

301103



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

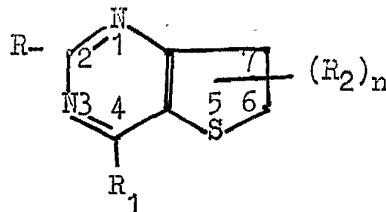
a favor de:

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

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS DIHIDROTIEÑO[3,2-d]PIRIMIDINAS".

Memoria descriptiva

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



En dicha fórmula, los distintos restos tienen los significados siguientes:

301103



10 R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un resto inferior de alquilo, un resto de arilo o de aralquilo, pudiendo ambos contener como sustituyentes en el núcleo aromático átomos de halógeno, grupos inferiores alquilo o alcoxi, o grupos amino, monoalquilo o dialquilamino;

15 un grupo hidroxilo libre o que contiene como sustituyente un grupo inferior alquilo, alcoxialquilo, mono- o dialquil-amino alquilo o aralquilo.

un grupo mercapto que contiene como sustituyente un grupo alquilo, aralquilo, arilo, carbalcoxialquilo o mono- o dialquilaminoalquilo,

20 o un resto $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, pudiendo ser R_3 un grupo amino libre, un resto inferior de alquilo, de hidroxialquilo, de alcoxialquilo, de alquiltioalquilo, de halógenoalquilo, de aminoalquilo, de mono- o de dialquilaminoalquilo, de arilo, de aralquilo, de cicloalquilo o de piridilo, y R_4 un átomo de hidrógeno, un resto inferior de 25 alquilo o de hidroxialquilo o, juntamente con R_3 y el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico que puede eventualmente estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre u otro átomo de nitrógeno, y contener eventualmente, como sustituyentes, restos inferiores de alquilo o de arilo;

30 R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo libre o que contiene los sustituyentes indicados bajo R, un grupo mercapto libre o que contiene los sustituyentes indicados bajo R, un grupo amino libre o el resto $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, donde 35 R_3 y R_4 tienen el significado indicado anteriormente;

R_2 representa un resto inferior de alquilo o un resto de arilo que puede contener como sustituyente átomos de halógeno, grupos inferiores alquilo o alcoxi o grupos amino, monoalquilamino

301103

15

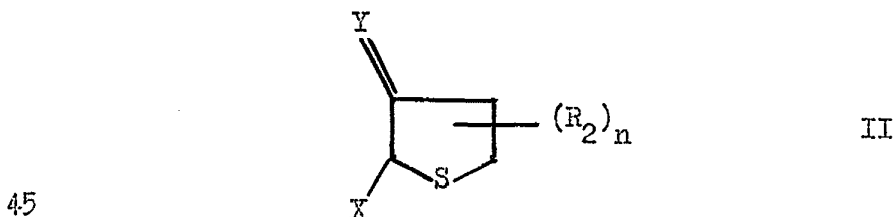


no o dialquilamino;

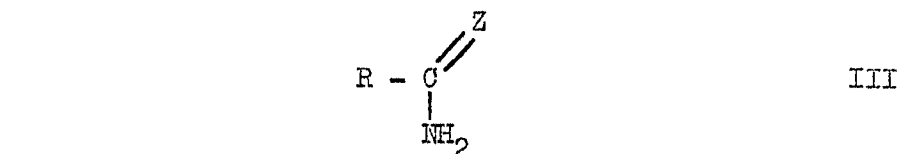
n representa un número entero de 0 a 2.

40 Los nuevos compuestos pueden obtenerse por los siguientes procedimientos:

A) Transformación de un tetrahidrotiofeno de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



50 que puede también estar presente en su forma tautómera



55 En estas fórmulas, R, R₂ y n tienen los significados indicados, X representa un derivado funcional, susceptible de reacción, de un grupo carboxilo, Y y Z representan grupos oxo o imino, no pudiendo sin embargo representar simultáneamente ambos restos un grupo oxo. Como derivados funcionales susceptibles de reacción del ácido 3-oxo- o 3-imino-tetrahidrotiofencarboxílico pueden
60 emplearse especialmente sus ésteres, nitrilos, amidinas, amidas o tioamidas. Como compuestos de la fórmula III y respectivamente IV son de considerar especialmente la urea, la tiourea, las

301103

15



65 O-alkuil-isoureas, las S-alkuil-isotioureas, las amidas y amidinas de ácido carboxílico, por ejemplo la formamida y la formamidina, la guanidina y las guanidinas sustituidas.

Por este procedimiento, se obtienen compuestos en los cuales R , R_2 y n tienen los significados mencionados en principio y R_1 representa a) un grupo hidroxilo libre, b) un grupo mercapto libre o c) un grupo amino libre. Se obtienen los compuestos mencionados bajo a), por ejemplo, cuando se emplea un compuesto de la fórmula II en la cual X representa un resto de carbalcoxi o un resto de carbonamida, los compuestos mencionados bajo b) cuando X representa un resto de tioamida de ácido carboxílico, y los compuestos mencionados bajo c) cuando X representa un grupo nitrilo o amidino.

70

75

La transformación se verifica a temperaturas comprendidas entre 20 y 200° C., preferiblemente a un pH de 8-10 y convenientemente con empleo de cantidades aproximadamente equimolares de los compuestos II y III en un disolvente, preferiblemente agua o etanol. La elección de la temperatura de reacción depende de la capacidad de reacción del compuesto de la fórmula III, y mientras que la transformación con una amidina, guanidina, O-alkuil-isourea o S-alkuil-isotiourea se verifica ya a temperatura ambiente, cuando se emplean urea, tiourea o formamida hay que calentar, según la capacidad de reacción del compuesto de la fórmula II, eventualmente hasta 100-200° C.

