

310804

23



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

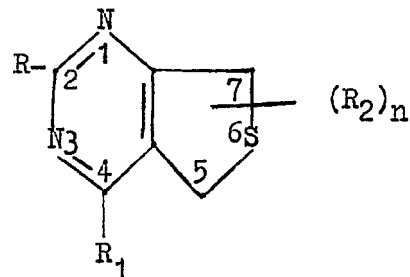
a favor de:

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 DIHIDROTIENO- $\overline{3,4-d}$ -PIRIMIDINAS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a procedimientos para la obtención de nuevas dihidrotieno- $\overline{3,4-d}$ pirimidinas de la fórmula





1965

310804

10 - donde los distintos restos tienen los significados siguientes:

R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un resto inferior de alquilo, un resto de arilo o de aralquilo que pueden ambos estar sustituidos en el núcleo aromático por átomos de halógeno, grupos inferiores alquilo o alcoxi o por grupos amino, monoalquil- o dialquilamino.

15 un grupo hidroxilo libre o sustituido por un grupo inferior alquilo, alcoxialquilo, mono- o dialquil-aminoalquilo o aralquilo.

20 un grupo mercapto libre o sustituido por un grupo alquilo, aralquilo, arilo, carbalcoxi-alquilo o mono- o dialquilaminoalquilo,

o un resto $-N \begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$, donde R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino libre, un resto inferior de alquilo, de hidroxialquilo, de alcoxialquilo, de alquil-tioalquilo, de halógenoalquilo, de aminoalquilo, de mono- o de dialquilaminoalquilo, de arilo, de aralquilo, de cicloalquilo o de piridilo, y R_4 representa un átomo de hidrógeno, un resto inferior de alquilo o de hidroxialquilo o, juntamente con R_3 y con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, que eventualmente puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o por otro átomo de nitrógeno, y que puede eventualmente estar sustituido por restos inferiores de alquilo o de arilo;

30 R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo libre o sustituido de la manera indicada bajo R, un grupo mercapto libre o sustituido de la manera indicada bajo R

35 o el resto $-N \begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$, donde R_3 y R_4 tienen el significado indica-



310804

do anteriormente;

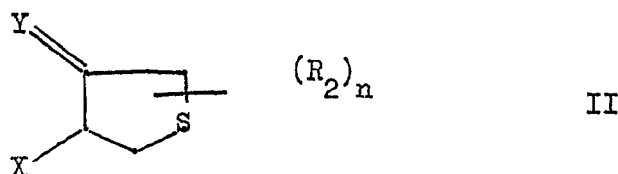
40 R_2 representa un resto inferior de alquilo o un resto de arilo que puede estar sustituido por átomos de halógeno, grupos inferiores alquilo o alcoxi o grupos amino, monoalquilamino o dialquilamino, y

n representa la cifra 0, 1 o 2,

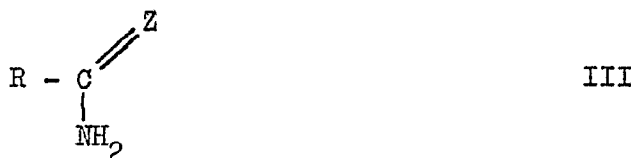
- así como sus sales ácidas y respectivamente alcalinas.

45 Los nuevos compuestos pueden ser obtenidos por los procedimientos siguientes:

A) Reacción de un tetrahidrotiofeno de la fórmula



50 con un compuesto de la fórmula



que puede estar presente también en su forma tautómera

55



60 En estas fórmulas, R, R_2 y n tienen los significados indicados, X representa un derivado funcional, capaz 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 capaces de reacción del

316804



65 ácido 3-oxo- o 3-imino-tetrahidrotiofeno-carboxílico pueden em-
plearse particularmente sus ésteres, nitrilos, amidinas, amidas
o tioamidas. Como compuestos de las fórmulas III y respectivamen-
te IV, son de considerar particularmente la urea, las O-alquil-
isoureas, las S-alquil-isotioureas, las amidas y las amidinas
de ácido carboxílico, por ejemplo formamida y formamidina, guanidina y guanidinas sustituidas.

70 Por este procedimiento se obtienen compuestos en los cuales
R, R₂ y n tienen los significados indicados en principio y R₁ re-
presenta a) un grupo hidroxilo libre, b) un grupo mercapto libre
o c) un grupo amino libre. Los compuestos mencionados bajo a)
son obtenidos, por ejemplo, cuando se emplea un compuesto de la
75 fórmula II en la que 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 ni-
trilo o amidino.

