

15. Die Synthese von 2,3,4,5-1*H*-Tetrahydroimidazo[2,1-*b*]chinazolin-2,5-dionen und analogen 2,3,4,5-1*H*-Tetrahydroimidazo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*] (bzw. [3,2-*d*])-pyrimidin-2,5-dionen

von Frank Kienzle, Ado Kaiser und Rudolf E. Minder

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

Herrn Prof. Dr. *Albert Hürlimann* zum 60. Geburtstag gewidmet

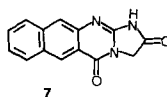
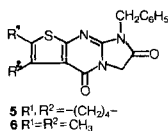
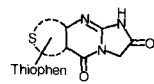
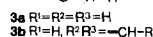
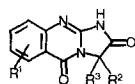
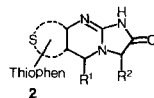
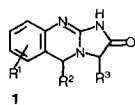
(11. VI. 82)

The Synthesis of 2,3,4,5-1*H*-Tetrahydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2,5-diones and analogous 2,3,4,5-1*H*-Tetrahydroimidazo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*] (or [3,2-*d*])-pyrimidin-2,5-diones

Summary

The syntheses of various imidazo[2,1-*b*]quinazolinodiones and their thiophene analogs are described.

Imidazochinazolinone der allgemeinen Struktur **1** [1–5] und die analogen Imidazothienopyrimidindione **2** [6] [7] besitzen ein breites biologisches Wirkungsspektrum. So wirken sie auf den Kreislauf, als Lipidsenker, als Magensaftsekretionshemmer und besonders als Blutplättchenaggregationshemmer. Über die entsprechenden Dione der allgemeinen Strukturen **3** und **4** ist hingegen fast nichts bekannt, da bis jetzt nur sehr wenige Vertreter dieser beiden Verbindungstypen beschrieben worden sind. So sind nur die unsubstituierten Verbindungen **3a** [8–10] und einige im Fünfring alkylierte Derivate des Typs **3b** [11] beschrieben worden. Von den Thienoverbindungen **4** sind ausser den beiden *N*-Benzylderivaten **5** und **6** [12]



noch keine weiteren Vertreter bekannt. Benzoimidazochinazolindione vom Typ 7 wurden noch nicht synthetisiert. Über eine biologische Wirkung der Verbindungen 3a, 3b bzw. 5 und 6 ist nichts bekannt.

Es war deshalb von Interesse, verschiedene Vertreter dieser Strukturtypen herzustellen und sie auf ihre biologische Wirkung untersuchen zu lassen. Im Folgenden sind diese Synthesen beschrieben.

Zur Herstellung der Verbindungen vom Typ 3 eignen sich die in *Schema 1* gezeigten Wege. Für die Synthesen von 4 bzw. 7 sind dabei im *Schema 1* an Stelle des Benzolrings der entsprechende Thiophen- bzw. Naphthalinring zu setzen. Im Falle der Benzo- und Naphtho-Verbindungen konnten intermediäre Thioharnstoffe der allgemeinen Struktur 9 nicht isoliert werden; sie reagierten sofort weiter zu den entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydro-2-thioxochinazolin-4-onen 10. Anders verhielten sich Thiophenverbindungen, deren Thioharnstoffe stabiler sind und die sich erst nach Behandeln mit warmer NaOH-Lösung cyclisieren. Dabei entstanden die Säuren 11. Die einzige bis jetzt bekannte unsubstituierte Verbindung 3a war nach einem ähnlichen Verfahren ebenfalls über ein Thiomethyläther-Zwischenprodukt hergestellt worden [8]. Ein anderer Zugang zu den Dionen über chlorsubstituierte Verbindungen erwies sich zwar als realisierbar, wurde aber nur am Beispiel der Reaktion der unsubstituierten aromatischen Verbindung 16 → 3a untersucht, da die chloresubstituierten Verbindungen ziemlich schwer und unter nicht sehr schonenden Bedingungen herzustellen waren. Die Bromverbindung 4k (s. Tab. 2) wurde durch nachträgliche Bromierung in Trifluoressigsäure (TFA) aus 4i erhalten.

