



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 245 667 A1

4(51) C 07 D 495/04

C 07 D 239/94

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 280 822 3

(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.; Müller, Roland, Dipl.-Pharmazeut, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-(Alkoxycarbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno [2,3-d]pyrimidinen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(Alkoxycarbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I, worin

$R^1 = \text{H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,}$

$R^2 = \text{H, alkyl,}$

$R^1, R^2 = \text{polymethylen,}$

$R^3 = \text{H, alkyl, phenyl,}$

$R^4 = \text{alkylen, arylen, p-substituiertes benzyl,}$

$R^5 = \text{alkyl}$

bedeuten.

Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel II, worin

$R^1 = \text{H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,}$

$R^2 = \text{H, alkyl,}$

$R^1, R^2 = \text{polymethylen,}$

$R^3 = \text{H, alkyl, phenyl}$

bedeuten,

4-(Alkoxycarbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno[2,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I darzustellen. Die Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit

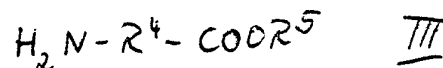
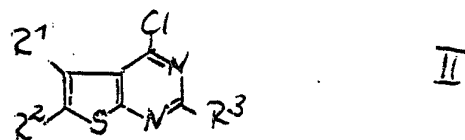
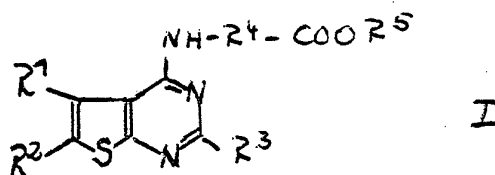
Aminocarbonsäureestern oder deren Hydrochloriden gemäß der allgemeinen Formel III, worin

$R^4 = \text{alkylen, arylen, p-substituiertes benzyl,}$

$R^5 = \text{alkyl}$

bedeuten,

in einem organischen Lösungsmittel in der Siedehitze. Formel I, II und III



Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 4-(Alkoxy-carbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin R^1 = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R^2 = H, alkyl,
 R^1, R^2 = polymethylen,
 R^3 = H, alkyl, phenyl,
 R^4 = alkylen, arylen, p-substituiertes benzyl,
 R^5 = alkyl

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 4-Chlorthieno[2,3-d] pyrimidine der allgemeinen Formel II,

worin R^1 = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R^2 = H, alkyl,
 R^1, R^2 = polymethylen,
 R^3 = H, alkyl, phenyl,

bedeuten,

mit Aminocarbonsäureestern oder deren Hydrochloriden gemäß der allgemeinen Formel III,

worin R^4 = alkylen, arylen, p-substituiertes benzyl,
 R^5 = alkyl

bedeuten,

zur Reaktion gebracht werden.

Hierzu 1 Seite Formeln.

Anwendungsgebiet

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(Alkoxy-carbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin R^1 = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R^2 = H, alkyl,
 R^1, R^2 = polymethylen,
 R^3 = H, alkyl, phenyl,
 R^4 = alkylen, arylen, p-substituiertes benzyl,
 R^5 = alkyl

bedeuten,

Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen potentielle Pharmaka dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bisher weder in der Fach- noch in der Patentliteratur beschrieben worden. Nach dem hier vorgestellten Verfahren sind dagegen eine Vielzahl N-alkyl- und N-arylsubstituierter 4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidine dargestellt worden; diese weisen jedoch nicht die zusätzliche offene oder veresterte Säuregruppierung auf, die für eine Salzbildung mit Laugen erforderlich ist.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Synthese von 4-(Alkoxy-carbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I zu entwickeln. Mit der Herstellung einer Reihe derartig substituierter Verbindungen wird die Palette potentieller Arzneimittel erweitert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 4-(Alkoxy-carbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno[2,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,

worin R^1 = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R^2 = H, alkyl,
 R^1, R^2 = polymethylen,
 R^3 = H, alkyl, phenyl,
 R^4 = alkylen, arylen, p-substituiertes benzyl,
 R^5 = alkyl

bedeuten, darzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel II,

worin R^1 = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl,
 R^2 = H, alkyl,
 R^1, R^2 = polymethylen,

bedeuten, mit Aminocarbonsäureestern der allgemeinen Formel III,

worin R^4 = alkylen, arylen, p-substituiertes benzyl,

R^5 = alkyl,

bedeuten, in einem organischen Lösungsmittel in der Siedehitze umgesetzt werden, wobei die 4-(Alkoxycarbonylalkyl- bzw. -arylamino)-thieno[2,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I, worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 obige Bedeutung besitzen, gebildet werden. Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an zwei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

Darstellung von 4-[4-(Ethoxycarbonyl)-phenylamino]-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin, $C_{19}H_{19}N_3O_2S$ (353,4)
2,2 g (10 mmol) 4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin werden in 20 ml Ethanol gelöst und zum Sieden erhitzt. Zu dieser siedenden Mischung gibt man 2 g (15 mmol) p-Aminobenzoesäureethylester, gelöst in 20 ml Ethanol, und erhitzt weitere 6 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen läßt man über Nacht im Tiefkühlschrank stehen. Den ausgefallenen Niederschlag saugt man ab und kristallisiert um.

