

Pharmazeutische Chemie¹, Institut für Pharmazie, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Universität Leipzig, Leipzig; elbion AG², Radebeul, Germany

Thieno[2,3-*d*]pyrimidine als Glutamatantagonisten

D. BRIEL¹, A. RYBAK¹, C. KRONBACH², K. UNVERFERTH²

Eingegangen am 6. Mai 2008, angenommen am 6. Juni 2008

Prof. Dr. D. Briel, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Brüderstr. 34, 04103 Leipzig, Germany
 briel@rz.uni-leipzig.de

Pharmazie 63: 823–826 (2008)

doi: 10.1691/ph.2008.8600

Obwohl die Funktion von Kainat-Rezeptoren im Hirn aktuell noch nicht vollständig geklärt ist, werden diese in der Literatur zunehmend als neue Zielobjekte bei der Entwicklung originärer Antiepileptika definiert. Die von uns synthetisierten Thienopyrimidine wurden auf eine antagonistische Wirkung an den Kainat-Rezeptor-Subtypen GluR5 und GluR6 untersucht. Die beste Wirkung erzielte ein 4-Ethoxy-thieno[2,3-*d*]pyrimidin mit einem IC₅₀ von 68 µM am GluR6-Rezeptor.

Thieno[2,3-*d*]pyrimidines as antagonists of the glutamate receptors

Although the function of the kainate receptors in the brain is still not clear, they are increasingly defined as targets in the development of new classes of anti-epileptics. The thienopyrimidines described in this report were tested for their antagonistic effect at the kainate receptor subtypes GluR5 and GluR6. The highest effectiveness was obtained by a 4-ethoxy-thieno[2,3-*d*]pyrimidin with an IC₅₀ = 68 µM at the GluR6 receptor.

1. Einleitung

Etablierte Antiepileptika wie Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin oder Benzodiazepine weisen Nebenwirkungen auf und können bestimmte Epilepsieformen (fokale Epilepsien) nicht ausreichend therapieren. Dies führte zur Entwicklung neuer Wirkstoffe, wodurch die Optionen für die Mono- und Kombinationstherapien verbessert wurden. Dennoch wird die Suche nach neuen Antikonvulsiva fortgesetzt. Hierbei erwiesen sich unter anderem basisch substituierte Chinazoline und die bioisosteren Thieno[2,3-*d*]pyrimidine als anti-convulsiv wirksam (Allgeier et al. 2006; Mkrtchyan et al. 2002). Innerhalb der drei Klassen ionotroper Glutamat-Rezeptoren (NMDA-, AMPA-, Kainat-Rezeptoren) werden zunehmend Kainat-Rezeptoren als neue Zielobjekte bei der Entwicklung originärer Antiepileptika definiert (Galatsis et al. 2007; Wu et al. 2005; Epszstein et al. 2005; Kronbach 2002).

Eine oft verwendete Methode zur Anellierung eines Pyrimidincyclus ist die Umsetzung von 2-Aminocarbonsäureamiden mit C₁-Bausteinen (Bohle et al. 1998). Auf diesem Wege sind auch Thieno[2,3-*d*][1,3]pyrimidin-4-one zugänglich (Fujita et al. 2002; Litvinov 2004; Ram et al. 1981; Shvedov et al. 1967).

