ihrer Säureadditionssalze, vorzugsweise in Form ihrer Hydrochloride, hergestellt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung tri- und tetracyclischer Pyrimidine der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen können als biologisch aktive Substanzen, z. B. auf Grund ihrer antianaphylaktischen Wirkung, Bedeutung als Pharmaka erlangen oder zu deren Herstellung Verwendung finden. Die Erfindung ist weiterhin auch für die chemische Industrie von Interesse.

Charakteristik der bekannten Lösungen

Am Thiophenring substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $R^1 =$ (un)substituiert Phenyl sind in der Fach- und Patentliteratur bislang noch nicht beschrieben. Ebenso unbekannt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^2 und R^3 gemeinsam heteroaliphatisch verbrückt vorliegen und R^1 einem H-Atom entspricht.

Bekannt dagegen sind zwei Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $R^1 = H$, bei denen R^2 und R^3 gemeinsam als $-(CH_2)_6$ -Strukturelement vorliegen (V. P. Arya, Indian J. Chem. **10** [1972] 1141). Weiterhin sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I bekannt, bei denen R^2 und R^3 jeweils ein H-Atom und n jeweils 2 bedeutet sowie $R^1 =$ Methyl, Phenyl bzw. Hetaryl ist (J. Bourguignon et al., Bull. Soc. chim. France **1975**, 815; J. Bourguignon et al., Bull. Soc. chim. France **1975**, 2483).

Die Darstellung dieser genannten Verbindungen erfolgt jeweils in einer dreistufigen Synthese aus den entsprechenden Thieno/2,3-d/-pyrimidin-4(3H)-onen.

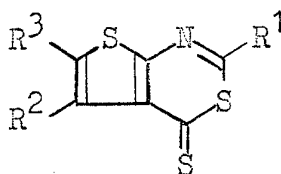
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, derartige Verbindungen aus leicht zugänglichen Reaktanden in einfacher Weise mit hohen Ausbeuten herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

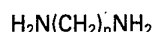
Aufgabe der Erfindung ist es, einen technisch anwendbaren Syntheseweg zur Herstellung von Imidazo/1,2-c/thieno/3,2-e/pyrimidinen bzw. Pyrimido/1,2-c/thieno/3,2-e/pyrimidinen der allgemeinen Formel I, bei denen ggfs. R^2 und R^3 gemeinsam aliphatisch oder heteroaliphatisch verbrückt vorliegen können, bzw. deren Säureadditionssalze, vorzugsweise deren Hydrochloride, aufzufinden.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe in einer ersten Ausführungsform dadurch gelöst, daß substituierte Thieno/2,3-d/1,3-thiazin-4-thione der allgemeinen Formel II,



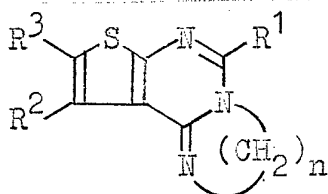
II

wobei R^1 einem (un)substituierten Phenylrest entspricht und R^2 und R^3 jeweils eine Methylgruppe darstellen oder cycloaliphatisch verbrückt vorliegen (vorzugsweise als $-(CH_2)_4$ -Strukturelement), mit 1, ω -Diamino-alkanen der allgemeinen Formel III,



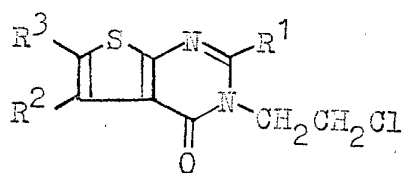
III

wobei n = 2 oder 3 bedeutet, zu entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden,



I

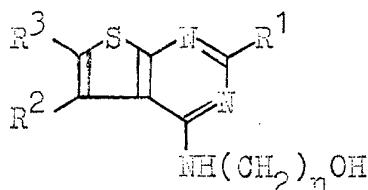
wobei R^1 , R^2 , R^3 und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben. In einer zweiten Ausführungsform der Erfindung werden substituierte 3-(2-Chlor-ethyl)thieno/2,3-d/pyrimidin-4-one der allgemeinen Formel IV,



IV

wobei R^1 vorzugsweise einen (un)substituierten Phenylrest darstellt und R^2 und R^3 vorzugsweise cycloaliphatisch verbrückt vorliegen, mit 1, ω -Diamino-alkanen der allgemeinen Formel III, wobei $n = 2$ oder 3 bedeutet, zu entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt, wobei R^1 , R^2 und R^3 bzw. n die bei den Verbindungen der allgemeinen Formel IV bzw. III genannten Bedeutungen haben.

