



301102

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

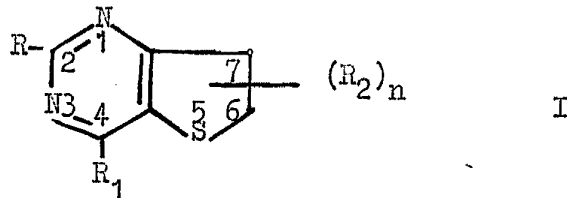
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIHIDROTENO[3,2-d]PIRIMIDINAS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas de la fórmula



en la cual los distintos restos tienen los significados siguientes:

301102



10 R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que lleva como sustituyente un grupo inferior alcoxialquilo, mono- o dialquil-aminoalquilo o aralquilo, un grupo mercapto que lleva como sustituyente un grupo alquilo, aralquilo, carb

15 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que lleva como sustituyente un grupo alquilo, aralquilo, carb

20 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que lleva como sustituyente un grupo alquilo, aralquilo, carb

25 R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que lleva como sustituyente un grupo alquilo, aralquilo, carb

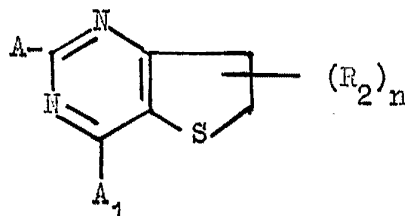
25 R representa un grupo mercapto libre o un grupo amino libre;

30 R_2 representa un resto inferior de alquilo o un resto de arilo que puede llevar como sustituyentes átomos de halógeno, grupos inferiores de alquilo o de alcoxi o grupos amino, mono alquilamino o dialquilamino;

n representa un número entero de 0 a 2.

Según la invención, los nuevos compuestos pueden obtenerse por transformación de una dihidrotieno[3,2-d]pirimidina de la fórmula

35



II

301102

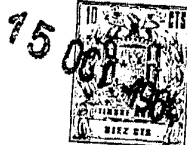


40 -donde R_2 y n tienen los significados indicados y uno de los restos A y A_1 representa un átomo de halógeno o un grupo mer-
 capto libre o que lleva como sustituyente un resto inferior
 de alquilo, y el otro de los restos A y A_1 representa un áto-
 mo de halógeno o un grupo mercapto libre o que lleva como
 sustituyente un resto inferior de alquilo, o tiene uno de los
 otros significados indicados anteriormente para R y R_1 - con
 compuestos de las fórmulas RH y R_1H , teniendo R y R_1 los sig-
 45 nificados mencionados en principio, excepto el de átomo de
 hidrógeno.

La transformación se verifica ventajosamente en presen-
 cia de un disolvente orgánico inerte a temperaturas compren-
 didas entre 0 y 200° C.; si A y/o A_1 representan un átomo de
 50 halógeno, es necesaria la presencia de un agente neutralizador
 del hidrácido. Como tal, puede emplearse una base inorgánica u
 orgánica terciaria; si R representa un grupo amino libre y/o
 R_1 representa un resto de la fórmula $-N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$, puede emplearse tam-
 bién un exceso cuando menos molar de la correspondiente amina
 55 como agente antiácido. Otro exceso de dicha amina puede ser
 empleado también como disolvente. La temperatura de reacción
 depende de la capacidad de reacción de los participantes en
 la reacción misma. En general, el intercambio de un átomo de
 halógeno por uno de los grupos indicados en presencia de un
 agente antihidrácido se verifica ya a temperatura ambiente o
 60 a temperatura moderadamente elevada, mientras que el inter-
 cambio de un grupo mercapto por un resto de la fórmula $-N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$,
 se verifica sólo a temperaturas comprendidas entre 100 y 200° C.

Quando se emplea un compuesto de la fórmula RH y/o R_1H de

301102



65 bajo punto de ebullición, se ejecuta convenientemente la
reacción en recipiente cerrado.

Si R y/o R₁ representan grupos hidroxilo o mercapto,
se emplea convenientemente un compuesto de la fórmula II, en
la cual los restos intercambiables A y/o A₁ representan un
70 átomo de halógeno.

Si se deben de obtener por este procedimiento compuestos
de la fórmula I, en los cuales R y R₁ tienen el mismo signi-
ficado, se parte de compuestos de la fórmula II, en los que
A y A₁ representan uno de los restos intercambiables mencio-
75 nados, y se transforma este compuesto con la cantidad molar
doble o con un exceso del compuesto RH = R₁H. Sin embargo,
pueden también introducirse distintos restos R y R₁, sustituyendo
por ejemplo primero el resto A₁ por el resto R₁, y luego el res-
to A por otro resto R.

