



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 300 316 6

(22) 02.03.87

(44) 06.07.88

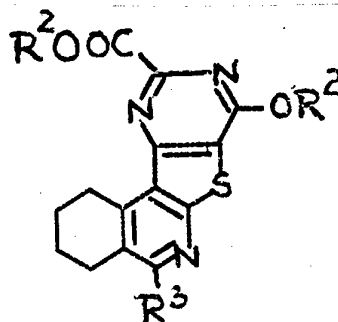
(71) Karl-Marx-Universität Leipzig, Goethestraße 3–5, Leipzig, 7010, DD
 (72) Leistner, Siegfried, Doz. Dr. sc. nat.; Vieweg, Helmut, Dr. rer. nat.; Wagner, Günther, Prof. Dr. sc. nat.; Briel, Detlef, Dr. rer. nat.; Strohscheidt, Thomas; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr.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

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-c/isoquinolin-2-carbonsäurealkylestern bzw. 4-Alkoxy-7,8,9,10-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-b/quinolin-2-carbonsäurealkylestern

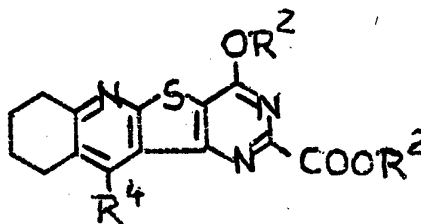
(55) Potentielle Pharmaka, Zwischenstoffe für die chemische und pharmazeutische Industrie, Alkoxytetrahydropyrimidothienoisoquinolincarbonsäurealkylester, Alkoxytetrahydropyrimidothienochinolincarbonsäurealkylester

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-c/isoquinolin-2-carbonsäurealkylestern mit ggfs. Substituenten wie Alkyl, (un)substituiert Aryl, primär oder sekundär Amino (vorzugsweise auch aliphatisch oder heteroaliphatisch verbrückt wie z. B. Pyrrolidino oder Morpholino) in 7-Position bzw. von 4-Alkoxy-7,8,9,10-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-b/quinolin-2-carbonsäurealkylestern mit (un)substituiert Aryl als Substituenten in 11-Position aus in 5-Position ggfs. substituierten

1-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-thieno/2,3-c/isoquinolin-2-carbonitrilen bzw. aus 4-(un)substituiert Aryl-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-thieno/2,3-b/quinolin-2-carbonitrilen in jeweils einstufiger Synthese. Die Erfindung hat Bedeutung für die chemische und pharmazeutische Industrie. Formeln I und II



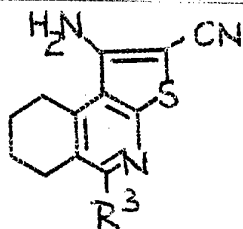
I



II

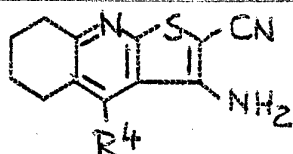
Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/3,2-c/ isochinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel I bzw. 4-Alkoxy-7,8,9,10-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel II, **dadurch gekennzeichnet**, daß 1-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-thieno/2,3-c/isochinolin-2-carbonitrile der allgemeinen Formel III



III

bzw. 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonitrile der allgemeinen Formel IV



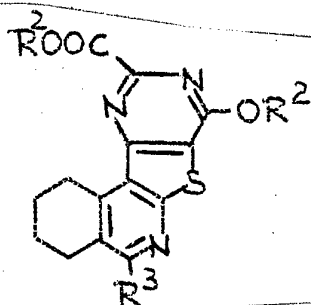
IV

durch rückfließendes Erhitzen mit Oxalsäuredialkylestern der allgemeinen Formel V



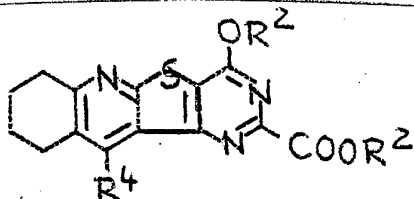
V

in alkanolischer Natriumalkanolat-Lösung R^2OH/R^2ONa zu den Alkoxy-tetrahydro-pyrimido-thieno-isochinolin-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel I



I

bzw. den Alkoxy-tetrahydro-pyrimido-thieno-chinolin-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel II



II

umgesetzt werden, wobei

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und jeweils niedrig Alkyl ($C_1 - C_3$);

$R^3 = H$, (un)substituiert Aryl, primär oder sekundär Amino (ggf. aliphatisch bzw. heteroaliphatisch verbrückt wie z. B. Pyrrolidino oder Morpholino) und

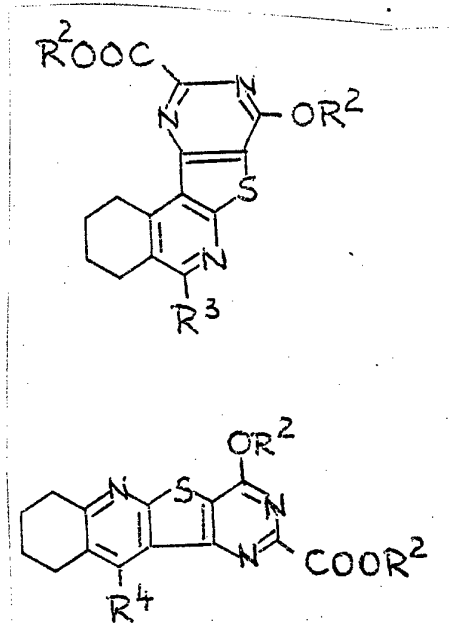
$R^4 =$ (un)substituiert Aryl
bedeuten.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-c/ isochinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel I bzw. von 4-Alkoxy-7,8,9,10-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/ thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel II. Derartige Substanzen stellen potentielle Pharmaka dar und können gleichzeitig auch als Zwischenprodukte für die chemische und pharmazeutische Industrie Bedeutung erlangen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sind weder in der Patent- noch in der chemischen Fachliteratur beschrieben.