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

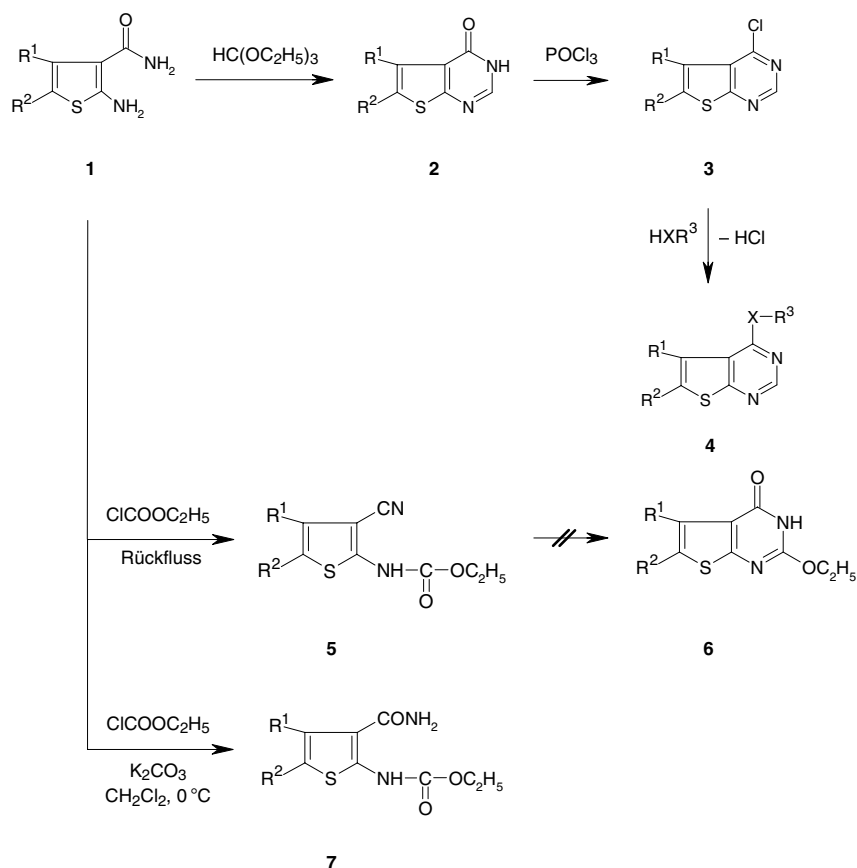
Dem beschriebenen Reaktionsprinzip folgend erhielten wir durch Umsetzung von **1a,b** mit Orthoameisensäureester **2a,b**. Einwirkung von POCl₃ auf **2a,b** führte zur Chlorierung der tautomeriefähigen Lactamgruppe, so dass die

4-Chlorderivate **3a,b** erhalten wurden. Die Einwirkung von primären und sekundären Aminen auf **3a,b** lieferte basisch substituierte Thieno[2,3-*d*][1,3] pyrimidine **4a–e**. Der Einsatz von Ethoxid als Nucleophil führte zum 4-Ethoxy-thienopyrimidin **4f**.

Mit dem Ziel ein 2-Ethoxy-thienopyrimidin **6** zu erhalten, wurde 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carboxamid (**1b**) nach Literaturangaben mit Chlorameisensäureethylester in der Siedehitze umgesetzt. Nach einer Vorschrift von Sauter (1970) sollte hierbei **6** in guter Ausbeute erhalten werden können. Unter den von Sauter beschriebenen Bedingungen wurde jedoch ein Produkt erhalten, welches die gleichen Ergebnisse der MS-Untersuchung (Molpeak: m/z = 250,1) und den gleichen Schmelzpunkt wie das von Sauter erhaltene Produkt zeigte. Die IR- ($\nu = 2223 \text{ cm}^{-1}$) und ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten ($\delta = 114,44 \text{ ppm}$) zeigten aber charakteristische Signale der CN-Gruppe. Daraus folgt, dass die Umsetzung von **1b** mit Chlorameisensäureethylester in der Siedehitze zur Acylierung der Aminogruppe und zur Dehydratisierung der Carbonsäureamidfunktion führte. Als Reaktionsprodukt wurde das Nitril **5** erhalten. Durch Anwendung milderer Reaktionsbedingungen konnte die Dehydratisierung verhindert werden. Aus dem erhaltenen Thiophen **7** war **6** nicht zugänglich.

Die Thienopyrimidine **4a–f** wurden auf eine antagonistische Wirkung an den Kainat-Rezeptor-Subtypen GluR5 und GluR6 untersucht. Als Testsystem wurden humane embryonale Nierenzellen (HEK-Zellen) in denen der GluR5- oder der GluR6-Rezeptor stabil exprimiert war, verwendet (Kronbach 2002). Die antagonistische Wirkung

Schema



wurde über die Messung der Hemmung einer durch Glutamat verursachten Lumineszenz ermittelt. Hierbei diente das biolumineszente, Ca^{2+} -affine Photoprotein Aequorin als Reporter. Die Gesamtlumineszenz der Zellen wurde mit dem Detergent Triton-X100 ermittelt (Kronbach 2002).