80 Los compuestos de la fórmula II, empleados como materias
primas en el procedimiento B, pueden ser obtenidos por el pro-
cedimiento A de la solicitud número 301.103 (Caso 5/231),
Cuando los restos A y/o A₁ tienen que representar grupos mer-
capto libres o que llevan como sustituyentes restos inferio-
85 res de alquilo, estos compuestos pueden ser obtenidos direc-
tamente mediante cierre del anillo, por ejemplo por transfor-
mación con una tiourea de una tioamida de ácido 3-imino-tetra-
hidrotiofen-2-carboxílico. Si A y/o A₁ representan átomos de
halógeno, se obtiene primero la correspondiente 2,4-dihidroxi-
90 dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina mediante cierre del anillo con
urea de un éster del ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-2-carboxí-
lico, y luego se transforma de manera conocida éste, por ejem-
plo mediante oxicloriguro de fósforo, en el compuesto 2,4-dihaló

3 0 1 1 0 2



95 genado. Los compuestos mercapto pueden también obtenerse par-
tiendo de los mencionados compuestos dihidroxi, bien por trans-
formación con pentasulfuro de fósforo y subsiguiente alquila-
ción, o a través de los compuestos halogenados por reacción
con tiourea, un sulfhidrato alcalino o un mercáptido al-
calino.

100 Si se obtienen compuestos en los cuales los restos R re-
presentan un grupo amino libre y R₁ representa un grupo mercap-
to, éste último puede eventualmente ser sustituido ulterior-
mente por hidrógeno de manera conocida, por ejemplo por reduc-
ción con níquel de Raney.

105 Eventualmente, los compuestos de la fórmula I que contie-
nen un resto básico pueden ser transformados ulteriormente, de
manera en sí conocida, en sus sales ácidas de adición con áci-
dos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables. Como
tales son de considerar, por ejemplo, los ácidos clorhídrico,
110 sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, tartárico y maleico.
Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo mercapto
libre pueden ser transformados eventual y ulteriormente, de mane-
ra conocida, en sus sales alcalinas.

115 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farma-
céuticas y revelan especialmente una actividad cardiovascular,
sedante, diurética, citostática, bacteriostática, antiflogís-
tica y antipirética.

Los Ejemplos siguientes deben explicar más detallada-
mente la invención.

120 Ejemplo 1

2-amino-4-morfolino-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina

Se calientan a reflujo durante 3 horas (temperatura del

301102



75 OCT 1955

125 baño 150° C.) 3,75 g (0,02 mol) de 2-amino-4-cloro-dihidrotieno/3,2-dpirimidina y 30 ml de morfolina. Se vierte en agua previo enfriamiento la solución de reacción transparente, se filtra el producto precipitado y se lava con agua. Previa recristalización en etanol, se obtienen cristales blancos.

Punto de fusión: 170 - 172° C.

Rendimiento: 3,75 g (79% del teórico).

130 $C_{10}H_{14}N_4OS$ (238,32)

Calculado:	C 50,40	H 5,92	S 13,46
------------	---------	--------	---------

Hallado:	50,42	5,95	13,54
----------	-------	------	-------

Ejemplo 2

2-amino-4-metilamino-7-metil-dihidrotieno/3,2-dpirimidina

135 Se calientan en una bomba, durante 5 horas, a 140° C. (temperatura del baño), 4 g (0,02 mol) de 2-amino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno/3,2-dpirimidina y 50 ml de metilamina líquida. Pre-
 140 vio enfriamiento, se arrastra por soplado el exceso de metilamina, se frota el residuo cristalino con agua y se filtra. Por recristalización en acetato de etilo, se obtienen cristales blancos.

Punto de fusión: 157 - 159° C.

Rendimiento: 1,5 g (38% de la teoría).

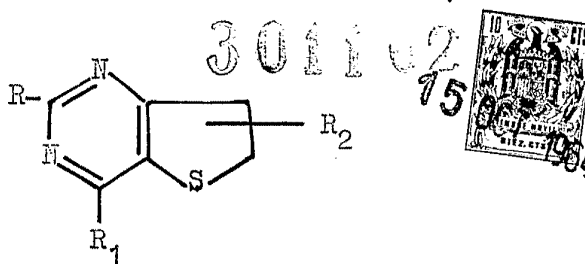
$C_8H_{12}N_4S$ (196,28).