80

85

Los derivados de tetrahidrotiofeno de la fórmula II empleados como materias primas para este procedimiento son conocidos por la literatura o pueden obtenerse según R.B. Woodward y R.H. Eastmann, J. Am. Chem. Soc. 68, 2229-35 (1946), o según E.Larsson, Svensk. Chem. Tid. 57, 24 (1945).

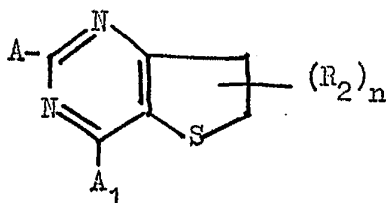
90

301103



B) Transformación de una dihidrotieno[3,2-d]pirimidina de la fórmula

95



V

100

-donde R₂ y n tienen los significados indicados y uno 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, 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 anteriormente para R y R₁ con com-

puestos de las fórmulas RH y R₁H, teniendo R y R₁ los significados mencionados en principio, excepto los de átomos de hidrógeno o de halógeno, y restos de alquilo, de arilo o de aralquilo.

105

La transformación se verifica ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte a temperaturas comprendidas entre

0 y 200° C.; si A y/o A₁ representan un átomo de halógeno, es necesaria la presencia de un medio neutralizante del hidrácido. Como tal puede emplearse una base inorgánica u orgánica terciaria; si R y/o R₁ representan un resto de la fórmula $-N \begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$, puede servir como medio neutralizante de ácido un exceso cuando menos molar de la amina correspondiente. Un ulterior exceso de dicha amina puede ser empleado también como disolvente. La temperatura de la 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 se verifica en pre-

115



301103

120 sencia de un medio neutralizante de hidrácido ya a temperatu-
ra ambiente o a temperatura moderadamente elevada, mientras
que el intercambio de un grupo mercapto por un resto de la

fórmula $\text{-II} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ se verifica sólo a temperaturas comprendidas
entre 100 y 200° C. Cuando se emplea el compuesto de la fór-
125 mula RH y/o R₁H de un bajo punto de ebullición, se ejecuta
convenientemente la reacción en un recipiente cerrado.

Si R y/o R₁ representan grupos hidroxilo o mercapto, se em-
plea convenientemente un compuesto de la fórmula V en el cual
los restos intercambiables A y/o A₁ representan un átomo de ha-
130 lógeno. De desearse obtener un compuesto de la fórmula I, en el
cual R representa un resto de alquilo, de arilo o de aralquilo,
hay que partir de los compuestos de la fórmula V en la cual A
tiene ya este significado.

Si, por este procedimiento, deben obtenerse compuestos de
135 la fórmula I, en la cual R y R₁ tienen el mismo significado, se
parte de compuestos de la fórmula V en los que A y A₁ representan
uno de los restos intercambiables mencionados y se transforma es-
te compuesto con una cantidad molar doble o un exceso del com-
puesto RH = R₁H. Sin embargo, pueden también introducirse distin-
140 tos restos R y R₁, intercambiando, por ejemplo, primero el resto
A₁ por el resto R₁ y luego el resto A por otro resto R.

Los compuestos de la fórmula V empleados como materias pri-
mas en el procedimiento B pueden obtenerse por el procedimiento
A de la presente solicitud. Si los restos A y/o A₁ representan
145 grupos mercapto libres o que contienen como sustituyentes restos
inferiores de alquilo, pueden obtenerse directamente estos compues

301103



150 tos mediante el cierre del anillo, por ejemplo por transformación de una tioamida de ácido 3-imino-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico con una tiourea. Si A y/o A₁ representan átomos de halógeno, se
155 obtiene primero, mediante cierre del anillo, un compuesto de la fórmula II, en la cual X representa un grupo carbalcoxi, con urea, la correspondiente 2,4-dihidroxi-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina, transformándola de manera conocida, por ejemplo con oxocloruro de fósforo, en el compuesto 2,4-dihalogenado. Los compues-
160 tos mercapto pueden también ser obtenidos partiendo de los mencionados compuestos dihidroxi, bien por transformación con pentasulfuro de fósforo y ulterior alquilación, o, a través de los compuestos halogenados, por transformación con tiourea, un sulfhidrato alcalino o un mercaptido alcalino.

165 Si, por los procedimientos A o B, se obtienen compuestos en los cuales R representa un grupo hidroxilo libre y/o R₁ representa un grupo libre hidroxilo, mercapto o amino -como es siempre el caso para R₁ cuando se trabaja por el procedimiento A- pueden eventualmente sustituirse ulteriormente, de manera conocida, los átomos de hidrógeno de estos grupos con uno de los sustituyentes anteriormente mencionados, por ejemplo por transformación con ésteres susceptibles de reacción de los alcoholes correspondientes, y especialmente con ésteres de ácidos hidrohalogénicos o de ácidos sulfónicos. Naturalmente, los restos de arilo y de piridilo no
170 pueden introducirse de este modo.

Si, por los procedimientos A o B, se obtienen compuestos en los cuales los restos R y/o R₁ representan grupos mercapto, éstos pueden eventualmente ser intercambiados ulteriormente con hidrógeno de manera conocida, por ejemplo por transformación con níquel de Raney. Los compuestos en los cuales R₁ representan un átomo



3011003

mo de hidrógeno pueden obtenerse sólo mediante un tal intercambio ulterior.

180 Los compuestos de la fórmula I, que contienen un resto básico, pueden eventualmente ser transformados ulteriormente, de manera en sí conocida, en sus sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables. Son de considerar como tales, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido tartárico y el ácido maleico. Los compuestos
185 de la fórmula I, que contienen un grupo hidroxílico o mercapto libre, pueden eventualmente ser transformados ulteriormente, de manera conocida, en sus sales alcalinas.