Während die Thienopyrimidine **4a–e** das Lumineszenzsignal sowohl im GluR5- als auch im GluR6-Assay kaum be-

einflussen, zeigt das 4-Ethoxy-Derivat **4f** eine relativ starke und selektive antagonistische Aktivität im GluR6-Assay. Die Glutamat-Antwort im GluR6-Aequorin-Assay wird mit einem IC_{50} -Wert von 68 mM inhibiert. Dies stellt einen Ausgangspunkt für weiterführende Untersuchungen dar.

Tabelle: Synthese von Thieno[2,3-d]-pyrimidinen^a und Aktivität im Kainat-Rezeptor-Aequorin-Assay^b

Nr.	R ¹	R ²	XR ³	Inhibition der fraktionellen Lumineszenz [% von Kontrolle] bzw. IC_{50} -Wert	
				GluR5-Rezeptor	GluR6-Rezeptor
1–3a	CH ₃	C ₆ H ₅	–		
1–3b	(CH ₂) ₄	–	–		
4a	CH ₃	C ₆ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	–36 ^c	1
4b	(CH ₂) ₄	–	N(C ₂ H ₅) ₂	9	8
4c	CH ₃	C ₆ H ₅	NH(CH ₂) ₂ OH	11	15,3
4d	(CH ₂) ₄	–	NH(CH ₂) ₂ OH	–8 ^c	–4,1
4e	(CH ₂) ₄	–	NHC ₂ H ₅	1	1
4f	(CH ₂) ₄	–	OC ₂ H ₅	8	$\text{IC}_{50} = 68 \mu\text{M}$
5	(CH ₂) ₄	–	–		
6	(CH ₂) ₄	–	–		
7	(CH ₂) ₄	–	–		

^a Konzentration: 10 μM

^b Die Lumineszenzsignale wurden durch Applikation von 275 μM Glutamat und nachfolgend 1% Triton-X100 ausgelöst. Triton-Signale >80% von Kontrolle.

^c Triton-Signal <80%

3. Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Heitzschmikroskop nach Boetius. IR-Spektren: IR-Spektralphotometer 16PC FT-IR Perkin-Elmer. ¹H- und ¹³C-NMR Spektren: Varian Gemini 300 (300 MHz für ¹H, 50 MHz für ¹³C). Massenspektren: Hewlett Packard 5989A (70 eV).

3.1. 3H-Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one **2a** und **2b**

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV): 10 mmol 2-Aminothiophen-3-carboxamid **1a, b** wurden in 50 ml Triethylorthoformiat 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und umkristallisiert.

3.1.1. 5-Methyl-6-phenyl-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (**2a**)

Nach AAV, ausgehend von 2,3 g (10 mmol) **1a**. Ausbeute: 2 g (85%). Farblose Kristalle vom Schmp. 254–256 °C (Toluol). MS (EI): m/z (%) = 241,9 (M^+ , 100), 197,9 (7), 185,9 (5), 171,9 (4), 164,9 (9), 154,9 (5), 120,8 (15), 114,9 (8), 76,8 (8). ¹H NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2,57 (s, 3H, CH₃), 7,45–7,55 (m, 5 H, Phenyl-H), 8,13 (s, 1 H, CH), 12,50 (s, 1 H, NH), mit D₂O austauschbar. IR (KBr, cm^{-1}): 3440 (breit, Wasserspuren im KBr-Pressling), 2862, 1689 (C=O), 1589–1488, 1294, 1164. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (242,1).

3.1.2. 5,6,7,8-Tetrahydro-benzo[4,5]-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (**2b**)

Nach AAV, ausgehend von 2 g (10 mmol) **1b**. Ausbeute 1,9 g (93%). Farblose Kristalle vom Schmp. 261 °C (C₂H₅OH) [Ram 1979: 255–256 °C (C₂H₅OH)]. MS (EI): m/z (%) = 206 (M^+ , 100), 190,9 (33), 177,9 (89), 164,9 (8), 149,9 (7), 122,8 (7), 90,8 (7). ¹H NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1,77–1,81 (m, 4 H, C6- und C7-CH₂), 2,70–2,77 (m, 2 H, CH₂),

2,91 (t, 2 H, CH₂, J = 5,7 Hz), 8,02 (s, 1 H, CH), 12,34 (s, 1 H, NH), mit D₂O austauschbar. IR (KBr, cm⁻¹): 2939–2817, 1661 (C=O), 1591–1467, 1171.