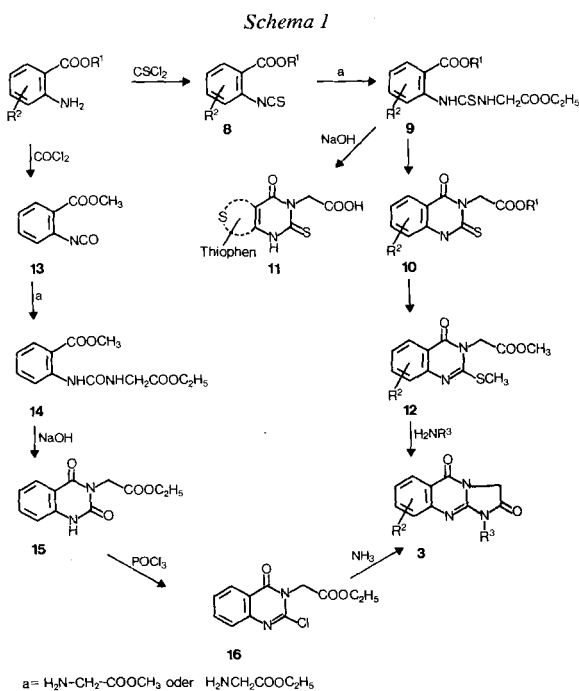
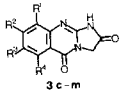
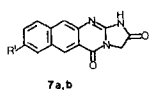


Tabelle 1. Übersicht der hergestellten 2,3,4,5-1H-Tetrahydroimidazo[2,1-b]chinazolin-2,5-dione (3c-3m) und 2,3,4,5-1H-Tetrahydrobenz[*g*]imidazo[2,1-b]chinazolin-2,5-dione (7a,b) sowie deren Analysenergebnisse



3c-m



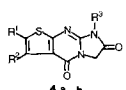
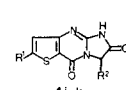
7a,b

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Elementaranalyse (%)		
					Ber. Gef.	C	H
3c	CH ₃	H	H	H	61,39	4,22	19,53
					61,23	4,22	19,58
3d	H	CH ₃	H	H	61,39	4,22	19,53
					61,21	3,98	19,37
3e	H	H	CH ₃	H	61,39	4,22	19,53
					61,14	4,20	19,38
3f	H	H	H	CH ₃	61,39	4,22	19,53
					61,36	4,54	19,20
3g	H	Cl	H	H	50,97	2,57	17,83
					50,78	2,90	17,46
3h	H	H	Cl	H	50,97	2,57	17,83
					50,85	2,78	17,83
3i	H	H	OCH ₃	H	57,14	3,92	18,17
					57,12	3,73	18,01
3j	H	OCH ₃	OCH ₃	H	55,17	4,24	16,09
					54,94	4,26	15,88
3k	H	CONH ₂	H	H	54,10	3,30	22,94
					53,97	3,29	22,87
3l	H	H	<i>t</i> -Bu	H	65,36	5,88	16,33
					65,37	5,95	16,04
3m	CH ₃	Cl	H	H	52,92	3,23	14,20
					52,59	3,49	14,47
7a	H	-	-	-	70,87	4,67	13,71
					70,52	4,67	13,41
7b	OCH ₃	-	-	-	64,40	4,90	15,72
					64,58	4,99	15,49

In Tabelle 1 und 2 sind die synthetisierten Produkte aufgeführt. Alle Verbindungen erwiesen sich als sehr schwache Basen. Sie lösten sich zwar in starken Mineralsäuren, konnten aber aus Eisessig als freie Basen umkristallisiert werden. Mineralsäuresalze waren nicht isolierbar. Verbindungen des Typs 1 sind ebenfalls ziemlich schwache Basen; doch nicht so schwach, dass sie nicht isolierbare Hydrochloride und Hydrobromide bilden würden [5]. Die Dione 3 und 4 lösen sich in NaOH-Lösung; beim Neutralisieren dieser Lösungen fallen sie wieder unverändert aus. Die Strukturen aller Produkte wurden durch ¹H-NMR.- und Massen-Spektren eindeutig sichergestellt.

