



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 245 666 A1

4(51) C 07 D 495/04
C 07 D 239/46
C 07 D 333/50
C 07 D 333/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 280 821 5 (22) 20.09.85 (44) 13.05.87

(71) Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD
(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Lohmann Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Eisenächer, Thomas, Dipl.-Pharmazeut, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-aminosubstituierten Thieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yllessigsäureestern

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-aminosubstituierten

Thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureestern der allgemeinen Formel I, worin

$R^1, R^2 = \text{H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl}$

$R^3 = \text{Alkyl}$

$R^4 = \text{H, Alkyl}$

$R^5 = \text{Aryl, Alkyl}$

bedeuten.

Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von

3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureestern der allgemeinen Formel II, worin

$R^1, R^2 = \text{H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl}$

$R^3 = \text{Alkyl}$

bedeuten,

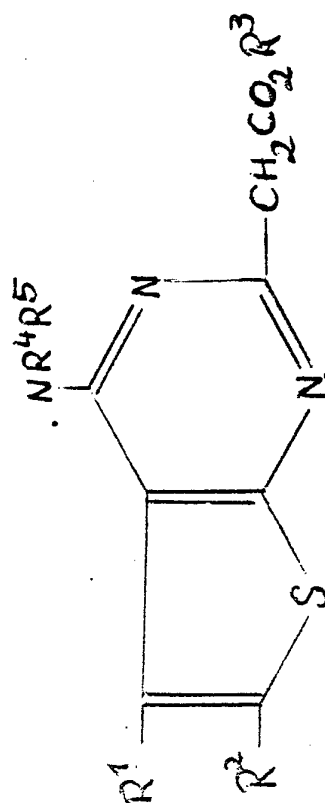
4-aminosubstituierte

Thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureester darzustellen.

Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der

3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureester der allgemeinen Formel II mit Phosphoroxidchlorid, wobei die dabei anfallenden

4-Chlorthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yllessigsäureester der allgemeinen Formel III anschließend mit primären oder sekundären Aminen in einem protischen organischen Lösungsmittel in der Siedehitze zu den Endprodukten umgesetzt werden.



Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 4-aminosubstituierten Thieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yllessigsäureestern der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl

R^3 = Alkyl

R^4 = H, Alkyl

R^5 = Aryl, Alkyl

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yllessigsäureester der allgemeinen Formel II,

worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl

R^3 = Alkyl

bedeuten, mit Phosphoroxidchlorid in die 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureester der allgemeinen Formel III, worin R^1, R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen, überführt und diese anschließend mit einem primären oder sekundären Amin in einem protischen organischen Lösungsmittel in der Siedehitze zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Hierzu eine Seite Formeln.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 4-amino-substituierten Thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureestern der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl

R^3 = Alkyl

R^4 = H, Alkyl

R^5 = Aryl, Alkyl

bedeuten.

Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Damit wird erstmals am Thieno[2,3-d]pyrimidin sowohl ein Amino- als auch ein Essigsäureestersubstituent gebunden sein.

(vergleiche: 4-aminosubstituierte Thieno[2,3-d]pyrimidin-2 bzw. -6-ylcarbonsäureester, WP C 07 D 272506/0 und WP C 07 D 272507/7)

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 4-aminosubstituierte Thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureester der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 4-amino-substituierten Thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureestern der allgemeinen Formel I,

worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl

R^3 = Alkyl

R^4 = H, Alkyl

R^5 = Aryl, Alkyl

bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureester der allgemeinen Formel II,

worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl

R^3 = Alkyl

bedeuten,

mit Phosphoroxidchlorid in die 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureester der allgemeinen Formel III,

worin R^1, R^2 = H, Alkyl, Polymethylen, Phenyl

R^3 = Alkyl

bedeuten,

überführt werden und diese anschließend mit einem primären oder sekundären Amin in einem protischen organischen Lösungsmittel in der Siedehitze zu den 4-aminosubstituierten Thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureestern der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt werden.

Die Aufarbeitung der Zwischen- und Endprodukte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an zwei Beispielen erläutert werden:

Beispiel 1**4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl-essigsäureester (Formel III)**

Allgemeine Vorschrift:

0,01 mol der 3,4-Dihydro-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl-essigsäureester werden mit 2,3 ml N,N-Dimethylanilin und 10 ml Phosphoroxichlorid 4,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wird nicht umgesetztes POCl₃ im Vakuum abdestilliert und der Rückstand vorsichtig auf Eis gegossen. Nach Neutralisation mit Sodalösung saugt man ab und extrahiert erschöpfend mit heißem Benzin. Die Benzinphase wird filtriert und auf 1/5 des ursprünglichen Volumens eingeeengt. Die dabei anfallenden Produkte sind dünnenschichtchromatographisch einheitlich. Nach dieser allgemeinen Vorschrift werden die in Tabelle I zusammengefaßten Verbindungen hergestellt:

Tabelle I

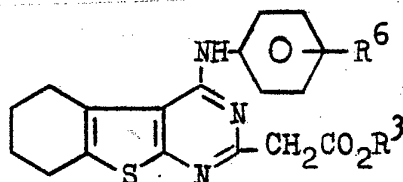
R ¹	R ²	R ³	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	284,8	44	57–61
–(CH ₂) ₄ –		CH ₃	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	296,8	41	92–94
–(CH ₂) ₄ –		C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	310,8	62	57–60
C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S	318,8	15	121–125
C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	332,8	56	78–81

Beispiel 2**4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl-essigsäureester (Formel I)**

Allgemeine Vorschrift:

0,005 mol 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl-essigsäureester werden mit 0,011 mol primärem aromatischem und sekundärem aliphatischem Amin in 8 ml Ethanol unter Rückfluß gekocht. Nach dünnenschichtchromatographischer Bestimmung des Reaktionsendes kristallisieren beim Abkühlen die Endprodukte aus. Nach Absaugen werden die Kristalle mit warmem Wasser gewaschen und aus dem R³ entsprechenden (Allgemeine Formel I) Alkohol umkristallisiert.

