

Institut für Pharmazie, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Universität Leipzig, Germany

Ein neuer Syntheseweg für Pyrido[1,2-*a*]thieno[3,2-*d*]pyrimidine

D. BRIEL

Eingegangen am 11. April 2003, angenommen am 12. Juni 2003

Priv.-Doz. Dr. Detlef Briel, Institut für Pharmazie, Brüderstr. 34, D-04103 Leipzig

Pharmazie 58: 836–837 (2003)

Heterocyclo-1,3-oxazinone sind durch Umsetzung heterocyclischer *o*-Aminocarbonsäuren mit elektrophilen C₁-Bausteinen zugänglich [1–5]. Auf diesem Wege sollten aus der Amino-thiophencarbonsäure **1** und Chlorameisensäureethylester über das Intermediat **2** die Thieno-1,3-oxazin-4-one **3** oder **5** erhalten werden können. **3** und **5** waren für uns als Ausgangsstoffe zur Synthese pharmakologisch aktiver Thieno[3,2-*d*]pyrimidine von Interesse [1, 2, 6, 7]. Bei der Umsetzung von **1** mit Chlorameisensäureethylester in Pyridin spielte jedoch der erwartete Reaktionsverlauf nur eine untergeordnete Rolle. Ein Thieno-1,3-oxazin-2,4-dion der Struktur **3** konnte nicht erhalten werden, während das Thieno-1,3-oxazin-4-on **5** als Nebenprodukt in geringer Ausbeute isoliert wurde. Außerdem wurde eine geringe Menge des Decarboxylierungsproduktes **6** isoliert. Als

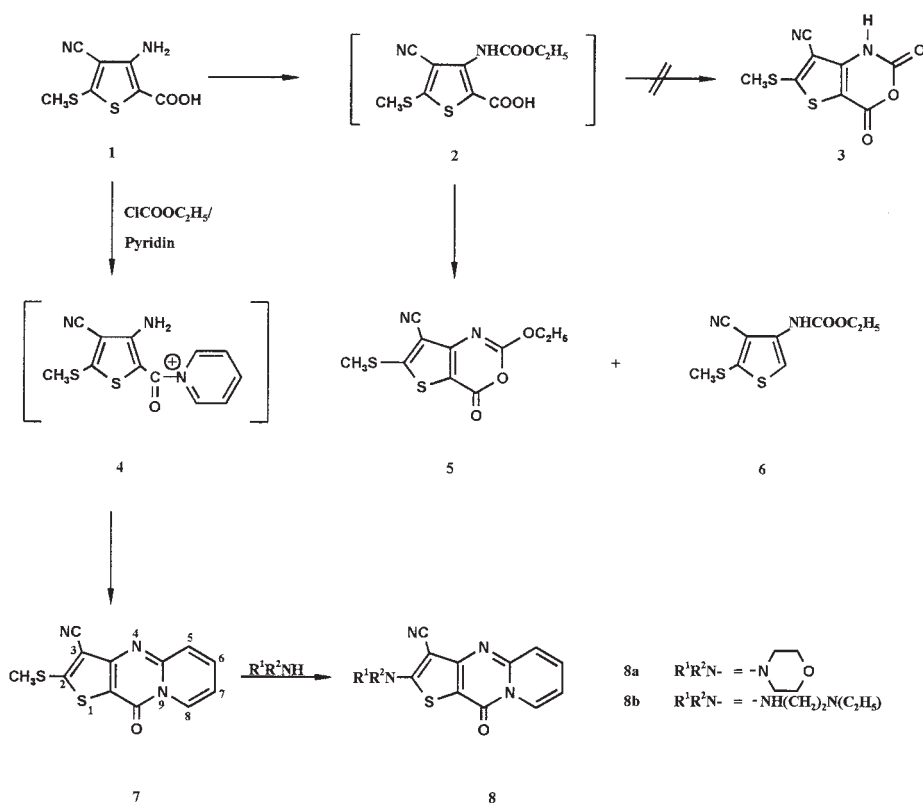
Hauptprodukt wurde überraschenderweise das tricyclische Thieno[3,2-*d*]pyrimidin **7** in 61%iger Ausbeute erhalten. Die Strukturzuordnung des schwerlöslichen Pyrido-thieno[3,2-*d*]pyrimidins **7** gründet sich auf eine Röntgenstrukturanalyse [8]. Neben der Struktur eines Pyrido[1,2-*a*]thieno[3,2-*d*]pyrimidins zeigt die Strukturanalyse, dass das tricyclische Ringsystem weitgehend planar vorliegt. Die größte Abweichung zeigt hierbei das C-7 Atom, dessen Lage mit 0,1 Å geringfügig von der Ebene abweicht. Dieses Pyrido-thienopyrimidin sollte über das Pyridiniumsalz **4** gebildet werden, welches durch Angriff der Thiophen-Aminogruppe auf die elektrophile *ortho*-Position des Pyridiniumringes cyclisiert. Die Entstehung des Pyrido-thienopyrimidins **7** erfordert noch eine Dehydrierung, welche von anderen Cyclisierungsreaktionen, die zu konjugierten Heteroringsystemen führen, bekannt ist [9, 10]. In der Literatur sind eine Reihe substituierter Pyrido[1,2-*a*]thieno[3,2-*d*]pyrimidine mit antianaphylaktischer Wirkung beschrieben [11, 12]. Darum wurden aus **7** und Morpholin bzw. Diethylaminoethylamin die basisch funktionalisierten Derivate **8a** und **8b** hergestellt.