Da Verbindungen vom Typ 2 zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen noch nicht beschrieben worden waren, versuchten wir diese aus den entsprechenden Dionen der allgemeinen Struktur 4 durch selektive Reduktion der Carbonylgruppe im mittleren Ring herzustellen. Die Carbonylgruppe im Imidazolring sollte in Anwesenheit einer starken Base ein Salz bilden und dadurch gegen den Angriff

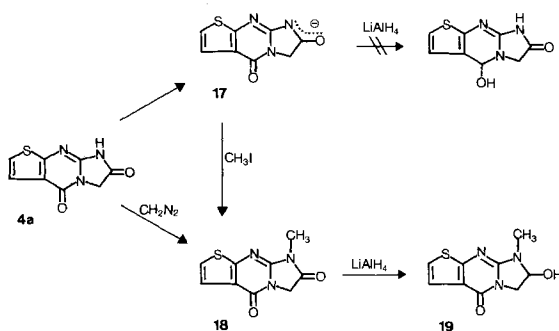
Tabelle 2. Übersicht der hergestellten 2,3,4,5-1 H-Tetrahydroimidazo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,5-dione (**4a-4h**) und 2,3,4,5-1 H-Tetrahydroimidazo[1,2-a]thiono[3,2-d]pyrimidin-6,9-dione (**4i-4k**) sowie deren Analysenresultate

Verbindung ^{a)}	R ¹	R ²	R ³	Elementaranalyse (%)		
				Ber. Gef.	C	H
4a	H	H	H	46,37	2,43	20,28
				46,62	2,11	20,30
4b	CH ₃	H	H	48,86	3,19	18,99
				48,91	3,25	18,84
4c	CH ₃	CH ₃	H	51,05	3,86	17,86
				51,18	3,78	17,68
4d	C ₆ H ₅	H	H	59,35	3,20	14,83
				59,20	3,31	14,70
4f^{b)}	(CH ₂) ₄		H	55,16	4,24	16,08
				54,94	4,21	16,70
4g^{c)}	(CH ₂) ₄		CH ₂ C ₆ H ₅	64,94	4,88	11,96
				64,79	4,81	11,83
4h	(CH ₂) ₄		Bu	60,55	6,03	13,24
				60,22	6,98	13,17
4i	H	H	H	46,37	2,43	20,28
				46,25	2,60	19,98
4j	CH ₃	H	H	48,86	3,19	18,99
				48,64	3,40	18,73
4k	H	Br	H	33,59	1,41	14,69
				33,81	1,47	14,72

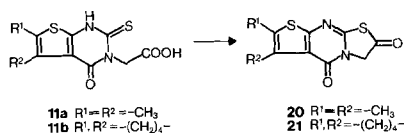
^{a)} Smp. aller Verbindungen über 300°. ^{b)} Smp. 253–256°. ^{c)} Smp. 210–212°.

Schema 2



eines Reduktionsmittels geschützt sein. Wie wir am Beispiel von **4a** zeigen konnten (*Schema 2*) bildete sich auch ein Anion (**17**), das sich mit Methyljodid zur *N*-Methylverbindung **18** umsetzte. Letztere wurde auch direkt aus **4a** durch Behandeln mit Diazomethan erhalten. Ein Enoläther bildete sich nicht. Nach Behandeln von **17**

Schema 3



mit LiAlH_4 wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Verbindung **18** liess sich mit LiAlH_4 reduzieren; dies allerdings im Imidazolring zur Hydroxyverbindung **19**.

Erhitzen der beiden Verbindungen **11a** bzw. **11b** führte zu den 2,3,4,5-*H*-Tetrahydrothienothiazolopyrimidindionen **20** bzw. **21** (Schema 3). Dieses heterocyclische Ringsystem ist aus der Literatur bekannt [13] [14]; Dioxoderivate sind noch nicht beschrieben worden.

Alle in Tabellen 1 und 2 aufgeführten Verbindungen, sowie auch die beiden Dioxoverbindungen **20** und **21**, sind als Blutplättchenaggregationshemmer inaktiv. Mit Ausnahme der am N(1) substituierten Verbindungen **4f-h** und der beiden Dioxoverbindungen **20** und **21** zeigen jedoch alle eine Wirkung als Magensaftsekretionshemmer in der *Shay*-Ratte. Die gleichen Verbindungen wirken auch hemmend auf allergische Reaktionen, wobei die Thiophenderivate (Tabelle 2) aktiver waren, als die entsprechenden Benzolabkömmlinge. Eine Strukturwirkungsbeziehung liess sich nicht feststellen.