190 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacéuticas, ejerciendo una acción particularmente eficaz cardiovascular, sedativa, diurética, citostática, bacteriostática, antiflogística y antipirética.

Los Ejemplos siguientes deben explicar más detalladamente la invención.

Ejemplo 1

195 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno/3,2-d/ pirimidina

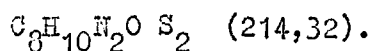
200 A una solución de 18,5 g (0,1 mol) de bromhidrato de S-etilisotiourea y 13,8 g (0,1 mol) de carbonato de potasio en 50 ml de agua, se le añaden gota a gota, a temperatura ambiente y agitando, 3 g (0,05 mol) de éster metílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico. Al poco tiempo, se separan por precipitación cristales blancos. Se sigue agitando durante 15 horas a temperatura ambiente, se filtra, se lava bien con agua y se recristaliza en etanol.

P.f. 242-243° C.

301103



205 Rendimiento: 7,5 g (70% del teórico).



Calculado: C 44,83 H 4,70 S 29,93

Hallado: 45,00 4,76 29,76

De la misma manera, se obtienen los compuestos siguientes:

- 210 a) 2-etilmercapto-4-oxi-7-metil-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina, partiendo de éster metílico de ácido 3-ceto-4-metil-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico y de bromhidrato de S-etilisotiourea; p.f. 132-183° C. (etanol).
- 215 b) 2-pirrolidino-4-oxi-7-metil-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina, partiendo de éster metílico de ácido 3-ceto-4-metil-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de N,N-tetrametilguanidina; p.f. 270-272° C. (etanol).
- 220 c) 2-dimetilamino-4-oxi-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina, partiendo de éster metílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico y de sulfato de N,N-dimetilguanidina, p.f. 294-295° C. (dimetilformamida).
- 225 d) 2-etilmercapto-4-oxi-6-metil-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina, partiendo de éster metílico de ácido 3-ceto-5-metil-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico y de bromhidrato de S-etilisotiourea; p.f. 210-211° C. (etanol).
- 225 e) 2-etilmercapto-4-oxi-6-fenil-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina, partiendo de éster metílico de ácido 3-ceto-5-fenil-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico y bromhidrato de S-etil-iso-tiourea; p.f. 228-229° C. (etanol).
- 230 f) 2-etilmercapto-4-oxi-7-fenil-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina, partiendo de éster metílico de ácido 3-ceto-4-fenil-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico y bromhidrato de S-etilisotiourea; p.f. 226-228° C. (etanol).



301103

235 g) 2-fenil-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de éster metílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de benzamidina; p.f. 255-256° C. (dimetilformamida/etanol 7/3).

Ejemplo 2

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

240 Se calientan durante 20 horas, agitando y a reflujo (temperatura del baño 140° C.), 7,5 g (0,035 mol) de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y 50 ml de morfolina.

Se vierte la mezcla de reacción enfriada en 150 ml de éter, se filtra la parte cristalina y se lava con éter. Después de
245 la recristalización en dimetilformamida, se obtienen cristales blancos.

P.f. 262-265° C.

Rendimiento: 5,6 g (67% de teórico).

$C_{20}H_{13}N_3O_2S$ (239,30).

250 Calculado: C 50,19 H 5,48 N 17,56

Hallado: 50,00 5,46 17,39

De la misma manera, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

255 a) 2-morfolino-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y morfolina;

P.f. 234-235° C. (dimetilformamida).

260 b) 2-(2-metilmorfolino)-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y 2-metilmorfolina;

P.f. 271-273° C. (dimetilformamida).

301103



Ejemplo 3

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

Se calientan durante 2 horas a reflujo 3 g (0,0125 mol) de
 265 2-morfolino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y 20 ml de oxiclo-
 ruro de fósforo. Se obtiene una solución transparente. Se destila
 con vacío el oxiclورو de fósforo en exceso, se descompone con
 agua helada el residuo tenaz, se regula con solución de sosa cáus-
 tica 2n sobre un pH = 8 y se extrae con cloroformo. Previa concen-
 270 tración de la solución de cloroformo, queda una substancia ama-
 rilla que se recristaliza en etanol.

P.f. 145 - 146° C.

Rendimiento: 2,5 g (78% del teórico).

C₁₀H₁₂ClN₃OS (257,75).

275	Calculado: C	46,60	H	4,69	Cl	13,76
	Hallado:	46,70		4,75		13,65

Por el mismo procedimiento, pueden obtenerse también los compuestos siguientes:

- a) 2-morfolino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina
 280 partiendo de 2-morfolino-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclورو de fósforo;
 P.f. 78-80° C (etanol).
- b) 2-pirrolidino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina,
 partiendo de 2-pirrolidino-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclورو de fósforo.
 285 P.f. 63-64° C. (etanol).
- c) 2-dimetilamino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina,
 partiendo de 2-dimetilamino-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclورو de fósforo.
 290 P.f. 38° C. (metanol).