80 La reacción se verifica a temperaturas comprendidas entre
10° y 200°C., y preferiblemente a un pH de 8-10, conveniente-
mente con empleo de cantidades aproximadamente equimolares de
los compuestos II y III, en un disolvente inerte en las condicio-
nes de la reacción, preferiblemente agua o etanol. La elección
85 de la temperatura de la reacción depende de la capacidad de reac-
ción del compuesto de la fórmula III. Mientras que la reacción
con una amidina, guanidina, O-alquil-isourea o S-alquil-isotiourea
se verifica ya a temperatura ambiente, cuando se emplea urea,
tiourea o formamida hay que calentar eventualmente hasta 100°-
90 200°C., según la capacidad de reacción del compuesto de la fór-

316804



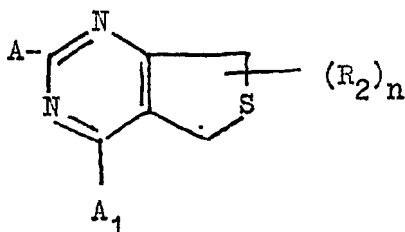
mula II.

La obtención de los derivados de tetrahidrotiofeno de la fórmula II empleados como materias primas para este procedimiento se verifica, según R.B. Woodward y R.H. Eastmann, J. Am. Chem. Soc. 68, 2229-35 (1946), por reacción de derivados capaces de reacción del ácido acrílico y del ácido tioglicólico, por ejemplo por reacción de un éster alquílico de ácido acrílico con un éster alquílico de ácido tioglicólico, en presencia de un agente de condensación básico.

95

100

B) Reacción de una dihidrotieno[3,4-d]pirimidina de la fórmula



V

105

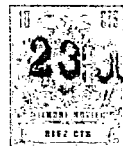
- donde R_2 y n tienen el significado indicado y uno de los restos A y A_1 representa un átomo de halógeno o un grupo mercapto libre o sustituido por un resto inferior de alquilo, y el otro de los restos A y A_1 representa un átomo de halógeno o bien un grupo mercapto libre o sustituido por un resto inferior de alquilo, o tiene uno de los otros significados indicados anteriormente para R y R_1 con un compuesto de la fórmula $R_5 H$, donde R_5 representa un grupo hidroxilo o mercapto libre o sustituido de una de las maneras indicadas en la definición de R y R_1 , o

110

115

un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$, teniendo R_3 y R_4 el significado indicado en principio.

310804



120 La reacción 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 de hidrácido de halógeno. Como tal puede emplearse una base inorgánica u orgánica terciaria; si R₅ representa un resto de la fórmula

125
$$-N \begin{cases} R_3 \\ R_4 \end{cases}$$
, puede servir también como medio neutralizante de ácido un exceso cuando menos molar de este compuesto. Un ulterior exceso de esta amina puede ser empleado también como disolvente.

La temperatura de la reacción depende de la capacidad de reacción de los participantes en la misma. En general, el intercambio de un átomo de halógeno con uno de los grupos indicados se

130 verifica ya a temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada en presencia de un medio neutralizante de hidrácido de halógeno, mientras que el intercambio de un grupo mercapto con un resto de la fórmula
$$-N \begin{cases} R_3 \\ R_4 \end{cases}$$
 no se verifica sino a temperaturas comprendidas entre 100° y 200°C. Cuando se emplea un compuesto de la fórmula R₅ H de un bajo punto de ebullición, la

135 reacción es ejecutada convenientemente en un recipiente cerrado. Si R₅ representa un grupo hidroxilo o mercapto libre o sustituido, se emplea convenientemente un compuesto de la fórmula V, en el cual los restos intercambiables A y/o A₁ representan un

140 átomo de halógeno. Si se tiene que obtener un compuesto de la fórmula I, donde R representa un resto de alquilo, de arilo o de aralquilo, hay que partir de compuestos de la fórmula V donde A tenga ya este significado.

145 Si, por estos procedimientos, tienen que obtenerse compuestos de la fórmula I, donde R y R₁ tienen el mismo significado,

- 7 -
310804



se parte de compuestos de la fórmula V, donde A y A₁ representan uno de los mencionados restos intercambiables, y se hace reaccionar este compuesto con la cantidad molar doble o con un exceso del compuesto R₅ H. Sin embargo, pueden también introducirse distintos restos R y R₁, intercambiando primero por ejemplo el resto A₁ con el resto R₁, y luego el resto A con otro resto R.