Für die biologische Auswertung der Substanzen danken wir den Drs. *H.R. Baumgartner*, *Y. Bounameaux*, *K. Nakamura* und Frau *R.K.M. Müller*. Besonderen Dank schulden wir auch Drs. *W. Arnold*, *G. Englert* und *W. Vetter* für die Aufnahmen und Interpretationen der zahlreichen Spektren. Herrn Dr. *A. Dirscherl* sei für die chemischen Analysen gedankt.

Experimenteller Teil

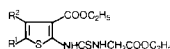
Allgemeines. Vgl. [5].

Allgemeine Vorschriften zur Herstellung der Isothiocyanate der Struktur **8**. Zu einer Mischung von 0,15 mol NaHCO_3 , 70 ml H_2O , 200 ml CHCl_3 und 0,11 mol (7,7 ml) CSCl_2 wurde im Laufe von 30 Min. unter Rühren bei RT. eine Lösung von 0,1 mol des entsprechenden *o*-Aminothiophen-(oder Benzol-) carbonsäureäthyl- (oder methyl-) esters in 100 ml CHCl_3 getropft. Nach weiteren 30 Min. wurden die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde noch einmal mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Hexan im Verhältnis 1:1 verdünnt. Diese Lösung wurde dann durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Hexan umkristallisiert. Die Ausbeuten lagen meist zwischen 65 und 80%. Folgende, in der Literatur noch nicht beschriebene Isothiocyanate, die auf diese Weise hergestellt wurden, sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Thioharnstoffderivate der allgemeinen Struktur **9** und der 2-Thioxotetrahydrochinazolinonderivate der allgemeinen Struktur **10**. Eine Lösung von 0,1 mol **8** in 250 ml abs. THF wurde zu einer Suspension von 0,15 mol Glycinmethyl- (oder äthyl)ester-hydrochlorid in 500 ml abs. THF und 20 ml Triäthylamin getropft und 20 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde das Gemisch auf 5 l Wasser gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Es wurde gut mit kaltem Wasser gewaschen, i.HV. getrocknet, und aus Essigester umkristallisiert. Die Ausbeuten lagen meist über 90%. Die folgenden, noch nicht bekannten Produkte der Struktur **9**, die auf diese Weise erhalten wurden, sind in Tabelle 4 aufgeführt, die der Struktur **10** in Tabelle 5.

Tabelle 3. Übersicht der hergestellten Isothiocyanate **8** und deren Analysenresultate


Verbindung	R ¹	R ²	Smp. [°C]	Elementaranalyse (%)		
				Ber. C	H	N
8a	H	H	43–44	54,05	3,31	6,57
				45,15	3,43	6,56
8b	CH ₃	H	45–46	47,56	3,99	6,16
				47,64	4,00	6,17
8c	CH ₃	CH ₃	69–71	49,77	4,59	5,80
				49,85	4,51	5,84
8d	C ₆ H ₅	H	99–101	58,11	3,83	4,84
				58,24	3,97	4,87
8e	–(CH ₂) ₄ –		46–47	53,91	4,90	5,24
				53,87	4,91	5,26
8f	–	–	60–61	42,20	2,53	7,03
				42,19	2,50	7,02

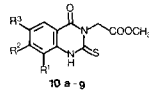
 Tabelle 4. Übersicht der hergestellten Thioharnstoffe **9** und deren Analysenresultate


Verbindung	R ¹	R ²	Smp. [°C]	Elementaranalyse (%)		
				Ber. C	H	N
9a	H	H	145	45,56	5,10	8,85
				45,38	5,12	8,81
9b	CH ₃	H	150	47,26	5,49	8,48
				47,24	5,50	8,46
9c	CH ₃	CH ₃	153	48,82	5,85	8,13
				48,80	5,91	8,17
9d	C ₆ H ₅	H	185	55,08	5,14	7,14
				55,06	5,36	7,02
9e	–(CH ₂) ₄ –		165	51,87	5,99	7,56
				51,71	5,91	7,57

Im Falle der Thiophenverbindungen handelte es sich bei den Produkten um Thioharnstoffe der Struktur **9**. Bei Benzolderivaten war der Ringschluss zu den Verbindungen **10** schon erfolgt.