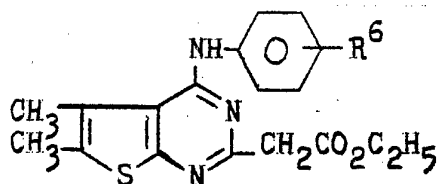
In den nachfolgenden Tabellen II, III und IV werden die nach dieser allgemeinen Vorschrift hergestellten Verbindungen zusammengefaßt:

Tabelle II**4-Arylamino-5,6-tetramethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl-essigsäureester**

R ⁶	R ³	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (0 °C)
H	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	367,4	71	110–112
o-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	381,5	21	129–133
m-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	381,5	46	131–133
p-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	318,5	52	135–137
p-F	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S	383,5	26	125–127
m-Cl, p-F	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₁₉ ClFN ₃ O ₂ S	419,9	50	132–135
o-Cl	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S	401,9	35	148–151
m-Cl	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S	401,9	48	137–139
p-Cl	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S	401,9	39	142–144
o-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	397,5	55	154–156
m-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	397,5	64	119–121
p-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	397,5	53	147–149
p-CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	439,5	55	147–150
o-CO ₂ H	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	411,5	29	208–210
H	CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	353,4	5	107–110
m-Cl, p-F	CH ₃	C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₃ O ₂ S	405,9	91	178–182
m-Cl	CH ₃	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	387,9	36	138–141

Tabelle III

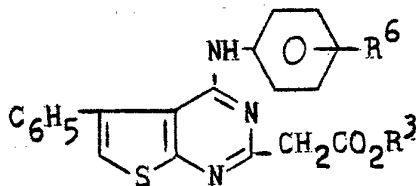
4-Arylamino-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureethylester



R ⁶	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
H	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	341,4	37	145–147
o-CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	355,5	9	148–155
m-CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	355,5	35	119–121
p-CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	355,5	37	113–117
p-F	C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	359,4	63	129–132
m-Cl, p-F	C ₁₈ H ₁₇ ClFN ₃ O ₂ S	393,9	39	120–122
m-Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	375,8	19	149–151
p-Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	395,8	13	150–152
o-OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ SO ₃ S	371,5	46	150–153
m-OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ SO ₃ S	371,5	22	127–129
p-OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ SO ₃ S	371,5	5	111–113
p-CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	413,5	49	138–140
o-CO ₂ H	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	385,4	5	237–240

Tabelle IV

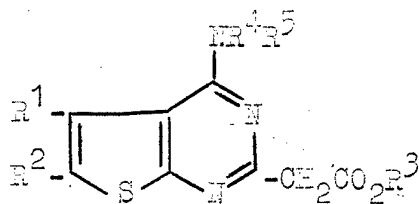
4-Arylamino-5-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureester



R ⁶	R ³	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
H	CH ₃	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	387,4	6	94–96
H	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	375,4	74	107–109
o-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	403,5	5	158–161
m-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	403,5	54	71–73
p-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	403,5	41	114–118
p-F	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	407,5	42	100–102
m-Cl, p-F	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₇ ClFN ₃ O ₂ S	441,9	43	118–120
m-Cl	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	423,9	25	94–96
p-Cl	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	423,9	13	88–90
o-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	419,5	13	132–135
p-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	419,5	47	125–127
p-CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	461,5	22	115–117
o-CO ₂ H	C ₂ H ₅	C ₃₂ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	433,5	5	271–274

In analoger Weise wird dargestellt:

4-Morpholino-5,6-tetramethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yllessigsäureethylester, C₁₈H₂₃N₃O₃S, (361,5)
 Schmelzpunkt: 112–114°C, Ausbeute: 18%

Formelblatt

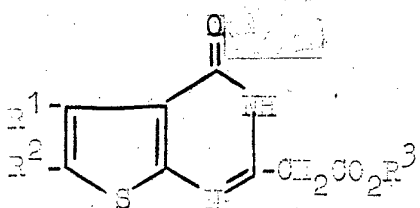
Formel I

$R^1, R^2 = H, \text{ Alkyl, Polymethylen, Phenyl}$

$R^3 = \text{Alkyl}$

$R^4 = H, \text{ Alkyl}$

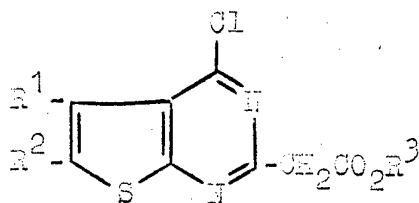
$R^5 = \text{Aryl, Alkyl}$



Formel II

$R^1, R^2 = H, \text{ Alkyl, Polymethylen, Phenyl}$

$R^3 = \text{Alkyl}$



Formel III

$R^1, R^2 = H, \text{ Alkyl, Polymethylen, Phenyl}$

$R^3 = \text{Alkyl}$