Los compuestos de la fórmula V empleados como materias primas en el procedimiento B pueden ser obtenidos por el procedimiento A de la presente solicitud. Cuando los restos A y/o A₁ tienen que representar grupos mercapto libres o sustituidos por restos de alquilo inferior, dichos compuestos pueden ser obtenidos directamente por cierre del anillo, por ejemplo por reacción de una tioamida del ácido 4-imino-tetrahidrotiofeno-5-carboxílico con una tiourea. Si A y/o A₁ tienen que representar átomos de halógeno, primero se obtiene mediante cierre del anillo de un compuesto de la fórmula II, donde X representa un grupo carbalcoxi, con urea la correspondiente 2,4-dihidroxi-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidina y se transforma ésta de manera conocida, por ejemplo mediante oxicloriguro de fósforo, en el compuesto 2,4-dihalogénico. Los compuestos mercapto pueden también ser obtenidos de los mencionados compuestos dihidroxi, bien por transformación con pentasulfuro de fósforo y sucesiva alquilación o, a través de los compuestos halogenados, por reacción con tiourea, un hidrosulfuro alcalino o un mercapturo alcalino.

Quando, por los procedimientos A o B, se obtienen compuestos en los que los restos R/R₁ representan un grupo hidroxilo, mercapto o amino libre, como es por ejemplo siempre el caso para R₁ cuando se trabaja por el procedimiento A, los átomos de

310804



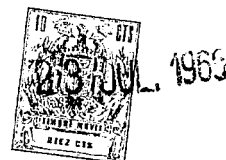
175 hidrógeno de estos grupos pueden ser eventualmente sustituidos
ulteriormente, de manera conocida, por uno de los sustituyentes
anteriormente mencionados, por ejemplo por reacción con ésteres
capaces de reacción de los alcoholes correspondientes, especial-
mente con ésteres de hidrácido de halógeno o de ácido sulfú-
180 nico. Naturalmente, los restos de arilo y de piridilo no pue-
den ser introducidos de este modo.

Si por los procedimientos A o B se obtienen compuestos en
los que los restos R y/o R₁ representan grupos mercapto libre o
sustituidos, éstos pueden ser intercambiados eventualmente a con-
185 tinuación de manera conocida, por ejemplo por reacción en presen-
cia de níquel Raney con hidrógeno. Los compuestos en los que R₁
representa un átomo de hidrógeno pueden ser obtenidos sólo me-
diante tal intercambio ulterior.

Los compuestos de la fórmula I que contienen un resto bá-
190 sico pueden eventualmente 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, el ácido clorhídrico,
ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico,
195 ácido tartárico y ácido maleico. Los compuestos de la fórmula I
que contienen un grupo hidroxilo o mercapto libre pueden even-
tualmente ser transformados ulteriormente, de manera conocida,
en sus sales alcalinas.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farma-
200 céuticas, y especialmente actividad cardiovascular, sedan-
te, diurética, analgésica o citostática.

310804



Los ejemplos siguientes deben explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo 1

205 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina

A una solución de 9,25 g (0,05 mol) de bromhidrato de S-etilisotiourea y 6,9 g (0,05 mol) de carbonato potásico en 50 ml de agua, se le añaden gota a gota a temperatura ambiente, agitando, 8,4 g (0,05 mol) de éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico. Poco tiempo después, precipita un producto blanco. Se agita durante 15 horas a temperatura ambiente, luego se filtra y se lava bien con agua. Cristales blancos.

Punto de fusión = 242°-243° C. (etanol).

215 Rendimiento = 9,2 g (86% del teórico).

$C_8H_{10}N_2OS_2$ (214,32)	Calculado:	C 44,83	H 4,70	N 13,07
	Hallado:	45,01	4,89	12,98

De la misma manera, se obtienen los compuestos siguientes:

220 a) 2-etilmercapto-4-oxi-5-metil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-ceto-5-metil-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y bromuro de S-etilisotiourea; punto de fusión 203° C. (etanol).

225 b) 2-amino-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y clorhidrato de guanidina; punto de fusión 326-327° C. (DMF/etanol).

230 c) 2-dimetilamino-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y clorhidrato de N,N-dimetilguanidina; p.f. 296-298° C. (etanol).