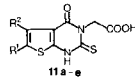
*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Thienopyrimidinessigsäuren der Struktur **11**.* Eine Suspension von 5 g **9** (Tab. 4) in 50 ml 2N NaOH wurde 4 Std. auf 100° erhitzt, dann abgekühlt, mit 150 ml Wasser verdünnt und mit 25proz. HCl-Lösung angesäuert. Das ausgefallene Produkt **11** (Ausbeute über 90%) wurde abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 6 aufgeführt.

*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Methylthioäther der allgemeinen Struktur **12**.* a) Aus den Säuren **11**. Zu einer Lösung von 0,25 mol **11** in 1,5 l Aceton wurden 225 g K₂CO₃ gegeben und dann unter Rühren 0,55 mol Dimethylsulfat getropft. Danach wurde das Gemisch 4 Std. unter Rühren

Tabelle 5. Übersicht der hergestellten 2-Thioxotetrahydro-4-chinazolinone **10** und deren Analysenresultate

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Smp. [°C]	Elementaranalyse (%)		
					Ber. Gef.	C	H
10a	H	H	H	226–228	52,79	4,03	11,19
10b	CH ₃	H	H	196–197	52,78	3,97	11,23
					54,53	4,58	10,60
10c	H	Cl	H	222–223	54,25	4,49	10,57
					46,40	3,19	9,84
10d	H	H	Cl	247	46,20	3,25	9,91
					46,40	3,19	9,84
10e^a	CH ₃	Cl	H	234	46,31	3,30	9,85
					49,92	4,19	8,96
10f	H	H	OCH ₃	213	49,91	3,99	8,89
					51,42	4,32	9,99
10g	H	H	COOCH ₃	257	51,38	4,21	9,95
					50,65	3,92	9,09
					50,51	3,98	9,15

^a) Äthylester.

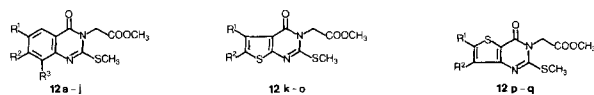
Tabelle 6. Übersicht der hergestellten Thienopyrimidinessigsäure-Derivate **11** und deren Analysenresultate

Verbindung	R ¹	R ²	Smp. [°C]	Elementaranalyse (%)		
				Ber. Gef.	C	H
11a	H	H	> 280	39,66	2,50	11,56
				39,42	2,36	11,54
11b	CH ₃	H	> 280	42,18	3,15	10,93
				42,22	3,23	10,90
11c	CH ₃	CH ₃	> 280	44,43	3,73	10,36
				44,48	3,89	10,35
11d	C ₆ H ₅	H	> 280	52,52	3,17	8,80
				52,49	2,94	8,82
11e	-(CH ₂) ₄ -		290 (Zers.)	48,63	4,08	9,45
				48,47	4,07	9,35

und Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt und auf 6 l Eis/Wasser gegossen. Das Rohprodukt **12** (Ausbeute über 90%) wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Die so hergestellten Produkte sind aus *Tabelle 7* ersichtlich.

b) *Aus den Estern 10*. Die Herstellung aus **10** erfolgte wie unter *a* angegeben, nur dass nur 0,25 mol Dimethylsulfat eingesetzt wurden.