C₁₀H₁₀N₂OS (206,1)

3.2. 4-Chlor-5-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (3a)

0,7 g (2,9 mmol) Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on **2a** wurden mit 21 ml Phosphoroxchlorid 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde der Überschuss an Phosphoroxchlorid abdestilliert und der Destillationsrückstand mit Eis versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 0,6 g (79%). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 139–140 °C (C₂H₅OH). MS (EI): m/z (%) = 262 (M⁺ + 2), 36, 260 (M⁺, 100), 225 (16), 195,9 (14), 182,9 (20), 170,9 (7), 153,9 (11), 126,9 (8), 121,0 (6), 114,9 (14), 98,3 (11), 76,8 (9). ¹H NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,65 (s, 3 H, CH₃), 7,58–7,62 (m, 5 H, Phenyl-H), 8,94 (s, 0,5 H, CH). IR (KBr, cm⁻¹): 3423 (Wasserspuren im KBr-Pressling), 3060–2926, 1532–1498, 1227, 1212. C₁₃H₉ClN₂S (260,5)

3.3. 4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin (3b)

Nach Ram 1979, ausgehend von 1 g (5,1 mmol) **2b**. Ausbeute 0,7 g (61%). Beige Kristalle vom Schmp. 99–100 °C (C₂H₅OH) [Ram 1979: 99–100 °C (C₂H₅OH)]. MS (EI): m/z (%) = 226 (M⁺ + 2), 24, 224 (M⁺, 69), 195,9 (100), 182,9 (11), 168,9 (13), 161 (13), 133,9 (15), 120 (4), 76,9 (5). IR (KBr, cm⁻¹): 3426 (Wasserspuren im KBr-Pressling), 3059–2860, 1560–1487, 1226, 1201. C₁₀H₉ClN₂S (224,5)

3.4. 4-Aminothieno[2,3-d]pyrimidine (4a–e)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV): 1,15 mmol 4-Chlor-thienopyrimidin **3** wurden in Dichlormethan gelöst, wobei pro 1,15 mmol **3** 3 ml Dichlormethan eingesetzt wurden. Anschließend wurde mit 4 mmol Amin versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur stehengelassen. Trat nach 5–10 Stunden keine Kristallisation ein, wurde das Gemisch mit Wasser versetzt. Nach beendeter Kristallisation wurde der Niederschlag abfiltriert, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert.

3.4.1. 4-Diethylamino-5-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-sulfat (4a)

Nach AAV, ausgehend von 0,2 g (0,77 mmol) **3a** mit 2,5 ml (0,024 mol) Diethylamin. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Wasser gewaschen, die organische Phase wurde abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Korngröße 63–200 mm, Merck; Fließmittel: Ethanol). Das ölige Produkt wurde mit Schwefelsäure in absolutem Ether kristallin ausgefällt. Ausbeute 0,17 g (45%). Beige Kristalle vom Schmp. 194–197 °C (Diethylether). MS (ESI positiv, in CH₃OH): m/z = 298,1 (M⁺ + H⁺), 595,3 (2 M⁺ + H⁺), 914,4 (3 M⁺ + Na⁺). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 1,37 (t, 6H, 2 CH₃, J = 7,2 Hz), 2,50 (s, 3 H, CH₃), 3,85–3,93 (m, 4 H, 2 CH₂, J = 7,2 Hz), 7,50–7,55 (m, 5 H, Phenyl-H), 8,72 (s, 1 H, CH). IR (KBr, cm⁻¹): 3440 (breit, Wasserspuren im KBr-Pressling), 1588, 1559, 1512, 1382, 1130. C₁₇H₁₉N₃S · 1,5 H₂SO₄ (395,1)

3.4.2. 4-Diethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin (4b)