310804



- d) 2-morfolino-4-oxi-5-metil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-ceto-5-metil-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y de clorhidrato de N-guanilmorfolina; p.f. 253° C. (etanol).
- 235 e) 2-metil-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y de clorhidrato de acetamidina; p.f. 274-276° C. (etanol).
- f) 2-fenil-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de 240 éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y de clorhidrato de benzamidina; p.f. 264-267° C. Descomposición (butanol).
- g) 2-metoxi-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de 245 éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y de clorhidrato de O-metilisourea; p.f. 223-225° C. Descomposición (metanol).
- h) 2-etilmercapto-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-metil-3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y bromhidrato de S-etilisotiourea; 250 p.f. 191-192° C. (etanol).
- i) 2-amino-4-oxi-5-n-propil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-n-propil-4-ceto-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico y clorhidrato de guanidina; p.f. 278-280° C. (etanol).
- 255 j) 2-morfolino-4-oxi-5-n-propil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-n-propil-4-ceto-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico y clorhidrato de N-guanilmorfolina; p.f. 234-235° C. (etanol).
- 260 k) 2-pirrolidino-4-oxi-5-n-propil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-n-propil-4-ceto-tetra



310804

- hidrotiofeno-3-carboxílico y clorhidrato de N,N-tetrametilenguanidina; p.f. 226-227° C. (etanol, DMF).
- 265 1) 2-dimetilamino-4-oxi-5-n-propil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-n-propil-4-ceto-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico y de clorhidrato de N,N-dimetilguanidina; p.f. 217-218° C. (DMF).
- 270 m) 2-dimetilamino-4-oxi-7-metil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de etiléster de ácido 2-metil-3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y clorhidrato de N,N-dimetilguanidina; p.f. 221-223° C. (DMF).
- 275 n) 4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-cetotetrahidrotiofeno-4-carboxílico y acetato de formamidina; p.f. 269-271° C. (descomposición) (metanol).
- 280 o) 2-isopropil-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-cetotetrahidrotiofeno-4-carboxílico y clorhidrato de isobutiramidina; p.f. 241-242° C. (etanol).
- 285 p) 2-metil-4-oxi-5-n-propil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-n-propil-4-ceto-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico y clorhidrato de acetamidina; p.f. 207-208° C. (etanol).
- 290 q) 2-bencil-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y clorhidrato de fenilacetamidina; p.f. 228-230° C. (etanol)
- r) 2-fenil-4-oxi-5-metil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-metil-4-ceto-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico y clorhidrato de benzamidina; p.f. 275-277° C. (DMF).

310804

23 JUL. 1965

- s) 2-amino-4-oxi-7-isopropil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-isopropil-3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico y clorhidrato de guanidina; p.f. 222-223° C. (etanol).
- 295 t) 2-metoxi-4-oxi-5-metil-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de éster etílico de ácido 2-metil-4-ceto-tetrahidrotiofeno-3-carboxílico y clorhidrato de O-metilisourea; p.f. 237-238° C. (etanol).

Ejemplo 2

- 300 a) 2,4-dioxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

En un secador evacuado de manera continua, se deja sobre ácido sulfúrico concentrado una mezcla íntima de 16,0 g (0,264 mol) de urea, 41,5 g (0,238 mol) de éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico, 5 ml de etanol absoluto y 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado hasta la sequedad (para lo cual se necesitan unos 7 días).

Se lava bien con éter el producto cristalino y se introduce en una solución caliente a 95° C. de 24 g de hidróxido sódico en 300 ml de agua. Previo enfriamiento a 65° C., se acidifica con cuidado con ácido clorhídrico concentrado, se filtra la sustancia precipitada y se lava con agua hasta la neutralidad.

Punto de fusión 300° C. (metanol).

Rendimiento = 34 g (82% del teórico).

315 $C_6H_6N_2O_2S$ (170,20) Calc.: C 42,34 H 3,56 N 16,46
Hall.: 42,10 3,94 16,65

- b) 2-mercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

Se disuelven 3,7 g de tiourea (0,06 mol) en 25 ml de agua con calentamiento a 80°C.

316804



320 Se añaden a la solución 15,6 g de éster etílico de ácido 3-ceto-tetrahidrotiofeno-4-carboxílico (0,09 mol) y se introducen en porciones en la emulsión energícamente batida 12,4 g de carbonato potásico anhidro (0,09 mol).

La mezcla solidifica con vigoroso desarrollo de CO_2 .

325 Después de dejar reposar 2 horas, se añaden 200 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, se filtra el precipitado que se ha formado y se lava con agua.

P.f. 320° C. (Descomposición) (DMF).

Rendimiento = 5,2 g (48% del teórico).

330 $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}_2$ (186,26) Calc.: C 38,69 H 3,25 S 34,43
Hall.: 38,90 3,35 34,50

Ejemplo 3

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

335 Se calientan 5 g (0,023 mol) de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y 40 ml de morfolina, durante 30 horas, con agitación y reflujo (temperatura del baño 140°C). A las 3 horas aproximadamente, empieza a separarse de la solución el producto deseado.