Calculado:	C 48,95	H 6,16	S 16,34
------------	---------	--------	---------

145 Hallado:	48,81	6,19	16,37
--------------	-------	------	-------

Por los métodos descritos en los Ejemplos 1 y 2, se obtienen las siguientes dihidrotieno/3,2-dpirimidinas, que llevan sustituyentes básicos, de la fórmula general

150



155

160

165

170

175

180

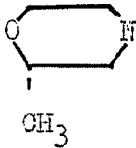

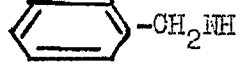
185

190

	R	R ₁	R ₂	P.f. °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
	a) H ₂ N		H	179-180 (Etanol)	46	1
	b) H ₂ N		H	160-161 (Etanol)	54	1
	c) H ₂ N		H	117-118 (Ester acético)	44	1
	d) H ₂ N		H	114-115 (Bencina)	38	1
	e) H ₂ N	H ₂ N	H	229-231 (Etanol)	47	2
	f) H ₂ N	C ₂ H ₅ NH	H	82-83 (Ester acético)	54	2
	g) H ₂ N	C ₃ H ₇ NH	H	120-121 (Bencina/ ester acético)	49	2
	h) H ₂ N	CH ₂ =CHCH ₂ NH	H	140-141 (Ester acético)	38	2
	i) H ₂ N	(CH ₃) ₂ CHNH	H	195-196 (Ester acético)	70	2
	j) H ₂ N	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ NH	H	126-127 (Bencina)	55	1
	k) H ₂ N	(C ₂ H ₅)N	H	99-100 (Bencina)	63	2
	l) H ₂ N	OHCH ₂ CH ₂ NH	H	88-90 (Etanol)	74	1
	m) H ₂ N	OHCH ₂ CH ₂ N CH ₃	H	105-106 (Metiletil-cetona)	45	1



301102

	R	R ₁	R ₂	P.f. °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
195	n) H ₂ N	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ NH	H	101-102 (Metiletil-cetona)	34	1
200	o) H ₂ N	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH	H	103-104 (Metanol 90%)	42	1
205	p) H ₂ N		7-CH ₃	146-148 (Ester acético)	41	1
210	q) H ₂ N		7-CH ₃	143-144 (Ester acético)	48	1
	r) H ₂ N		7-CH ₃	109-111 (Metanol)	43	1
215	s) H ₂ N	(C ₂ H ₅) ₂ N	7-CH ₃	112-114 (Ester acético)	48	2

Ejemplo 3

220 Clorhidrato de 2-amino-4-isobutilamino-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina.

225 Se añade ácido clorhídrico etérico a 1,2 g (0,005 mol) de 2-amino-4-isobutilamino-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, disueltos en 50 ml de éter absoluto, hasta que la solución resulta ácida al papel Congo. Se filtra el clorhidrato precipitado, se lava con éter absoluto y se recristaliza en etanol absoluto. Se obtienen cristales blancos.

P.f. 223-225° C.

Rendimiento: 1,1 g (80% del teórico).

C₁₁H₁₉ClN₄S (274,83).



301102

230	Calculado:	C 48,08	H 6,97	Cl 12,90
	Hallado:	48,10	7,01	12,76

De la misma manera, puede obtenerse el compuesto siguiente:

a) Clorhidrato de 2-amino-4-dietanolamino-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/7pirimidina, partiendo de 2-amino-4-dietanolamino-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/7pirimidina y ácido clorhídrico etérico;

P.f. 193-195° C. (etanol absoluto).

Ejemplo 4

2-amino-4-hidracino-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/7pirimidina.

240 Se disuelven en 50 ml de etanol 4,0 g (0,02 mol) de 2-amino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/7pirimidina. Previa adición de 50 ml de hidrato de hidracina al 80%, se calienta durante 4 horas a reflujo. Se concentra la solución en vacío, se recoge en cloroformo el residuo tenaz y se seca sobre sulfato sódico.

245 Previa eliminación del disolvente, queda un residuo cristalino que, recristalizado en etanol, produce cristales blancos.

P.f.: 158-159° C.

Rendimiento: 1,8 g (46% de la teoría).

$C_7H_{11}N_5S$ (197,27).

250	Calculado:	C 42,61	H 5,62	S 16,25
	Hallado:	42,40	5,66	16,28

Ejemplo 5

2-amino-4-(2-etoxietoxi)-dihidrotieno/3,2-d/7pirimidina.

255 A una solución de 0,7 g (0,03 g-átomos) de sodio en 50 ml de etilglicol absoluto se añaden 4,0 g (0,0214 mol) de 2-amino-4-cloro-dihidrotieno/3,2-d/7pirimidina y se calienta durante 3 horas a reflujo. Se concentra en vacío la mezcla de reacción, se

301102



260 hace cristalizar el aceite que queda frotándolo con agua y se
recristaliza en metanol acuoso al 90%. Se obtienen cristales
blancos.