Nach AAV, ausgehend von 0,2 g (0,89 mmol) **3b** mit 2,5 ml (0,024 mol) Diethylamin. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Wasser gewaschen, die organische Phase wurde abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Korngröße 63–200 mm, Merck; Fließmittel: Ethanol). Ausbeute 0,06 g (25%). Schmp. 47–49 °C (C₂H₅OH). MS (EI): m/z (%) = 261,2 (M⁺, 35), 246,1 (18), 232,1 (100), 218,1 (32), 205,1 (6), 189,1 (15), 162,0 (5), 135,0 (4), 91,9 (36), 85,9 (27), 76,9 (4), 72,0 (53). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 1,15 (t, 6H, 2 CH₃, J = 7,2 Hz), 1,83 (t, 2 H, CH₂, J = 5,7 Hz), 1,96 (t, 2 H, CH₂, J = 3,9 Hz), 2,90–2,96 (m, 4 H, C6- und C7-CH₂), 3,47 (q, 4 H, 2 CH₂, J = 7,2 Hz), 8,54 (s, 1 H, CH). IR (KBr, cm⁻¹): 3440 (N–H), 2964–2864, 1559, 1532, 1499, 1380, 1275, 1160, 1094. C₁₄H₁₉N₃S (261,1)

3.4.3. 4-(2-Hydroxyethylamino)-5-methyl-6-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (4c)

Nach AAV, ausgehend von 0,3 g (1,15 mmol) **3a** mit 0,3 ml (5 mmol) Ethanolamin. Ausbeute 0,3 g (91%). Weiße Nadeln vom Schmp. 117–119 °C (C₂H₅OH). MS (EI): m/z (%) = 285 (M⁺, 100), 266 (27), 254 (66), 241 (51), 225 (23), 198 (12), 171 (3), 154 (7), 127 (4), 115 (6). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 2,64 (s, 3 H, CH₃), 3,82 (q, 2 H, CH₂,

J = 5,4 Hz, J = 3,6 Hz, J = 5,1 Hz), 3,94 (t, 2 H, CH₂, J = 4,8 Hz, J = 4,5 Hz), 6,14 (s, breit, 1 H, NH) mit D₂O austauschbar, 7,42–7,53 (m, 5 H, Phenyl-H), 8,45 (s, 0,5 H, CH). IR (KBr, cm⁻¹): 3461 (O–H), 2933–2869, 1578–1458, 1364, 1074, 1049. C₁₅H₁₅N₃OS (285,1)

3.4.4. 4-(2-Hydroxyethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin (4d)

Nach AAV ausgehend von 0,5 g (2,23 mmol) **3b** mit 0,5 ml (8,4 mmol) Ethanolamin. Ausbeute 0,4 g (72%). Weiße Nadeln vom Schmp. 90–95 °C (C₂H₅OH) [Ram 1979: 122 °C (C₂H₅OH)]. MS (EI): m/z (%) = 249 (M⁺, 58), 230 (19), 218 (100), 205 (92), 190 (27), 176 (24), 162 (13), 150 (4), 135 (7), 123 (14), 116 (7). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 1,92 (m, 4 H, C6- und C7-CH₂), 2,84 (t, 2 H, CH₂, J = 5,4 Hz), 2,94 (t, 2 H, CH₂, J = 5,7 Hz), 3,75 (q, 2 H, CH₂, J = 5,1 Hz, J = 3,9 Hz), 3,80 (t, 2 H, CH₂, J = 4,8 Hz, J = 4,5 Hz), 3,93 (s, breit, 0,5 H, OH), mit D₂O austauschbar, 5,85 (s, 1 H, NH), mit D₂O austauschbar, 8,38 (s, 0,5 H, CH). IR (KBr, cm⁻¹): 3408–3186 (O–H), 2931–2850 (C–H). 1577–1441, 1348, 1036, 1113, 1055. C₁₂H₁₅N₃OS (249,1)

3.4.5. 4-Ethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin (4e)

Nach AAV, ausgehend von 0,3 g (1,33 mmol) **3b** mit 0,1 ml (1,26 mmol) Ethylamin (70%ige wässrige Lösung). Ausbeute 0,23 g (74%). Farblose Kristalle vom Schmp. 153–155 °C (C₂H₅OH) [Robba et al. 1973: 148 °C] MS (EI): m/z (%) = 233 (M⁺, 100), 218 (29), 205 (35), 190 (29), 175 (5), 162 (10), 135 (5). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 1,27 (t, 3 H, CH₃, J = 7,2 Hz), 1,90–1,98 (m, 4 H, C6- und C7-CH₂), 2,80 (s, breit, 2 H, CH₂), 2,92 (s, breit, 2 H, CH₂), 3,58–3,62 (m, 2 H, CH₂, J = 7,2 Hz), 5,24 (s, 1 H, NH), mit D₂O austauschbar, 8,38 (s, 1 H, CH). IR (KBr, cm⁻¹): 3487 (NH), 3983–2842, 1578–1460, 1298, 1140, 1103. C₁₂H₁₅N₃S (233,1)