301103

- d) 2-morfolino-4-cloro-6-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-morfolino-4-oxi-6-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo; P.f. 147-148° C. (etanol).
- 295 e) 2-morfolino-4-cloro-7-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-morfolino-4-oxi-7-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo; P.f. 149-150° C.
- f) 2-(N-metilpiperacino)-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-(N-metilpiperacino)-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo; P.f. 78-79° C. (éter de petróleo).
- 300 g) 2-etilmercapto-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo; P.f. 75-76° C. (etanol).
- 305 h) 2-(2-metilmorfolino)-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-(2-metilmorfolino)-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo; P.f. 101-102° C. (etanol).
- 310 i) 2-pirrolidino-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-pirrolidino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo; P.f. 102-103° C. (etanol).
- 315 j) 2-dimetilamino-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-dimetilamino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo; P.f. 98-99° C. (etanol).
- k) 2-etilamino-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo



- 320 de 2-etilamino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo;
P.f. 124-125° C. (etanol).
- l) 2-isopropilamino-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partien-
do de 2-isopropilamino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y
325 oxiclорuro de fósforo;
P.f. 40-41° C. (éter de petróleo).
- m) 2-piperidino-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo
de 2-piperidino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y oxiclорu-
ro de fósforo;
P.f. 108-109° C. (etanol).
- 330 n) 2-morfolino-4-cloro-6-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, par-
tiendo de 2-morfolino-4-oxi-6-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidi-
na y oxiclорuro de fósforo;
P.f. 77-79° C. (etanol).
- 335 o) 2-fenil-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina;
P.f. 149-150° C. (etanol).

Ejemplo 4

2,4-dimorfolino-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina

340 Se calientan durante 4 horas a reflujo (temperatura del ba-
ño 150° C.) 5,14 g (0,02 mol) de 2-morfolino-4-cloro-dihidrotieno
[3,2-d]pirimidina y 30 ml de morfolina.

Al enfriar, cristaliza en la solución transparente el pro-
ducto de reacción, que se filtra, se lava con éter y se recris-
taliza en etanol.

345 P.f. 127-128° C.

Rendimiento: 4,2 g (68% del teórico).

$C_{14}H_{20}N_4O_2S$ (308,41).

Calculado: C 54,52 H 6,54 N 18,17

Hallado: 54,35 6,60 18,15

301103



334

350 Ejemplo 5

2-morfolino-4-bencilamino-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/ pirimidina

Se calientan durante 5 horas a 150° C. (temperatura del baño) 5,43 g (0,02 mol) 2-morfolino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/ pirimidina y 50 ml de bencilamina, produciéndose una solución trans-
 355 parente. Después del enfriamiento, se vierte en agua la mezcla de reacción, se filtra el producto precipitado y se lava con agua. Después de la recristalización en etanol, se obtienen cristales blancos. P.f. 132-134° C.

Rendimiento: 4,3 g (63% del teórico).

360 $C_{13}H_{22}N_4OS$ (342,47).

Calculado:	C 63,12	H 6,47	N 16,36
------------	---------	--------	---------

Hallado:	63,30	6,47	16,39
----------	-------	------	-------

Ejemplo 6

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

365 Se calientan en una bomba, durante 5 horas, a 120° C. (temperatura del baño) 5,43 g (0,02 mol) de 2-morfolino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/ pirimidina y 60 ml de amoníaco líquido. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se arrastra el ex-
 370 ceso de amoníaco, se frota el residuo cristalino con agua y se filtra. Previa recristalización en etanol, se obtienen cristales blancos.

P.f. 117 - 118° C.

Rendimiento: 2,6 g (51% del teórico).

$C_{11}H_{16}N_4OS$ (252,35).

375 Calculado:	C 52,35	H 6,39	N 22,20
----------------	---------	--------	---------

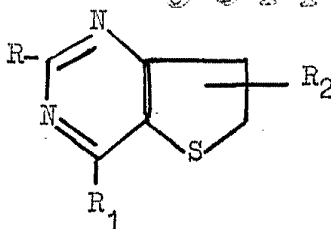
Hallado:	52,50	6,48	22,10
----------	-------	------	-------

Por los métodos descritos en los Ejemplos 4-6, se obtienen las siguientes dihidrotieno/3,2-d/ pirimidinas, sustituidas básicamente, de la fórmula general



301103

380



385

390

395

400

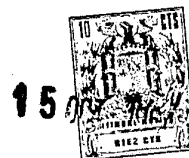
405

410

415

420

	R	R ₁	R ₂	P.f. °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
	a)		7-CH ₃	125-126 (Etanol)	35	4
	b)	CH ₂ =CH-CH ₂ NH	7-CH ₃	98-99 (Etanol)	46	5
	c)	(C ₂ H ₅) ₂ N	7-CH ₃	50-51 (Hexano)	42	6
	d)		H	87-88 (Metanol)	51	5
	e)		H	108-109 (Etanol)	45	5
	f)	CH ₃ -N	H	103-104 (Bencina)	40	5
	g)		H	134-135 (Etanol)	65	5
	h)		H	166-167 (Etanol)	52	5
	i)		H	138-139 (Etanol)	61	5
	j)		H	92-93 (Etanol)	48	5
	k)	H ₂ N	H	165-167 (Etanol)	46	6



301103

425	R	R ₁	R ₂	P.f. °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
430	l)	CH ₃ -NH	H	156-157 (Metanol)	42	6
	m)	C ₂ H ₅ NH	H	124-125 (Metanol)	64	6
435	n)	C ₃ H ₇ NH	H	104-105 (Metanol)	73	5
	o)	C ₄ H ₉ NH	H	84-85 (Metanol)	68	5
440	p)	C ₅ H ₁₁ NH	H	94-95 (Bencina)	61	5
445	q)	CH ₂ =CH-CH ₂ NH	H	107-108 (Metanol)	55	6
	r)	(CH ₃) ₂ -CH-NH	H	116 - 117 (Bencina)	57	6
450	s)	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ NH	H	122 - 123 (Bencina)	82	5
	t)	(CH ₃) ₂ N	H	121-122 (Metanol)	68	6
455	u)	(C ₂ H ₅) ₂ N	H	44-45 (Bencina)	41	6
460	v)	(C ₃ H ₇) ₂ N	H	69-70 (Metanol al 80%)	51	6
	w)	(C ₄ H ₉) ₂ N	H	45-46 (Metanol al 80%)	54	6
465	x)	(CH ₂ =CH-CH ₂) ₂ N	H	58-59 (Eter de petróleo)	39	6
470	y)	(HO-CH ₂ CH ₂) ₂ N	H	142-143 (Metanol)	55	5
475	z)	HOCH ₂ CH ₂ NH	H	112 - 113 (Metanol)	59	5