340 Se vierte la mezcla de reacción enfriada en 150 ml de éter, se filtra la parte cristalina y se lava con éter. Cristales blancos.

P.f. 320° C. (descomposición) (DMF).

Rendimiento = 4,0 g (73% del teórico).

345 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (239,30) Calc.: C 50,19 H 5,48 N 17,56
Hall.: 50,01 5,65 17,45

Ejemplo 4

2-metilamino-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

316804



350 Se calientan en una bomba, durante 15 horas, a 150°C.,
10,7 g (0,05 mol) de 2-etilmercapto-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]-
pirimidina. Previo enfriamiento, se destila con vapor el ex-
ceso de metilamina y se lava el residuo con éter.

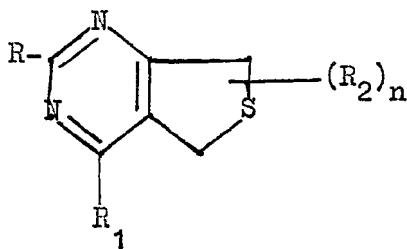
P.f. = 335-337° C. (DMF).

Rendimiento = 8,5 g (93% del teórico).

355 $C_7H_9N_3OS$ (183,24) Calc.: C 45,88 H 4,94 N 22,93
Hall.: 46,00 5,28 22,77

Las dihidrotieno[3,4-d]pirimidinas siguientes de la fórmula

360



son obtenidas análogamente.

310804



	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
365	a)	OH	-	0	259-261 (DMF)	81	3
	b)	OH	-	0	282-283 (DMF)	73	3
370	c)	OH	-	0	254-256 (etanol)	87	3
	d)	OH	-	0	303-305 (DMF)	90	3
375	e) (CH ₃) ₂ N	OH	-	0	296-298 (etanol)	96	4
	f) (CH ₃) ₂ CHNH	OH	-	0	231-233 (etanol)	87	4
	g) H ₂ N	OH	-	0	326-327 (DMF)	76	4
380	h)	OH	7-CH ₃	1	253 (etanol)	83	3
	i)	OH	5-CH ₃	1	256-257 (DMF)	70	3
	k) (CH ₃) ₂ N	OH	5-CH ₃	1	243-245 (DMF)	95	4
385	l)	OH	7-CH ₃	1	232-233 (DMF)	90	3
	m)	OH	7-CH ₃	1	255-257 (DMF)	69	3

310804



Ejemplo 5

390 2-morfolino-4-cloro-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

Se calientan durante 2 horas con reflujo 3 g (0,0125 mol) de 2-morfolino-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y 20 ml de oxicloruro de fósforo. Se obtiene una solución transparente.

395 Se destila en vacío el oxicloruro de fósforo en exceso, se descompone con agua helada el residuo tenaz, se regula con solución de sosa cáustica 2n sobre un valor pH de 8 y se extrae con cloroformo. Después de la decantación del cloroformo, queda una sustancia cristalina amarilla.

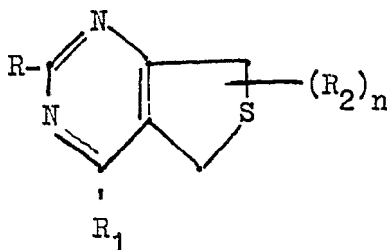
P.f. = 162-163° C. (DMF)

400 Rendimiento = 2 g (62% del teórico).

C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ OS (257,75)	Calc.:	C 46,60	H 4,69	Cl 13,76
	Hall.:	46,47	4,83	13,65








Por el mismo procedimiento pueden obtenerse los compuestos siguientes de la fórmula general

405







310804

	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento
410	a) CH ₃ -O 	Cl	-	0	117-119 (etanol)	69
415	b) 	Cl	-	0	110-112 (etanol)	75
	c) 	Cl	-	0	111-113 (etanol)	90
420	d) CH ₃ -N 	Cl	-	0	133-135 (etanol)	87
	e) CH ₃ NH	Cl	-	0	190-191 (etanol)	54
	f) (CH ₃) ₂ N	Cl	-	0	111-113 (etanol)	61
425	g) CH ₃	Cl	-	0	70 - 72 (metanol)	62
	h) CH ₃ O	Cl	-	0	84 - 85 (etanol)	57
	i) 	Cl	5-CH ₃	1	126 (etanol)	81
430	k) 	Cl	5-n-C ₃ H ₇	1	63 - 64 (etanol)	66
	l) CH ₃ N 	Cl	5-CH ₃	1	110-111 (etanol)	68
435	m) (CH ₃) ₂ N	Cl	5-CH ₃	1	58 - 59 (etanol)	79