In einer dritten Ausführungsform der Erfindung werden substituierte 4-(ω -Hydroxy-alkyl)thieno/2,3-d/pyrimidine der allgemeinen Formel V,



V

wobei R^1 vorzugsweise ein H-Atom darstellt und R^2 und R^3 heteroaliphatisch (vorzugsweise als $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-$ Strukturelement) verbrückt vorliegen und $n = 2$ oder 3 bedeutet, mit anorganischen Säurehalogeniden, vorzugsweise mit Phosphoroxychlorid, zu entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt, wobei R^1 , R^2 , R^3 und n die bei den Verbindungen der allgemeinen Formel V genannten Bedeutungen haben.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 7 Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

5-Phenyl-8,9-dimethyl-2,3-dihydro-imidazo/1,2-c/thieno/3,2-e/pyrimidinhydrochlorid I; $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $n = 2$, $\cdot\text{HCl}$
 580 mg (2 mmol) 2-Phenyl-5,6-dimethyl-thieno/2,3-d/1,3-thiazin-4-thion (II; $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$), 1,2 g einer 10%igen Lösung von $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in Dioxan und 8,8 g Dioxan werden 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe weiterer 1,2 g der 10%igen Aminlösung wird der Ansatz weitere 5 h im Sieden gehalten. Danach wird etwa die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert. Zu der erkalteten Reaktionslösung werden 20 ml HCl (1,5 mol/l) hinzugefügt. Nach 2 h wird der Ansatz filtriert und das Filtrat mit KOH deutlich alkalisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Das erhaltene Produkt wird unter Erwärmen in abs. Ethanol gelöst und mit ethanolischer HCl bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Nach Zugabe von abs. Ether wird der Niederschlag abgesaugt.
 Schmp.: 255–259°C. Ausb.: 75%.

Beispiel 2

6-Phenyl-9,10-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido/1,2-c/thieno/3,2-e/pyrimidinhydrochlorid I; $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $n = 3$, $\cdot\text{HCl}$
 Aus II ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$) und $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ analog Beispiel 1.
 Schmp.: 229–233°C. Ausb.: 72%.

Beispiel 3

5-(4-Brom-phenyl)-2,3,8,9,10,11-hexahydro-benzothieno/3,2-e/imidazo/1,2-c/pyrimidinhydrochlorid I;
 $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{p})\text{Br}$, $R^2 R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$, $n = 2$, $\cdot\text{HCl}$
 Aus 2-(4-Brom-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno/2,3-d/1,3-thiazin-4-thion (II; $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{p})\text{Br}$, $R^2 R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$) und $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ analog Beispiel 1.
 Schmp.: 256–258°C Ausb.: 68%

Beispiel 4

6-Phenyl-3,4,9,10,11,12-hexahydro-2H-benzothieno/3,2-e/pyrimido/1,2-c/pyrimidinhydrochlorid I;
 $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$, $n = 3$, $\cdot\text{HCl}$
 3,45 g (10 mmol) 3-(2-Chlor-ethyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno/2,3-d/pyrimidin-4(3H)-on (IV; $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$), 1,5 g (20 mmol) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ und 5 ml Propan-1-ol werden 50 min rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird eingeeengt, mit HCl (3 mol/l) versetzt und im Kühlschrank aufbewahrt. Bei pH etwa 10 wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, in abs. Methanol suspendiert, mit methanolischer HCl versetzt und filtriert. Zu dem Filtrat wird abs. Ether bis zur Trübung gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt.
 Schmp.: 240–245°C. Ausb.: 45%.

Die Darstellung von 3-(2-Chlor-ethyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno/2,3-d/pyrimidin-4(3H)-on erfolgt durch rückfließendes Erhitzen von 3-(2-Hydroxy-ethyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno/2,3-d/pyrimidin-4(3H)-on und überschüssigem Phosphoroxychlorid.

Schmp.: 144–145°C (Toluen), Ausb.: 88%.