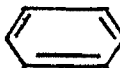


301103



	R	R ₁	R ₂	P.f. °C.	Rendimiento %	Obtención según el ejemplo
430		HOCH ₂ CH ₂ N CH ₃	H	130-131 (Metanol)	58	5
485			H	136-137 (Etanol)	64	4
490			H	70-71 (Bencina)	48	5
		(CH ₃) ₂ -CH-NH	H	101-102 (Eter de petróleo)	61	6
495			H	118-119 (Etanol)	67	4
500			H	103-104 (Metanol)	62	5
505		H ₂ N	H	165-166 (Etanol)	60	6
		C ₂ H ₅ NH	H	108-109 (Etanol)	55	6
510		CH ₂ =CH-CH ₂ NH	H	85-86 (Bencina)	65	6
515		(HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N	H	133-134 (Metanol)	48	5
520	(CH ₃) ₂ N		H	111-112 (Etanol)	70	4



301103

525	R	R ₁	R ₂	P.f.°C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
530	al) (CH ₃) ₂ N	CH ₃ -N 	H	54-55 (Bencina)	62	5
	am) (CH ₃) ₂ N		H	125-126 (Etanol)	68	4
535	an) (CH ₃) ₂ N	H ₂ N	H	171-172 (Metanol)	55	6
	ao) (CH ₃) ₂ N	C ₂ H ₅ NH	H	101-102 (Metanol)	43	6
	ap) (CH ₃) ₂ N	(CH ₃) ₂ -CH-NH	H	86-87 (Bencina)	38	6
540	aq) (CH ₃) ₂ N	(CH ₃) ₂ N	H	105-106 (Bencina)	46	6
	ar) (CH ₃) ₂ N		7-CH ₃	81-82 (Metanol)	61	5
545	as) (CH ₃) ₂ N	H ₂ N	7-CH ₃	123-124 (Etanol)	35	6
	at) (CH ₃) ₂ N	(CH ₃) ₂ N	7-CH ₃	78-79 (Etanol)	53	6
550	au) C ₂ H ₅ NH		H	104-105 (Etanol)	51	5
	av) C ₂ H ₅ NH	 -CH ₂ -N	H	89-90 (Metanol)	47	5
555			C ₂ H ₅			
	aw) C ₂ H ₅ NH	C ₂ H ₅ NH	H	116-117 (Metanol al 80%)	63	6
560	ax) C ₂ H ₅ NH	HO-CH ₂ -CH ₂ -N	H	104-105 (Metanol)	56	5
		CH ₃				
	ay) (CH ₃) ₂ -CH-NH		H	90-91 (Metanol al 80%)	46	5
565	az) (CH ₃) ₂ CHNH		H	110-111 (Metanol)	40	5

301103



1964

570	R	R ₁	R ₂	P.f.ºC.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
575	ba) $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ CH_3	H	114-115 (Acetona)	34	5
580	bb)	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$	H	117-118 (Ester acético)	45	5
585	bc)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ CH_3	H	76-77 (Ester acético)	53	5
585	bd)		H	91-92 (Metanol)	54	5
590	be)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ C_2H_5	H	129-130 (Metanol)	72	5
595	bf)		H	169-170 (Etanol)	65	5
595	bg)	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}$	H	79-80 (Bencina)	61	5
600	bh)		H	97-98 (Metanol)	72	5
605	bi) $\text{CH}_3\text{-N}$		H	98-99 (Hexano)	54	5
605	bj) $\text{CH}_3\text{-N}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$	H	108-109 (Bencina)	58	6
610	bk) $\text{CH}_3\text{-N}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}$	H	84-85 (Eter de petróleo)	42	6
615	b1) $\text{CH}_3\text{-N}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$	H	80-81 (Hexano)	48	6
615	bm) $\text{CH}_3\text{-N}$	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	H	76-77 (Bencina)	51	6
620	bn) $\text{CH}_3\text{-N}$	$\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ CH_3	H	119-120 (Ester acético)	67	5



301103

	R	R ₁	R ₂	P.f.°C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
625	(CH ₃) ₂ N		H	64-65 (Metanol al 80%)	56	5
630	(CH ₃) ₂ N	CH ₂ =CHCH ₂ NH	H	86-87 (Eter de petróleo)	72	6
635	(CH ₃) ₂ N	(OHCH ₂ CH ₂) ₂ N	H	128-129 (Ester acético)	56	5
	(CH ₃) ₂ N	OHCH ₂ CH ₂ N CH ₃	H	86-87 (Acetona)	57	5
640			6-CH ₃	137-138 (Metanol)	70	4
		(CH ₃) ₂ N	6-CH ₃	75-76 (Eter de petróleo)	62	6
645		C ₃ H ₇ NH	6-CH ₃	76-77 (Eter de petróleo)	71	6
			6-C ₆ H ₅	112-113 (Metanol)	75	5
650		(CH ₃) ₂ CHNH	6-C ₆ H ₅	151-152 (Etanol)	69	6
			7-C ₆ H ₅	180-181 (Metanol)	93	4
655		(C ₂ H ₅) ₂ N	7-C ₆ H ₅	97-98 (Etanol)	46	6

660

Ejemplo 7

Clorhidrato de 2-pirrolidino-4-(2-metilmorfolino)-7-metil-dihidrotieno-3,2-d/pirimidina

Se adiciona ácido clorhídrico etérico a 1,6 g (0,005 mol) de



301103

665 2-pirrolidino-4-(2-metilmorfolino)-7-metil-dihidrotieno/3,2-d/pi
rimidina, disueltos en 50 ml de éster acético absoluto hasta
que la solución resulta ácida al papel de Congo. El clorhidrato
precipitado es filtrado, lavado con poco acetato de etilo
absoluto y recristalizado en isopropanol absoluto. Se obtienen
cristales blancos.