Herstellung von N-([o-(Methoxycarbonyl)phenyl]carbamoyl)glycinäthylester (14). Eine Lösung von 37,8 g (0,25 mol) Anthranilsäuremethylester in 300 ml Essigester wurde unter Rühren und leichtem

Tabelle 7. Übersicht der hergestellten Methylthioäther **12** und deren Analysenresultate


Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Smp. [°C]	Elementaranalyse (%)		
					Ber. C	H	N
12a	H	H	H	117	54,53	4,58	10,60
12b	CH ₃	H	H	145-146	54,63	4,53	10,55
12c	H	CH ₃	H	144-146	56,10	5,07	10,07
12d	H	H	CH ₃	130-131	56,06	5,03	10,01
12e	H	CH ₃	H	144-146	56,10	5,07	10,07
12f	H	H	CH ₃	130-131	56,11	5,04	9,98
12g	H	H	CH ₃	130-131	55,89	5,05	10,00
12h	Cl	H	H	170-171	48,25	3,71	9,38
12i	H	Cl	H	160	48,12	3,72	9,36
12j	H	Cl	H	160	48,25	3,71	9,38
12k	H	Cl	CH ₃	164	48,18	3,75	9,39
12l	H	Cl	CH ₃	164	51,46	4,63	10,85
12m	<i>t</i> -Bu	H	H	122-123	51,59	4,57	10,83
12n	<i>t</i> -Bu	H	H	122-123	59,98	6,29	8,74
12o	COOCH ₃	H	H	197-198	60,01	6,21	8,61
12p	OCH ₃	H	H	161	52,17	4,38	8,69
12q	OCH ₃	H	H	161	52,08	4,31	8,67
12r	H	H	-	111-113	53,05	4,79	9,52
12s	H	H	-	111-113	53,23	4,89	9,53
12t	H	H	-	111-113	44,43	3,73	10,36
12u	H	H	-	111-113	44,38	3,93	10,33
12v	H	CH ₃	-	158-161	46,46	4,25	9,85
12w	H	CH ₃	-	158-161	46,58	4,37	9,75
12x	CH ₃	CH ₃	-	181-182	48,31	4,73	9,39
12y	CH ₃	CH ₃	-	181-182	48,38	4,61	9,41
12z	H	C ₆ H ₅	-	176-177	55,48	4,07	8,09
12aa	H	C ₆ H ₅	-	176-177	55,08	4,15	8,03
12ab	-(CH ₂) ₄ -	-	-	143-144	51,83	4,97	8,64
12ac	-(CH ₂) ₄ -	-	-	143-144	51,45	4,96	8,57
12ad	H	H	-	167-169	44,43	3,73	10,36
12ae	H	H	-	167-169	44,48	3,56	10,36
12af	H	CH ₃	-	131-132	46,46	4,25	9,85
12ag	H	CH ₃	-	131-132	46,41	4,29	9,90

Kühlen in 500 ml mit Phosgen ges. Essigester getropft. Dann wurde 2 Std. bei RT. gerührt und danach trockenes Ar durch die Lösung geblasen. Nach dem Abdampfen der Lösung verblieben 53 g gelbes, festes Isocyanat **13**. Dieses wurde sofort in 300 ml trockenem THF gelöst und im Laufe von 30 Min. mit einer Lösung von 42 g (0,3 mol) Glycinäthylester-hydrochlorid in 300 ml THF und 62 ml Triäthylamin versetzt. Nach 20 Std. Stehenlassen bei RT. wurde auf ca. 5 l Wasser gegossen, das Rohprodukt abfiltriert, in CH₂Cl₂ gelöst und die Lösung getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan wurden 47,7 g farblose Kristalle reines **14**, Smp. 129°, erhalten.

C₁₃H₁₆N₂O₅ (280,28) Ber. C 55,71 H 5,75 N 10,00% Gef. C 55,71 H 5,78 N 10,01%

Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxochinazolin-3-essigsäureäthylester (15). Eine Lösung von 45 g **14** in 1 l heissem Äthanol wurde nach Zugabe von 100 ml Triäthylamin 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurden 38,3 g reines **15**, Smp. 230–231°, abfiltriert.