3.5. 4-Ethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin (4f)

0,5 g (2,23 mmol) 4-Chlor-thienopyrimidin **3b** wurden in 10 ml Natriumethylat-Lösung (1 mol/l in absolutem Ethanol) 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde der Ethanol i. Vak. abdestilliert, der ausgefallene Niederschlag abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 0,44 g (85%). Farblose Kristalle vom Schmp. 43,7–45 °C (C₂H₅OH) [Ram 1979: 45 °C (C₂H₅OH)]. MS (EI): m/z (%) = 234 (M⁺, 100), 219 (29), 206 (69), 191 (24), 178 (71), 162 (12), 150 (8), 135 (9), 123 (8), 91 (9). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 1,44 (t, 3 H, CH₃, J = 7,2 Hz), 1,89–1,91 (m, 4 H, C6- und C7-CH₂), 2,82 (t, 2 H, CH₂, J = 5,1 Hz), 2,97 (t, 2 H, CH₂, J = 5,4 Hz), 4,51 (q, 2 H, CH₂, J = 7,2 Hz), 8,51 (s, 1 H, CH). IR (KBr, cm⁻¹): 3441 (breit, Wasserspuren im KBr-Pressling), 3978–2860, 1566–1450, 1330, 1139, 1044. C₁₂H₁₄N₂O₂S (234,1)

3.6. 2-Ethoxycarbonylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonitril (5)

Nach Sauter (1970): 3 g (0,015 mol) **1b** wurden in 90 ml Chlorameisensäureethylester 5,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde überschüssiger Chlorameisensäureethylester abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.

Ausbeute 1,6 g (42%). Weiße Nadeln vom Schmp. 102–103 °C (CH₃CN) [Sauter (1970): 185 °C (C₂H₅OH)]. MS (EI): m/z (%) = 250,1 (M⁺, 89), 222,1 (7), 205,1 (19), 191,1 (13), 178,1 (100), 150,0 (93), 143,1 (10), 122,0 (7), 116,1 (11), 91,1 (7). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 1,36 (t, 3 H, CH₃, J = 7,2 Hz), 1,85–1,87 (m, 4 H, C5- und C6-CH₂), 2,60–2,67 (m, 4 H, C4- und C7-CH₂), 4,30 (q, 2 H, CH₂, J = 7,2 Hz), 7,60 (s, 1 H, NH), mit D₂O austauschbar. ¹³C NMR (CDCl₃) δ [ppm] = 14,51 (COOCH₂CH₃), 22,18 (C-4), 23,21 (C-5), 24,08 (C-6), 24,14 (C-7), 62,99 (COOCH₂CH₃), 114,44 (CN), 127,52 (C-3), 131,38 (C-7a), 161,26 (C-3a), 148,32 (C-2), 152,58 (C=O). IR (KBr, cm⁻¹): 3216 (N–H), 2992–2854, 2223 (CN), 1722 (C=O), 1581, 1567, 1241, 1082–1024. C₁₂H₁₄N₂O₂S (250,1)

3.7. 2-Ethoxycarbonylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carboxamid (7)

Zu einem Gemisch von 0,5 g (2,55 mmol) **1b** und 1,4 g (10 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Toluol wurde unter Rühren bei 0 °C 0,25 ml (2,63 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren wurde der anorganische Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der kristalline Niederschlag wurde abfiltriert und umkristallisiert. Ausbeute 0,2 g (31%). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 209–210 °C (Dioxan) [Sauter (1970): 208–210 °C (C₂H₅OH)]. MS (EI): m/z (%) = 268,1 (M⁺, 96), 251,1 (100), 235,1 (57), 222 (69), 205 (39), 178,1 (78), 149,9 (52), 123,1 (11), 117,1 (22), 90,8 (16), 88,9 (20). ¹H NMR (CDCl₃): ([ppm] = 1,34 (t, 3 H, CH₃, J = 7,2 Hz), 1,88–1,90 (m, 4 H, C5-

und C6-CH₂), 2,72–2,74 (m, 4H, C4- und C7-CH₂), 4,26 (q, 2H, CH₂, J = 7,2 Hz), 5,69 (s, 2H, NH₂), mit D₂O austauschbar, 11,24 (s, 1H, NH), mit D₂O austauschbar. IR (KBr, cm⁻¹): 3380, 3180 (N–H), 2990, 1725 (C=O), 1629, 1534 (C=O), 1587, 1209. C₁₅H₁₄N₂O₂S (268,1)