670 P.f. 195-197° C.

Rendimiento: 1,3 g (73% del teórico)

$C_{16}H_{25}ClN_4OS$ (356,93)

Calculado: C 53,85 H 7,06 Cl 9,93

Hallado: 54,00 7,12 9,76

675 De la misma manera, pueden obtenerse los clorhidratos si-
guientes:

a) Triclorhidrato de 2-morfolino-4-(3-dimetilaminopropilamino)-
dihidrotieno/3,2-d/pirimidina, partiendo de 2-morfolino-4-
(3-dimetilaminopropilamino)-dihidrotieno/3,2-d/pirimidina y
680 ácido clorhídrico etérico.

P.f. 147-149° C. (metanol absoluto).

b) Clorhidrato de 2-piperidino-4-dietilamino-dihidrotieno/3,2-d/
pirimidina, partiendo de 2-piperidino-4-dietilamino-dihidro
tieno/3,2-d/pirimidina y ácido clorhídrico etérico.

685 P.f. 141-142° C. (acetato de etilo absoluto).

c) Diclorhidrato de 2-(N-metilpiperacino)-4-etilamino-dihidrotie
no/3,2-d/pirimidina, partiendo de 2-(N-metilpiperacino)-4-
etilamino-dihidrotieno/3,2-d/pirimidina y ácido clorhídrico
etérico.

690 P.f. 288-289° C. (etanol absoluto).

301103



Ejemplo 8

2-pirrolidino-4-hidracino-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina

695 Se disuelven en 50 ml de etanol 3,2 g (0,0125 mol) de 2-pirrolidino-4-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina. Previa adición de 50 ml de hidrato de hidracina al 80%, se calienta durante 4 horas a reflujo. La substancia deseada se separa por cristalización de la solución transparente, resultando pura al análisis una vez lavada con etanol.

P.f. 148-149° C.

700 Rendimiento: 2,4 g (76% del teórico).

$C_{11}H_{17}N_5S$ (251,36).

Calculado: C 52,55 H 6,82 N 27,86

Hallado: 52,60 6,81 27,75

De la misma manera puede obtenerse el siguiente compuesto:

705 a) 2-morfolino-4-hidracino-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-morfolino-4-cloro-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina e hidrato de hidracina al 80%.

P.f. 166-167° C.

Ejemplo 9

710 2-morfolino-4-isopropoxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina

715 Se añaden 5,43 g (0,02 mol) de 2-morfolino-4-cloro-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina a una solución de 0,5 g (0,022 g-átomos) de sodio en 50 ml de isopropanol absoluto y se calienta durante 3 horas a reflujo. Se filtra el producto que se ha separado por cristalización al enfriar, se lava bien con agua y se recristaliza en isopropanol. Se obtienen cristales blancos.

P.f. 79-80° C.

301103



Rendimiento: 3,4 g (58% del teórico).

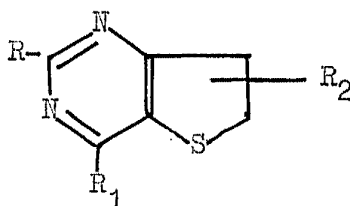
720 $C_{14}H_{21}N_3O_2S$ (295,41).





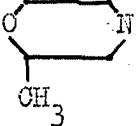
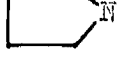
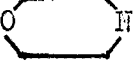
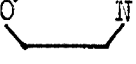
Calculado: C 56,92 H 7,17 N 14,23

Hallado: 56,76 7,34 14,38

Por el mismo método pueden obtenerse las dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas siguientes, de la fórmula general

725



730	R	R ₁	R ₂	P.f.°C.	Rendimiento %
735	a) $(CH_3)_2N$	C_2H_5O	7- CH_3	39-40 (Eter de petróleo)	48
740	b) 	CH_3O	H	134-135 (Etanol)	57
745	c) 	C_2H_5O	H	92-93 (Etanol)	54
750	d) 	$CH_2=CHCH_2O$	H	101-102 (Etanol)	52
755	e) 	$(CH_3)_2CHO$	H	80-81 (Metanol)	63
760	f) 	C_2H_5O	H	68-69 (Metanol)	62
765	g) 	C_2H_5O	H	86-87 (Etanol)	73
770	h) $(CH_3)_2N$	CH_3O	H	71-72 (Metanol)	44
775	i) 	C_3H_7O	H	83-84 (Metanol)	56
780	j) 	C_4H_9O	H	69-70 (Metanol)	73

301103

15



	R	R ₁	R ₂	P.f. °C.	Rendimiento %
765	k)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O	H	89-90 (Metanol)	48
	l)	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O	H	77-78 (Metanol)	44
770	m)	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ O	H	82-83 (Bencina)	38
	n) (CH ₃) ₂ N	C ₂ H ₅ O	H	63-64 (Hexano)	46
775	o)	C ₂ H ₅ O	6-C ₆ H ₅	220 (Ester acético)	32

Ejemplo 10

Maleinato de 2,4-dimorfolino-dihidrotieno/3,2-d/ pirimidina

780 Se disuelven en caliente en 75 ml de etanol absoluto 3,08 g (0,01 mol) de 2,4-dimorfolino-dihidrotieno/3,2-d/ pirimidina. Se añaden 1,16 g (0,01 mol) de ácido maleico y se concentra con vacío hasta sequedad. El residuo oleoso cristaliza al ser frotado con isopropanol absoluto. Se recristaliza en isopropanol absoluto.