8a und **8b** wurden auf antiallergische Aktivität untersucht. In einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ mol/kg zeigte **8a** eine 47%ige Hemmung der aktiven kutanen Anaphylaxie (ACA) der Ratte (Applikation: p. o., Prämedikationszeit: 90 min). Wird **1** mit Chlorameisensäureethylester in Acetonitril als Lösungsmittel umgesetzt, wird das Decarboxylierungsprodukt **6** als Hauptprodukt mit 69%iger Ausbeute isoliert.

Experimenteller Teil

Die Ergebnisse der Elementaranalysen lagen innerhalb der üblichen Toleranzgrenzen ($\pm 0,3\%$).

Schema



1. 2-(Ethoxy)-6-methylsulfanyl-4-oxo-4H-thieno[3,2-d][1,3-oxazin-7-carbonitril (5), 3-(Ethoxycarbonylamino)-5-methylsulfanyl-thiophen-4-carbonitril (6) und 2-Methylsulfanyl-10-oxo-10H-pyrido[1,2-a]thieno[3,2-d]pyrimidin-3-carbonitril (7)

Zur Suspension von 1,0 g (4,2 mmol) **1** [13] in 8 ml Pyridin werden unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser 3 ml Chlorameisensäureethylester getropft. Der Ansatz wird 7 d bei Raumtemperatur geschüttelt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H₂O gewaschen: 0,7 g (61%) **7**.

Das Filtrat wird in 80 ml Salzsäure (1 mol/l) gegossen. Anschließend wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt (dreimal je 30 ml). Die Ethylacetatlösungen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. zur Trockne eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in 5 ml DMF gelöst und mit H₂O gefällt. Der Niederschlag wird fraktioniert aus n-Hexan umkristallisiert: 4 mg (0,4%) **5** und 2 mg (0,2%) **6**.

5: Farblose Kristalle vom Schmp. 151–159 °C (CH₃CN). IR (KBr, cm⁻¹): 2240 (C≡N), 1770 (C=O), 1600. MS: m/z (%) = 268 (M⁺, 83), 196 (100). C₁₀H₈N₂O₃S₂ (268,3)

6: Farblose Kristalle vom Schmp. 85–94 °C (n-Hexan). IR (KBr, cm⁻¹): 3290 (NH), 2225 (C≡N), 1700 (C=O). MS: m/z (%) = 242 (M⁺, 64), 170 (100). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 9.66 (s, 1 H, NH), 7.34 (s, 1 H, CH), 4.10 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH₂), 2.61 (s, 3 H, SCH₃), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3 H, H₂C-CH₃). C₉H₁₀N₂O₂S₂ (242,3)

7: Farblose Kristalle vom Schmp. 295–296 °C (DMF). IR (KBr, cm⁻¹): 2230 (C≡N), 1690 (C=O), 1640. MS: m/z (%) = 273 (M⁺, 100), 258 (M⁺-CH₃), 230(67), 226(13), 212(13), 186(48), 169(17), 136(12), 112(33). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.98–7.32 (m, 4 H, arom.), 2.91 (s, 3 H, SCH₃). Strukturanalyse: ausgewählte Bindungslängen [Å]: 3(C)-3a(C) 1,432(5), 3a(C)-4(N) 1,346(5), 5(C)-6(C) 1,355(6), 7(C)-8(C) 1,322(7), 6(C)-7(C) 1,409(7), 10(C)-10a(C) 1,399(6), 9(N)-10(C) 1,444(5). Ausgewählte Bindungswinkel [°]: 3(C)-3a(C)-4(N) 124,7(4), 5(C)-6(C)-7(C) 119,4(5), 6(C)-7(C)-8(C) 120,3(5), 8(C)-9(N)-10(C) 116,9(4), 9(N)-10(C)-10a(C) 111,9(4). C₁₂H₇N₃OS₂ (273,3)

2. 3-(Ethoxycarbonylamino)-5-methylsulfanyl-thiophen-4-carbonitril (6)

Zur Suspension von 1,0 g (4,2 mmol) **1** in 10 ml CH₃CN werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 2,5 ml Chlorameisensäureethylester getropft. Der Ansatz wird 3 d bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird i.Vak. bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus n-Hexan umkristallisiert: 0,7 g (69%).