310804

23

	R	R	R	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento
440	n) (CH ₃) ₂ N	Cl	5-n-C ₃ H ₇	1	45 - 46 (etanol)	47
	o) CH ₃	Cl	5-n-C ₃ H ₇	1	30 - 32 (metanol)	59
	p) C ₆ H ₅	Cl	5-CH ₃	1	34 - 36 (etanol)	63
	q) 	Cl	7-CH ₃	1	94 - 95 (etanol)	84
445	r) 	Cl	7-CH ₃	1	80 - 81 (etanol)	75
	s) C ₆ H ₅	Cl	-	0	144-145 (etanol)	52

Ejemplo 6

450 2,4-dimorfolino-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

Se calientan con reflujo (temperatura del baño 150° C.), durante 4 horas, 5,15 g (0,02 mol) de 2-morfolino-4-cloro-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y 30 ml de morfolina.

455 En la solución transparente, al enfriar, cristaliza el producto de reacción que es filtrado y lavado con éter.

Cristales blancos.

P.f. = 191-193° C. (etanol).

Rendimiento = 4,7 g (76% del teórico).

C₁₄H₂₀N₄O₂S (308,41) Calc.: C 54,52 H 6,54 N 18,17

460

Hall.: 54,60 6,82 18,25

Ejemplo 7

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

310804 23



Se calientan durante 5 horas a 150° C. (temperatura del baño) 5,14 g (0,02 mol) de 2-morfolino-4-cloro-dihidrotieno $\overline{3,4-d}$ -pirimidina y 50 ml de bencilamina, obteniéndose una solución transparente. Previo enfriamiento, se vierte en agua la mezcla de reacción, se filtra el producto precipitado y se lava con agua. Cristales blancos.

P.f. = 168-170° C. (etanol).
 Rendimiento = 4,1 g (62% del teórico).

$C_{17}H_{20}N_4OS$ (328,45) Calc.: C 62,17 H 6,14 N 17,06
 Hall.: 62,20 6,35 17,18

Ejemplo 8

2-morfolino-4-(2-fenil-1-metil)etilamino-dihidrotieno $\overline{3,4-d}$ pirimidina.

Se calientan durante 2,5 horas a 150° C. (temperatura del baño) 5,14 g (0,02 mol) de 2-morfolino-4-cloro-dihidrotieno $\overline{3,4-d}$ pirimidina y 30 ml de 2-amino-1-fenil-propano. Previo enfriamiento, se añade a la solución transparente de reacción, con enfriamiento a -10°C., metanol acuoso y se frota con una varilla de vidrio. Se filtra el producto que se separa y se lava con poco metanol helado. Cristales blancos.

P.f. = 130-132° C. (etanol).
 Rendimiento = 3,5 g (49% del teórico)

$C_{19}H_{24}N_4OS$ (356,50) Calc.: C 54,01 H 6,79 N 15,72
 Hall.: 64,20 6,92 15,84

Ejemplo 9

2-morfolino-4-amino-dihidrotieno $\overline{3,4-d}$ pirimidina.

Se calientan en una bomba durante 5 horas a 120° C. (temperatura del baño) 5,14 g (0,02 mol) de 2-morfolino-4-cloro-dihidrotieno $\overline{3,4-d}$ -pirimidina y 60 ml de amoníaco condensado.



Previo enfriamiento a temperatura ambiente, se destila con vapor el amoníaco en exceso, se frota bien con agua el residuo cristalino y se filtra. Cristales blancos.

495

P.f. = 173-174° C. (etanol).

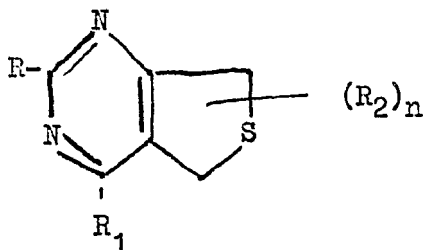
Rendimiento = 3,0 g (62% del teórico).