$C_{12}H_{12}N_2O_4$ (248,24) Ber. C 58,06 H 4,87 N 11,29% Gef. C 58,10 H 4,89 N 11,20%

Herstellung von 2-Chlor-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-essigsäureäthylester (16). Ein Gemisch aus 10 g **15**, 10 g PCl_5 und 100 ml $POCl_3$ wurde 5 Tage unter Luftausschluss und Rückfluss erhitzt. Dann wurde auf 50° abgekühlt und das überschüssige $POCl_3$ i.V. abgedampft. Der feste Rückstand wurde in kaltem Wasser aufgeschlämmt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde je einmal mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und mit ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 150 ml heissem Essigester gelöst, dann beim Abkühlen mit 50 ml Hexan versetzt. Ein ausfallender Niederschlag (3,5 g) wurde verworfen. Das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand in wenig Essigester/Hexan 1:1 gelöst und die Lösung durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates wurde der Rückstand aus einem Gemisch von wenig Essigester und viel Hexan umkristallisiert. Ausbeute an reinem **16**: 4,0 g, Smp. 100–101°.

$C_{12}H_{11}ClN_2O_3$ Ber. C 54,05 H 4,16 N 13,29 Cl 10,50%
(266,68) Gef. „ 54,01 „ 4,16 „ 13,04 „ 10,53%

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Dione vom Typ 3, 4 und 7. a) *Aus den Thioäthern 12.* Eine Lösung von 0,2 mol **12** in 250 ml bei –5° mit NH_3 ges. Methanol wurde in einem Autoklaven 60 Std. auf 120–130° erhitzt (ca. 26–28 atü). Dann wurde abgekühlt, auf 1,5 l Wasser gegossen und 30 Min. gerührt. Nicht gelöstes Material wurde abfiltriert und verworfen. Das klare Filtrat wurde mit Salzsäure auf pH 4 angesäuert, 1 Std. bei RT. gerührt und dann das Rohprodukt abfiltriert. Nach Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther wurde das rohe Material aus Eisessig umkristallisiert. Die Ausbeuten lagen zwischen 30 und 70%. Um letzte Spuren Eisessig zu entfernen, empfiehlt es sich, das Produkt nochmals in Wasser zu suspendieren und abzufiltrieren.

b) *Aus der Chlorverbindung 16.* Eine Lösung von 2 g **16** in 100 ml mit NH_3 ges. Äthanol wurde 20 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann abgekühlt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Die so erhaltene Verbindung **3a** (80%) war identisch mit dem Produkt, das auf dem Weg *a* erhalten wurde.

Herstellung von 6,7-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydrothiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,5-dion (20). In einem Rundkolben wurden 10 g **11c** i.V. mit Hilfe eines Bunsenbrenners vorsichtig geschmolzen. Nach 15 Min. wurde abgekühlt und in wenig DMF aufgenommen. Rohes **20** wurde abfiltriert und aus DMF umkristallisiert. Ausbeute an reinem **20** 6,1 g, Smp. 232–233°. – IR. (KBr): keine OH-Absorptionen; 1747s (CO), 1681s (CO). – MS.: 252 (100, M^+), 224 (35, $M - CO$), 196 (100, $M - 2 CO$).

$C_{10}H_8N_2O_2S_2$ (252,31) Ber. C 47,60 H 3,20 N 11,10% Gef. C 47,61 H 3,17 N 11,06%

In gleicher Weise wurde aus **11e** 2,3,4,5,6,7,8,9-Octahydrobenzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-2,5-dion (**21**) hergestellt, Smp. 231–233°. – IR. (KBr): keine OH-Absorptionen, 1740s (CO), 1680s (CO). – MS.: 278 (100, M^+), 250 (40, $M - CO$), 222 (90, $M - CO$).

$C_{12}H_{10}N_2O_2S_2$ (278,34) Ber. C 51,78 H 3,62 N 10,06% Gef. C 51,93 H 3,81 N 10,32%

Herstellung von 7-Brom-6,7,8,9-5H-tetrahydroimidazo[1,2-a]thieno[3,2-d]pyrimidin-6,9-dion (4k). Eine Lösung von 0,01 mol **4i** in 25 ml TFA wurde nach Zugabe von 10 mg $FeCl_3$ mit 1,7 g Br_2 versetzt und 5 Tage bei RT. gerührt. Dann wurde auf Wasser gegossen und das ausgefallene **4k** abfiltriert. Es erwies sich, nach Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther, als rein. Ausbeute: 2,49 g, Smp. 300°. – IR. (KBr): 3486 (NH oder OH), 1766s (CO), 1712s (CO). – 1H -NMR. (TFA): 6,82 (s, H), 7,50 (d, H), 8,23 (d, H).