P.f.: 94-95° C.

Rendimiento: 3,0 g (58% del teórico)

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$ (241,32):

Calculado: C 49,77 H 6,26 S 13,29

265 Hallado: 49,85 6,17 13,37

Ejemplo 6

2-amino-4-etilmercapto-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina.

270 Se disuelven en 60 ml de solución de sosa cáustica 2n
4,0 g (0,02 mol) de 2-amino-4-mercapto-7-metil-dihidrotieno[
3,2-d]pirimidina. Se le añaden a la solución 10,9 g (0,1 mol)
de bromuro de etilo y se calienta durante 2 horas a reflujo. Se
recoge en cloroformo el aceite que se separa, se lava varias
veces con H_2O la fase de cloroformo y se seca sobre sulfato sódico.
275 Previa eliminación del disolvente, queda un residuo cristalino
que se recristaliza en metanol.

P.f.: 82-84° C.

Rendimiento: 2,7 g (59% del teórico).

$C_9H_{13}N_3S_4$ (227,36).

Calculado: C 47,54 H 5,76 S 28,20

280 Hallado: 47,35 5,72 28,04.

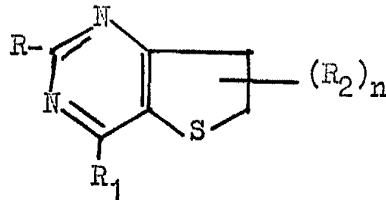
285 Esta solicitud corresponde a la presentada en Estados
Unidos el 17 de Junio de 1963 bajo el número 288 491, se
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio
de la Unión.



REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas dihidrotieno[3,2-d] pirimidinas de la fórmula

290



I

donde R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que lleva como sustituyente un grupo inferior alcoxialquilo, mono- o dialquil-aminoalquilo o aralquilo,

295 un grupo mercapto que lleva como sustituyente un grupo alquilo, aralquilo, arilo, carbalcoxialquilo o mono- o dialquilaminoalquilo, un grupo amino libre

o un resto $-N \begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$, representando R₃ un grupo amino libre, un

300 resto inferior de alquilo, de hidroxialquilo, de alcoxialquilo, de alquiltioalquilo, de halógenoalquilo, de aminoalquilo, de mono- o de dialquilaminoalquilo, de aralquilo, de cicloalquilo o de piridilo, y R₄ un átomo de hidrógeno, un resto inferior de al-

305 quilo o de hidroxialquilo o, juntamente con R₃ y con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, que puede eventualmente estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o por otro átomo de nitrógeno, y llevar eventualmente como sustituyentes restos inferiores de alquilo o de arilo,

un grupo mercapto libre o un grupo amino libre,

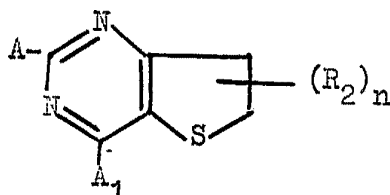
310 R₂ un resto inferior de alquilo o un resto de arilo, que puede llevar como sustituyentes átomos de halógeno, grupos inferiores alquilo o alcoxi o grupos amino, monoalquilamino o dialquilamino,



301102

315 y n un número entero de 0 a 2, caracterizado por el hecho de transformarse con compuestos de las fórmulas RH y/o R₁H, teniendo R y R₁ los significados indicados excepto el de un átomo de hidrógeno, a temperaturas comprendidas entre 0 y 200° C., ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte y eventualmente en presencia de un agente neutralizador del hidrácido, un compuesto de la fórmula

320



II

325

donde R₂ y n tienen los significados indicados y uno de los restos A y A₁ representan un átomo de halógeno o un grupo mercapto libre o que lleva como sustituyente un resto inferior de alquilo, y el otro de los restos A y A₁ representa un átomo de halógeno o un grupo mercapto libre o que lleva como sustituyente un resto inferior de alquilo, o tiene uno de los otros significados indicados para R y R₁,

330

y, de obtenerse un compuesto en el cual R representa un grupo amino libre y R₁ representa un grupo mercapto, se transforma eventual y ulteriormente, este último, de manera conocida, en hidrógeno, y/o, de obtenerse un compuesto que contiene un resto básico, se transforma eventualmente éste, de manera conocida, en su sal ácida de adición y/o, de obtenerse un compuesto que contiene un grupo mercapto libre, se transforma eventualmente éste, ulteriormente y de manera conocida, en una sal alcalina.

335

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIHIDROPTIENO[3,2-d]



301102

PIRIMIDINAS.

340

Esta Memoria consta de trece hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 16 de Junio de 1.964

Fabio Agido Obregón
p. p.