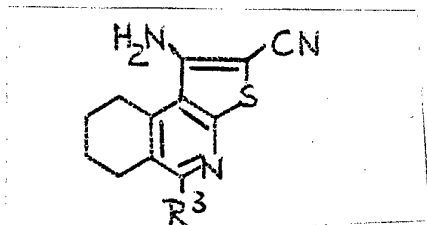


Ziel der Erfindung

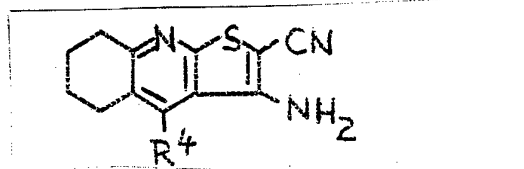
Ziel der Erfindung ist es, derartige Verbindungen aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien in einfacher Weise und mit hohen Ausbeuten herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, einen technisch anwendbaren Syntheseweg zur Herstellung von 4-Alkoxy-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-c/isochinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel I bzw. von 4-Alkoxy-7,8,9,10-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel II aufzufinden. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 1-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-thieno/2,3-c/isochinolin-2-carbonitrile der allgemeinen Formel III,



wobei R^3 ein H-Atom oder andere Substituenten wie (un)substituiert Aryl, primär oder sekundär Amino (ggf. auch aliphatisch oder heteroaliphatisch verbrückt wie z. B. Pyrrolidino oder Morpholino) darstellt bzw. 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonitrile der allgemeinen Formel IV,

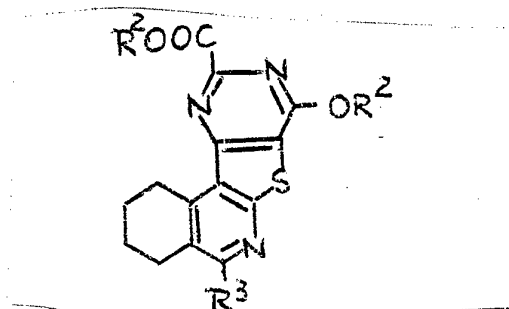


wobei R^4 (un)substituiert Aryl bedeutet, jeweils durch rückfließendes Erhitzen mit Oxalsäuredialkylestern der allgemeinen Formel V,

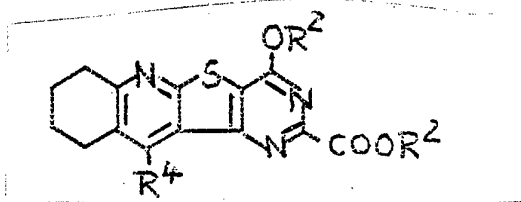


V

in alkanolischer Natriumalkanolat-Lösung R^2OH/R^2ONa , wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und jeweils niedrig Alkyl ($C_1 - C_3$) bedeuten, zu den 4-Alkoxy-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-c/isochinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel I,



wobei R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, bzw. zu den 4-Alkoxy-7,8,9,10-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonsäurealkylestern der allgemeinen Formel II,



wobei R^2 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, umgesetzt werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 2 Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

4-Ethoxy-7-morpholino-8,9,10,11-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-c/isochinolin-2-carbonsäureethylester I; $R^2 = C_2H_5$, $R^3 = \text{Morpholino}$

2,4 g 1-amino-5-morpholino-6,7,8,9-tetrahydro-thieno/2,3-c/isochinolin-2-carbonitril (III; $R^3 = \text{Morpholino}$, Schmp.: 244–246°C [Ethanol]; Ausbeute: 75%) werden in 90 ml Natriumethoxidlösung (90 ml abs. Ethanol/0,54 g Natrium) suspendiert, kurz aufgekocht, mit 3,3 g Oxalsäurediethylester versetzt und 3 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und getrocknet. Schmp.: 180–182°C (Ethanol); Ausbeute: 75%.

Beispiel 2

4-Ethoxy-11-(4-methoxy-phenyl)-7,8,9,10-tetrahydro-pyrimido/4',5':4,5/thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonsäureethylester II; $R^2 = C_2H_5$, $R^4 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$

2,7 g 3-Amino-4-(4-methoxy-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-thieno/2,3-b/chinolin-2-carbonitril (IV; $R^4 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; Schmp.: 214–215°C [Methanol]; Ausbeute: 90%) werden in 90 ml Natriumethoxidlösung (90 ml abs. Ethanol/0,54 g Natrium) mit 3,3 g Oxalsäurediethylester analog Beispiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Schmp.: 204°C (Chloroform/Methanol); Ausbeute: 65%.