Herstellung von 1-Methyl-2,3,4,5-1H-tetrahydroimidazo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-2,5-dion (18). Zu einer Suspension von 1 g **4a** in 100 ml trockenem Äther wurden 20 ml einer ätherischen Diazomethanlösung gegeben und 16 Std. bei RT. gerührt. TLC. zeigte, dass das langsamere laufende **4a** (Essigester/Hexan 2:1) vollkommen in das schneller laufende **18** umgewandelt worden war. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand aus DMF/Wasser umgefällt. Ausbeute 0,98 g, Smp. 295° (Zers.).

$C_9H_7N_3O_2S$ (221,23) Ber. C 48,86 H 3,19 N 18,99% Gef. C 49,01 H 2,79 N 18,83%

Dasselbe Produkt **18** wurde auch aus **4a** durch Behandeln in DMF-Lösung mit CH_3I in Anwesenheit von K_2CO_3 erhalten.

Herstellung von 2-Hydroxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydroimidazo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (19). Eine Suspension von 0,95 g **18** in 60 ml trockenem THF wurde 1 Std. mit 140 mg LiAlH_4 bei -10° gerührt. Überschüssiges LiAlH_4 wurde durch Zugabe von 10 ml Essigester zerstört. Nach Zugabe von 10 ml ges., wässriger NH_4Cl -Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und durch eine Kieselgelsäule filtriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates verblieben 210 mg reines **19**, das durch Aufschlännen in Äther und Filtration isoliert wurde; Smp. $192\text{--}193^\circ$. – $^1\text{H-NMR}$. (DMSO + D_2O): 2,97 (s, 3 H); 3,75 (qa, $J=13$ und 2, 1 H); 4,13 (qa, $J=13$ und 6, 1 H); 5,40 (qa, $J=6$ und 2, 1 H); 7,08 (d, $J=5$, 1 H); 7,20 (d, $J=5$, 1 H). – MS.: 205 (100, $M-\text{H}_2\text{O}$).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (223,25) Ber. C 48,42 H 4,06 N 18,82% Gef. C 48,26 H 3,87 N 18,64%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. N. Beverung & R. A. Partyka*, J. Med. Chem. 18, 224 (1975).
- [2] *J. S. Fleming, J. P. Buynisky, R. L. Lavanagh & M. E. Bierwagen*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 194, 435 (1975).
- [3] *W. N. Beverung & R. A. Partyka*, U.S. Patent 3932407 (1976).
- [4] *M. S. Chodnekar & A. Kaiser*, Deutsch. Offenl. 2832138 (1979).
- [5] *F. Kienzle, A. Kaiser & M. S. Chodnekar*, Eur. J. Chem., im Druck.
- [6] *F. Ishikawa, A. Kosasayama, H. Yamaguchi, Y. Watanabe, J. Saegusa, S. Shibamura, K. Sakuma, S. Ashida & Y. Abiko*, J. Med. Chem. 24, 376 (1981).
- [7] *H. Yamaguchi & F. Ishikawa*, Chem. Pharm. Bull. 18, 67 (1981).
- [8] *G. Doleschall & K. Lempert*, Chem. Ber. 99, 1532 (1966).
- [9] *K. Lempert & G. Doleschall*, Experientia 18, 401 (1962).
- [10] *A. F. Vlasenko, I. A. Mazur & P. M. Kochergin*, Farm. Zh. (Kiev) 1977, 88 (C.A. 86, 18945).
- [11] *A. F. Vlasenko, I. A. Mazur & P. M. Kochergin*, Farm. Zh. (Kiev), 1978, 568 (C.A. 89, 179953).
- [12] *F. Sauter, P. Stanetty, E. Schrom & G. Sengtschmid*, Monatsh. Chem. 109, 53 (1978).
- [13] *I. V. Smolanka, A. A. Dobash & S. M. Krhipak*, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1973, 1289 (C.A. 80, 3465).
- [14] *F. Sauter & W. Deinhammer*, Monatsh. Chem. 105, 452 (1974); *F. Sauter, W. Deinhammer & P. Stanetty*, ibid. 105, 1258 (1974).