Diese Arbeit wurde gefördert mit Mitteln des „European Fund for Regional Development 2000–2006“, sector technology support, sowie durch den Freistaat Sachsen, Projektnummer SAB8093.

Literatur

- Allgeier H, Froestl W, Koller M, Mattes H, Nozulak J, Ofner S, Orain D, Rasetti V, Renaud J, Soldermann N, Floersheim P (2006) Preparation of quinazoline derivatives as AMPA receptor antagonist and fort he treatment or delay of progression of epilepsy or schizophrenia. Patent (Novartis AG, Schweiz) WO 2006010591.
- Bohle M, Ceder O, Hoffmann MG, Müller M, Nowak A, von Angerer S (1998) Hetarens IV. Sixmembered and larger heterorings with maximum saturation. In: Houben-Weyl, Methods of organic chemistry. Vol E 9b, Part 1. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Epszstein J, Represa A, Jorquera I, Ben-Ari Y, Crepel V (2005) Recurrent mossy fibers establish aberrant kainate receptor-operated synapses on granule cells from epileptic rats. *J Neurosci* 25: 8229.
- Fujita M, Hirayama T, Ikeda N (2002) Design, synthesis and bioactivities of novel diarylthiophenes: inhibitors of tumor necrosis factor- α (TNF- α) production. *Bioorg Med Chem* 10: 3113–3122.
- Galatsis P, Yamagata K, Wendt JA, Connolly CL, Mickelson JW, Milbank JBJ, Bove SE, Knauer CS, Brooker RM, Augelli-Szafran CE, Schwarz RD, Kinsora JJ, Kilgore KS (2007) Synthesis and SAR comparison of regioisomeric aryl naphthyridines as potent mGlu5 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 17: 6525–6528.
- Kronbach C (2002) Entwicklung eines biolumineszenten Testsystems zur Charakterisierung von Antagonisten des Kainat-Rezeptors GluR6. Dissertation Universität Leipzig.
- Litvinov VP (2004) Thienopyrimidines: synthesis, properties, and biological activity. *Russ Chem Bull Int Ed* 53: 487–516.
- Mkrtychyan AP, Noravyan AS, Petrosyan VM (2002) Derivatives of condensed thieno[2,3-*d*]pyrimidines. Part 15. Synthesis of 2-substituted 3-amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-8*H*-pyrano[4',3':4,5]-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones. *Chem Heterocycl Compd (engl. translation)* 38: 238.
- Ram VR (1979) Thieno[2,3-*d*]pyrimidines as potential chemotherapeutic agents. *Arch Pharm (Weinheim)* 312: 19–25.
- Ram VJ, Pandey HK, Vlietinck AJ (1981) Thieno[2,3-*d*]pyrimidines as potential chemotherapeutic agents. II. *J Heterocyclic Chem* 18: 1277–1280.
- Robba M, Touzot P, Riquelme RM, Caen F (1973) Synthesis of 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[1]thieno[2,3-*d*]pyrimidine. *CR Hebd Seances Acad Sci Ser C*. 276: 93–95.
- Sauter F (1970) Beiträge zur Chemie schwefelhaltiger Heterocyclen. 5. Mitt.: Weitere Reaktionen in der Reihe der 5,6,7,8-Tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-*d*]pyrimidine. *Monatsh Chem* 101: 535–543.
- Shvedov VI, Ryzhkova VK, Grinev AN (1967) Synthesis of 4-Oxythieno[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives. *Khim Geterotsik Soedin (Russ Chem Heterocyclic Compounds)* 3: 459–460.
- Wu LJ, Zhao MG, Toyoda H, Ko SWJ (2005) Kainate receptor-mediated synaptic transmission in the adult anterior cingulate cortex. *J Neurophysiol* 94: 1805.