3. 2-Morpholino-10-oxo-10H-pyrido[1,2-a]thieno[3,2-d]pyrimidin-3-carbonitril (8a)

0,6 g (2,2 mmol) **7** werden mit 3,5 ml Morpholin unter Rühren 30 min rückfließend erhitzt. Man lässt erkalten, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit wenig (C₂H₅)₂O: 0,6 g (87%). Farblose Kristalle vom Schmp. 343–345 °C (DMF). IR (KBr, cm⁻¹): 2225 (C≡N), 1680 (C=O). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 9.01–7.08 (m, 4 H, arom.), 3.93–3.83 (m, 8 H, Morpholin). C₁₅H₁₂N₄O₂S (312,4)

4. 2-(2-Diethylamino-ethylamino)-10-oxo-10H-pyrido[1,2-a]thieno[3,2-d]pyrimidin-3-carbonitril (8b)

Die Suspension von 0,5 g (1,8 mmol) **7** wird in 1,5 ml (C₂H₅)₂N(CH₂)₂NH₂ 20 min rückfließend erhitzt. Man lässt erkalten, engt i.Vak. ein, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit wenig (C₂H₅)₂O: 0,53 g (85%). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 190–191 °C (CH₃OH). IR (KBr, cm⁻¹): 2200 (C≡N), 1690 (C=O). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.96–7.03 (m, 4 H, arom.), 3.36 (t, 2 H, CH₂), 2.77 (t, 2 H, CH₂), 2.58 (q, 2 × CH₂), 1.05 (t, 6 H, 2 × CH₃). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 169.76 (C-2), 158.39 (C-10), 152.07, 150.46 (C-4a, C-10a), 136.00, 126.65, 125.69, 113.89 (C-5, 6, 7, 8), 114.04 (C≡N), 100.73 (C-3a), 80.43 (C-3), 50.37, 44.12 (NHCH₂CH₂N), 46.66 (CH₃CH₂NCH₂CH₃), 11.94 (CH₃CH₂NCH₂CH₃). C₁₇H₁₉N₅OS (341,4)

Für die Infrarot- und Massenspektren sowie die Elementaranalysen wird den Angehörigen des Institutes für Analytische Chemie der Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität Leipzig gedankt. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Sieler und Herrn Dr. Hennig für die Strukturanalyse und die NMR-Spektren.

Literatur

- 1 Fabis, F.; Jolivet-Fouchet, S.; Robba, H.; Landelle, H.; Rault, S.: Tetrahedron **54**, 10789 (1998)
- 2 Varvounis, G.; Giannopoulos, T.: Adv. Het. Chem. **66**, 193 (1996) (Übersicht) und dort ref. Lit.
- 3 Fujita, M.; Hirayama, T.; Ikeda, N.: Bioorg. Med. Chem. **10**, 3113 (2002)
- 4 US 5665718 (9. Sept. 1997); ref.: CA **127**, 293255c (1997)

- 5 Gütschow, M.; Kürschner, L.; Neumann, U.; Pietsch, M.; Loeser, R.; Koglin, N.; Eger, K.: J. Med. Chem. **42**, 5437 (1999)
- 6 Briel, D.: Pharmazie **53**, 227 (1998)
- 7 Price, M. L. P.; Guida, W. C.; Jackson, T. E.; Nydick, J. A.; Gladstone, P. L.; Juarez, J. C.; Donate, F.; Ternansky, R. J.: Bioorg. Med. Chem. Lett. **13**, 107 (2003)
- 8 Sieler, J.; Briel, D.: Cryst. Res. and Techn., Veröff. in Vorb.
- 9 Kandeel, J. E.; Hassan, K. M.; Ismail, N. A.; Elnagdi, M. H.: J. Prakt. Chem. **326**, 248 (1984)
- 10 Nawwar, G. A. M.; Osman, S. A.; El-Bayouki, K. A. M.: Heterocycles **23**, 2983 (1985)
- 11 Connor, D. T.; Sorenson, R. J.; Cetenko, W. A.; Kerbleski, J. J.; Tinney, F. J.: J. Med. Chem. **27**, 528 (1984)
- 12 Quintela, J. M.; Peinador, C.; Veiga, C.; Gonzales, L.; Botana, L. M.; Alfonso, A.; Riguera, R.: Bioorg. Med. Chem. **6**, 1911 (1998)
- 13 Briel, D.: Pharmazie **53**, 775 (1998)