$C_{10}H_{14}N_4OS$ (238,32) Calc.: C 50,40 H 5,92 N 23,51

Hall.: 50,30 6,05 23,39

500

Por los métodos descritos en los Ejemplos 6-9, se obtienen las siguientes dihidrotieno[3,4-d]pirimidinas sustituidas en la base de la fórmula general



505

310804



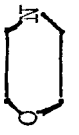
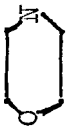



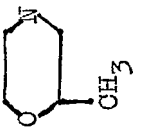









	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendi- miento %	Obtención según el Ejemplo
510			-	0	139-140 (acetato de etilo)	64	6
			-	0	186-188 (etanol)	59	6
515			-	0	165-166 (etanol)	56	6
			-	0	165-166 (etanol)	73	6
520			-	0	136-138 (metanol)	50	6
525			-	0	111-112 (etanol al 70%)	45	6
530			-	0	172-173 (etanol)	52	6
			-	0	153-154 (etanol)	63	6
535			-	0	157-159 (metanol)	74	6
540			-	0	123-125 (etanol)	69	6
545			-	0	108-109 (etanol)	71	6

310804

23



	R	F ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
550	m)		-	0	141-142 (acetato de etilo)	48	8
555	n)		-	0	123-125 (etanol)	59	6
	o)		-	0	215-216 (etanol)	53	6
560	p)		-	0	158-160 (acetato de etilo)	61	6
	q)		-	0	98-101 (etanol)	47	6
565	r)		-	0	147-148 (etanol)	58	7
570	s)		-	0	202-203 (butanol)	63	6
	t)		-	0	168-170 (etanol)	53	7
575	u)		-	0	117-118 (metanol)	79	8
	v)		-	0	130-132 (etanol)	62	8

	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión gO.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
580							
585	w) 	 $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$	-	0	134-135 (etanol)	42	8
	x) 	 CH_2NOH_3	-	0	113-115 (metanol)	59	8
590	y) 	 CH_2NH	-	0	138-140 (metanol al 90%)	39	7
595	z) 	 CH_2NH	-	0	151-152 (etanol)	43	7
	aa) 	H_2N	-	0	173-174 (etanol)	62	9
600	bb) 	CH_3NH	-	0	199-201 (etanol)	54	9
	cc) 	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$	-	0	163-165 (etanol)	46	7
605	dd) 	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}$	-	0	132-133 (etanol)	55	7
	ee) 	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$	-	0	189-190 (etanol)	74	9
610	ff) 	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}$	-	0	138-139 (metanol)	67	6

316804

23

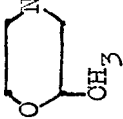
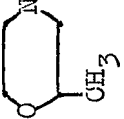


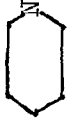







310804



	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtenido según el Ejemplo
615		(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ NH	-	0	154-155 (metanol)	48	6
620		CH ₂ = CHCH ₂ NH	-	0	160-161 (etanol)	67	6
625		(CH ₃) ₂ N·	-	0	161-163 (etanol)	51	9
630		(C ₂ H ₅) ₂ N	-	0	127-129 (etanol)	52	9
635		H ₂ N	-	0	168-169 (etanol)	64	9
		C ₃ H ₇ NH	-	0	136 (etanol)	53	7
		(CH ₃) ₂ CHNH	-	0	146-147 (metanol)	47	9
640		(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH	-	0	147-148 (metanol)	41	7

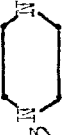


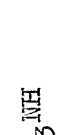
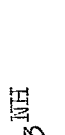
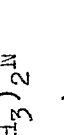
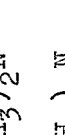
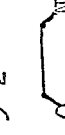




645

	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
650	 qq)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}$	-	0	108-109 (etanol)	62	7
655	 rr)	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	-	0	94-96 (etanol al 70%)	36	9
660	 ss)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$	-	0	112-113 (éter)	51	9
665	 tt)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}$	-	0	147-148 (metanol)	53	6
670	 uu)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}$	-	0	141-142 (metanol)	38	6
675	 vv)	H_2N	-	0	198-200 (acetato de etilo)	81	9
	 ww)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}$	-	0	139-141 (éter)	29	6
	 xx)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}$	-	0	135-136 (etanol al 70%)	31	7
	 yy)	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	-	0	75 - 76 (etanol/agua)	52	9
	 zz)	CH_3NH	-	0	142-144 (éter)	40	9

310804

23







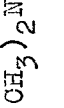
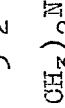