785 P.f. 134-135° C.

Rendimiento: 3,2 g (75% del teórico).

C₁₈H₂₄N₄O₆S (424,49)

Calculado: C 50,93 H 5,70 N 13,20

Hallado: 51,10 5,85 13,04

790 Ejemplo 11

2-pirrolidino-4-oxi-dihidrotieno/3,2-d/ pirimidina

Se calientan en una bomba durante 20 horas a 140° C. (tem-



301103

- 795 temperatura del baño) 4,3 g (0,02 mol) de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y 60 ml de pirrolidina. Previo enfriamiento a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua, se acidifica con ácido acético glacial, se filtra el producto precipitado y se lava con agua. Previa re-cristalización en dimetilformamida, se obtienen cristales blancos.
- 800 P.f. 310-311° C.
Rendimiento: 3,4 g (76% del teórico)
 $C_{10}H_{13}N_3OS$ (223,30).
Calculado: C 53,79 H 5,87 S 14,36
Hallado: 53,98 5,98 14,40
- 805 De la misma manera pueden obtenerse los compuestos siguientes:
- a) 2-etilamino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y etilamina.
P.f. 295-296° C. (dimetilformamida).
- b) 2-isopropilamino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina e isopropilamina.
P.f. 280-281° C. (etanol).
- 810 c) 2-dimetilamino-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y dimetilamina.
P.f. 250-251° C. (dimetilformamida)
- 815 d) 2-piperidino-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y piperidina.
- 820 P.f. 268-269° C. (dimetilformamida).

301103

15



Ejemplo 12

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

Se calientan juntos durante 1 hora a 180° C. (temperatura del baño) 4,28 g (0,02 mol) de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y 29 g (0,2 mol) de acetato de morfolina. Se vierte en agua la solución de reacción, se filtra el producto precipitado, se lava con agua y se recristaliza en dimetilformamida.

P.f. 262-265° C.

830 Rendimiento: 4,1 g (85% del teórico)

$C_{10}H_{13}N_3O_2S$ (239,30).

Calculado: C 50,19 H 5,48 N 17,56

Hallado: 50,07 5,54 17,48

De la misma manera, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

835 a) 2-morfolino-4-oxi-6-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-6-metil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y acetato de morfolina.

P.f. 241-243° C. (etanol).

840 b) 2-morfolino-4-oxi-6-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-6-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y acetato de morfolina.

P.f. 245-249° C. (etanol).

845 c) 2-morfolino-4-oxi-7-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-7-fenil-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina y acetato de morfolina,

P.f. 251-253° C. (etanol).

d) 2-(N-metilpiperacino)-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina, partiendo de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,2-d]pirimi

301103



850 dina y acetato de N-metilpiperacina.

P.f. 258-259° C. (dimetilformamida/etanol 8/2).

Ejemplo 13

Clorhidrato de 2-etilmercapto-4-n-butilamino-dihidrotieno
3,2-d7pirimidina

855 Se calientan durante 3 horas a reflujo (temperatura del baño 100° C.) 2,2 g (0,0095 mol) de 2-etilmercapto-4-cloro-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina y 15 ml de n-butilamina.

860 Se vierte en agua la solución de reacción enfriada y se extrae con éter el aceite que entonces se separa. Se lava varias veces con agua la fase etérica, se seca sobre sulfato sódico y se adiciona luego con ácido clorhídrico etérico hasta que la solución resulta ácida al papel de Congo. Se filtra el clorhidrato que se ha separado, se lava con éter absoluto y se recristaliza en etanol absoluto.

865 Se obtienen cristales blancos de un p.f. 260-262° C.

Rendimiento: 2,1 g (72% del teórico).

$C_{12}H_{20}ClN_3S_2$ (305,90).

Calculado: C 47,12 H 6,58 Cl 11,60

Hallado: 47,35 6,68 11,43

870 Ejemplo 14

2-etilmercapto-4-etoxi-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina

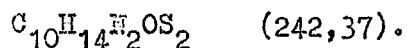
875 Se añaden 2,2 g (0,0095 mol) de 2-etilmercapto-4-cloro-dihidrotieno/3,2-d7pirimidina a una solución de 0,46 g (0,02 g-átomos) de sodio en 30 ml de etanol absoluto y se calienta durante 5 horas a reflujo. Previo enfriamiento, se adiciona agua a la solución de reacción, separándose un producto oleoso que cristaliza al poco tiempo. Se filtra, se lava con agua y se seca.

301103



880 Por recristalización en éter de petróleo, se obtienen cris-
tales blancos de un p.f. 62-63° C.

Rendimiento: 1,8 g (78% del teórico).



Calculado: C 49,55 H 5,83 S 26,46

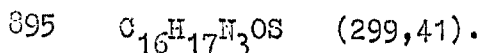
Hallado: 49,73 5,91 26,45

885 Ejemplo 15

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

890 Se calientan durante 2 horas a reflujo (temperatura del
baño 150° C.) 2,0 g (0,008 mol) de 2-fenil-4-cloro-dihidrotieno
[3,2-d]pirimidina y 20 ml de morfolina. Previo enfriamiento, se
vierte en agua la solución de reacción, separándose un producto
oleoso que cristaliza al poco tiempo. Se filtra, se lava con
agua y se recristaliza en etanol. Los cristales obtenidos poseen
un p.f. de 108-109° C.

Rendimiento: 1,7 g (71% de teórico).