Die Darstellung von 3-(2-Hydroxy-ethyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno/2,3-d/pyrimidin-4(3H)-on erfolgt durch rückfließendes Erhitzen von 2-Benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo-*b*/thiophen-3-carbonsäureethylester und überschüssigem 2-Aminoethanol.

Schmp.: 191–192°C. Ausb.: 68%.

Beispiel 5

5-Phenyl-2,3,8,9,10,11-hexahydro-benzothieno/3,2-e/imidazo/1,2-c/pyrimidinhydrochlorid I;

$R^1 = C_6H_5$, $R^2R^3 = -(CH_2)_4-$, $n = 2$, $\cdot HCl$

Aus 2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno/2,3-d/1,3-thiazin-4-thion(II; $R^1 = C_6H_5$, $R^2R^3 = -(CH_2)_4-$) und $H_2N(CH_2)_2NH_2$ analog Beispiel 1.

Schmp.: 266–270°C. Ausb.: 90%.

Aus IV ($R^1 = C_6H_5$, $R^2R^3 = -(CH_2)_4-$) und $H_2N(CH_2)_2 \cdot H_2O$ analog Beispiel 4.

Schmp.: 262–265°C. Ausb.: 55%.

Beispiel 6

9-Benzyl-2,3,8,9,10,11-hexahydro-pyrido/4',3':4,5/thieno/3,2-e/imidazo/1,2-c/pyrimidin I;

$R^1 = H$, $R^2R^3 = -CH_2CH_2N(CH_2C_6H_5)CH_2-$, $n = 2$

720 mg (2 mmol) 4-(2-Hydroxy-ethyl)-7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido/4',3':4,5/thieno/2,3-d/pyrimidin (V; $R^1 = H$, $R^2R^3 = -CH_2CH_2N(CH_2C_6H_5)CH_2-$, $n = 2$) und 5 ml Phosphoroxychlorid werden 1 h unter Feuchtigkeitsabschluß rückfließend erhitzt.

Nach dem Erkalten wird 50 g Eis und 20 ml Ethanol zugegeben. Der Reaktionsansatz wird unter Rückfluß kurz zum Sieden gebracht und filtriert. Das erkaltete Filtrat wird unter Kühlen mit NaOH (3 mol/l) stark alkalisiert und der Niederschlag mit reichlich Wasser gewaschen.

Schmp.: 78–79°C. (Toluen). Ausb.: 77%.

Die Darstellung von 4-(2-Hydroxy-ethyl)-7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido/4',3':4,5/thieno/2,3-d/pyrimidin erfolgt durch rückfließendes Erhitzen von 7-Benzyl-4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido/4',3':4,5/thieno/2,3-d/pyrimidin und überschüssigem 2-Amino-ethanol.

Schmp.: 113–116°C (Ethanol/Wasser). Ausb.: 83%.

Die Darstellung von 7-Benzyl-4-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido/4',3':4,5/thieno/2,3-d/pyrimidin erfolgt durch rückfließendes Erhitzen von 7-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido/4',3':4,5/thieno/2,3-d/pyrimidin-4(3H)-on und überschüssigem Phosphoroxychlorid.

Schmp.: 75–80°C (Propan-1-ol/Wasser). Ausb.: 55%.

Beispiel 7

10-Benzyl-3,4,9,10,11,12-hexahydro-2H-pyrido/4',3':4,5-thieno/3,2-e/pyrimido/1,2-c/pyrimidin I;

$R^1 = H$, $R^2R^3 = -CH_2CH_2N(CH_2C_6H_5)CH_2-$, $n = 3$

Aus 4-(3-Hydroxy-prop-1-yl)-7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido/4',3':4,5/thieno/2,3-d/pyrimidin (V; $R^1 = H$, $R^2R^3 = -CH_2CH_2N(CH_2C_6H_5)CH_2-$, $n = 3$; dargestellt aus 7-Benzyl-4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido/4',3':4,5/thieno/2,3-d/pyrimidin und 3-Amino-propan-1-ol; Schmp.: 172–174°C (Ethanol/Wasser); Ausb.: 89%) und Phosphoroxychlorid analog Beispiel 6.

Schmp.: 150–151°C (Toluen). Ausb.: 71%.