Schmelzpunkt: 194–196°C, Ausbeute: 57%.

In analoger Weise werden dargestellt:

4-[4-(Ethoxycarbonyl)-phenylamino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{20}H_{21}N_3O_2S$, (367,5),

Schmelzpunkt: 195–198°C, Ausbeute: 60%,

4-[4-(Ethoxycarbonyl)-phenylamino]-2-methyl-5-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{22}H_{19}N_3O_2S$, (389,5),

Schmelzpunkt: 173–175°C, Ausbeute: 50%,

4-[Ethoxycarbonyl]-phenylamino]-2,5,6-trimethylthieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{18}H_{19}N_3O_2S$, (341,4),

Schmelzpunkt: 204–208°C, Ausbeute: 62%,

4-[4-(Ethoxycarbonyl)-phenylmethylamino]-6-ethyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{19}H_{21}N_3O_2S$, (355,5),

Schmelzpunkt: 220°C, Ausbeute: 52%.

Beispiel 2

Darstellung von 4-[4-(Ethoxycarbonyl)-phenylmethylamino]-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin, $C_{20}H_{21}N_3O_2S$ (367,5)

2,2 g (10 mmol) 4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin werden in 20 ml n-Propanol gelöst und zum Sieden erhitzt. Dazu gibt man eine Mischung von 3,3 g (15 mmol) p-Aminomethylbenzoesäureethylester · HCl und 5 ml Triethylamin in 20 ml n-Propanol und erhitzt weitere 6 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wird mit Wasser gut gewaschen, getrocknet und anschließend umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 148–152°C, Ausbeute: 67%,

In analoger Weise werden dargestellt:

4-[5-(Ethoxycarbonyl)-n-pentylamino]-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{18}H_{25}N_3O_2S$, (347,5),

Schmelzpunkt: 149–151°C, Ausbeute: 62%,

4-[5-(Ethoxycarbonyl)-n-pentylamino]-2,5,6-trimethylthieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{17}H_{25}N_3O_2S$, (335,5),

Schmelzpunkt: 229–231°C, Ausbeute: 60%,

4-[5-(Ethoxycarbonyl)-n-pentylamino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{19}H_{27}N_3O_2S$, (337,5),

Schmelzpunkt: 230–235°C, Ausbeute: 48%,

4-[5-(Ethoxycarbonyl)-n-pentylamino]-6-ethyl-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{17}H_{25}N_3O_2S$, (335,5),

Schmelzpunkt: 180–182°C, Ausbeute: 61%,

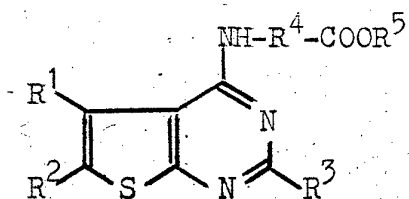
4-[5-(Ethoxycarbonyl)-ethylamino]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin,

$C_{16}H_{21}N_3O_2S$, (319,4),

Schmelzpunkt: 122–124°C, Ausbeute: 44%.

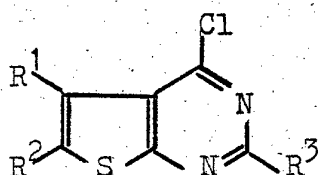
Formelblatt

Formel I



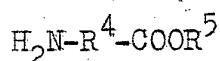
- R¹ = H, alkyl, phenyl, substitu-
iertes phenyl,
R² = H, alkyl,
R¹, R² = polymethylen,
R³ = H, alkyl, phenyl,
R⁴ = alkylen, arylen, p-substitu-
iertes benzyl,
R⁵ = alkyl

Formel II



- R¹ = H, alkyl, phenyl, substitu-
iertes phenyl,
R² = H, alkyl,
R¹, R² = polymethylen,
R³ = H, alkyl, phenyl

Formel III



- R⁴ = alkylen, arylen, p-substitu-
iertes benzyl,
R⁵ = alkyl