Calculado: C 64,19 H 5,72 S 10,71

Hallado: 64,40 5,01 10,74

900 Esta solicitud corresponde a la presentada en Estados Uni-
dos el 17 de Junio de 1.963 bajo el número 238 491, se acoge a
los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

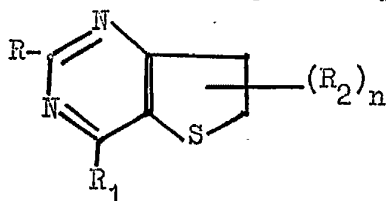
REIVINDICACIONES

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

301103



905



I

donde R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un resto inferior de alquilo, un resto de arilo o de aralquilo, pudiendo ambos llevar como sustituyentes en el núcleo aromático átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi o grupos amino, monoalquilo o dialquilamino, un grupo hidroxilo libre o que contiene como sustituyente un grupo inferior alquilo, alcoxialquilo, mono- o dialquil-aminoalquilo o aralquilo,

910 un grupo mercapto que lleva como sustituyente un grupo alquilo, aralquilo, arilo, carbalecoxialquilo o mono- o dialquilaminoalquilo, o un resto $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, representando R_3 un grupo amino libre, un resto inferior de alquilo, de hidroxialquilo, de alcoxialquilo, de alquiltioalquilo, de halógenoalquilo, de aminoalquilo, de mono- o dialquilaminoalquilo, de arilo, de aralquilo, de cicloalquilo o de piridilo, y R_4 un átomo de hidrógeno, un resto inferior de alquilo o de hidroxialquilo, o, juntamente con R_3 y 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 que puede eventualmente contener como sustituyentes restos inferiores de alquilo o de arilo,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo libre o que lleva los sustituyentes indicados para R, un grupo mercapto libre o que lleva los sustituyentes indicados para R, un grupo amino libre o el resto $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, donde R_3 y R_4 tienen el significado indicado anteriormente,

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, monoalquilamino

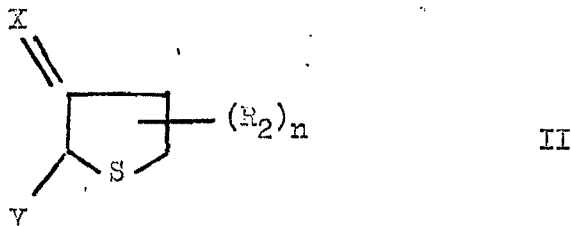


301103

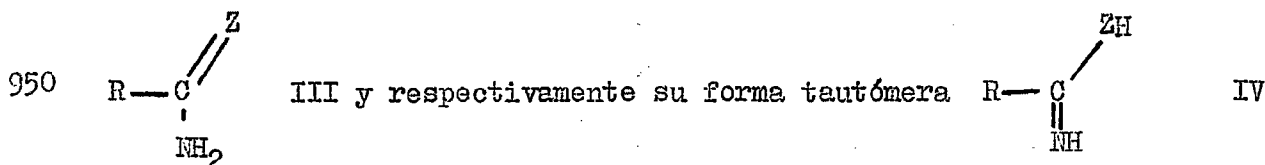
o dialquilamino, y n representa un número entero de 0 a 2, caracterizado por

a) transformarse a 20-200° C., preferiblemente a un pH de 8-10, en un disolvente inerte, un tetrahidrotiofeno de la fórmula

940

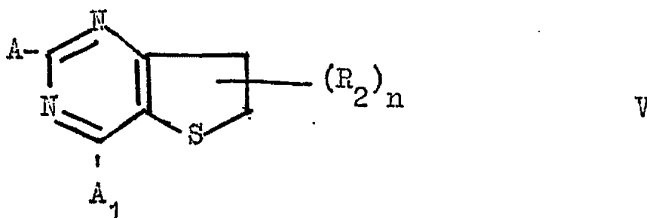


donde R₂ y n tienen los significados indicados, X representa
 945 un derivado funcional capaz de reacción de un grupo carboxilo,
 y particularmente un resto de tioamida de ácido carbalcoxílico,
 nitrílico, amidínico, carbonamídico o carboxílico e Y repre-
 senta un grupo oxo o imino, con un compuesto de la fórmula



donde R tiene el significado indicado y Z representa un grupo oxo o imino, no pudiendo sin embargo Y y Z representar simultáneamente grupos oxo,

955 b) transformarse un compuesto de la fórmula



960 donde R₂ y n tienen los significados indicados y uno 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, 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



1964

301103

- 965 de alquilo, o tiene otro de los significados indicados para R y R_1 con compuestos de las fórmulas RH y/o R_1H , teniendo R y R_1 los significados indicados excepto los de átomos de hidrógeno y de halógeno y de restos de alquilo, de arilo y de aralquilo, a temperatura comprendida entre 0 y 200° C., ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte y eventualmente en presencia de un medio neutralizador de hidrácido, y, de obtenerse un compuesto en el cual R representa un grupo hidroxilo libre y/o R_1 representa un grupo hidroxilo, mercapto o amino libre, éstos son provistos ulteriormente de sustituyente de manera en sí conocida, y/o, de formarse un compuesto en el que R y/o R_1 representan grupos mercapto, éstos son transformados después eventualmente en hidrógeno de manera en sí conocida, y/o, de formarse un compuesto que contiene un resto básico, se transforma eventualmente éste, ulteriormente, de manera conocida, en su sal ácida de adición,
- 970 y/o, de formarse un compuesto que contiene un grupo hidroxilo o mercapto libre, se transforma eventualmente éste, de manera conocida, en una sal alcalina.
- 975 2).PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIHIDROTIENO[3,2-d]PIRIMIDINAS.
- 980

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

Madrid, 16 de Junio de 1.964

Pablo Agudo Obregón

R. P.