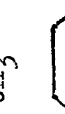

	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
680	ab) 	C ₃ H ₇ NH	-	0	133-134 (ciclohexano)	32	7
685	ac) 	(CH ₃) ₂ CHNH	-	0	130-131 (éter)	69	9
	ad) 	(CH ₃) ₂ N	-	0	143-144 (etanol)	73	9
690	ae) 	CH ₃ NH	-	0	204-206 (etanol)	47	9
	af) 	(CH ₃) ₂ N	-	0	208-210 (etanol)	63	9
695	ag) 	CH ₃ NH	-	0	118-120 (etanol)	48	9
	ah) 	(CH ₃) ₂ CHNH	-	0	122-124 (éter)	45	9
	ai) 	(CH ₃) ₂ N	-	0	119-121 (etanol)	47	9
700	aj) 	NOCH ₂ CH ₂ NH	-	0	165-166 (etanol)	57	7
	al) 	(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N	-	0	153-154 (etanol)	31	7
705	am) 	HOCH ₂ CH ₂ NCH ₃	-	0	165-167 (etanol)	51	7
	an) 	HOCH ₂ CH ₂ NC ₂ H ₅	-	0	140-142 (etanol)	56	6

310804





	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión gC.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
710		HOCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₉	-	0	108-110 (acetato de etilo/éter de petróleo)	38	7
715		HOCH ₂ CH ₂ NH	-	0	151-152 (acetona)	37	7
720		(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N	-	0	113-114 (acetona)	42	7
725		HOCH ₂ CH ₂ NCH ₃	-	0	143-144 (etanol)	39	6
730		HOCH ₂ CH ₂ NC ₂ H ₅	-	0	105-106 (metanol)	44	7
735		HOCH ₂ CH ₂ NH	-	0	158-160 (metanol)	45	7
740		(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N	-	0	171 (metanol)	29	7
		HOCH ₂ CH ₂ NCH ₃	-	0	159-160 (metanol)	43	7
		HOCH ₂ CH ₂ NC ₂ H ₅	-	0	136 (metanol)	53	6

	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
745	ax) 	HOCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₉	-	0	141 (metanol)	50	7
750	ay) CH ₃ 	HOCH ₂ CH ₂ NH	-	0	179-180 (etanol/éter)	48	7
755	az) CH ₃ 	(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N	-	0	144-145 (acetato de etilo)	41	7
	ba) CH ₃ 	HOCH ₂ CH ₂ NC ₂ H ₅	-	0	115 (acetato de etilo)	31	7
	bd) (CH ₃) ₂ N 	HOCH ₂ CH ₂ NCH ₃	-	0	124-126 (etanol)	32	7
	be) (CH ₃) ₂ N 	HOCH ₂ CH ₂ NC ₂ H ₅	-	0	102-103 (etanol)	43	7
	bf) (CH ₃) ₂ N 	HOCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₉	-	0	104 (acetato de etilo)	38	7
760	bg) 	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ NH	-	0	88 - 90 (metanol/agua)	41	8
765	bh) 	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH	-	0	120-121 (metanol)	37	7
	bi) 	5-CH ₃	5-CH ₃	1	128-129 (etanol)	63	6
770	bj) 	5-CH ₃	5-CH ₃	1	133 (etanol)	64	7

1 28 1

310804

23 JUL 1965

310804

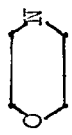












	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
775		5-CH ₃	1	140-141 (etanol)	83	7
780		5-n-C ₃ H ₇	1	111-112 (éter de petróleo)	57	7
785		5-n-C ₃ H ₇	1	141-142 (éter de petróleo)	75	7
		7-CH ₃	1	180-182 (etilglicol)	53	7
790		7-CH ₃	1	164-165 (etanol/DMF)	44	7
		7-CH ₃	1	111-112 (etanol)	44	7
795		-	0	141-142 (etanol al 70%)	64	6
		5-CH ₃	1	134-135 (etanol)	40	7
800		5-CH ₃	1	80 - 81 (metanol)	20	7
805		5-CH ₃	1	96 - 97 (éter de petróleo)	39	7









310804



	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Temperatura de ebullición °C.	Convención según el ejemplo
810	bv) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)O</chem>	5-n-C ₁₀ H ₁₇	1	69 - 70 (Hexano)	45	7
815	bw) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)O</chem>	5-OH ₃	1	103-104 (éter de petróleo)	65	7
820	bx) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)O</chem>	5-OH ₃	1	193-194 (etanol)	66	7
	by) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	5-OH ₃	1	148-149 (etanol al 80%)	62	8
825	bz) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)O</chem>	5-OH ₃	1	117-118 (éter de petróleo)	43	7
	ca) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)O</chem>	5-OH ₃	1	144-145 (gasolina)	44	7
830	ce) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	-	0	172-173 (etanol al 80%)	55	9
	cf) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)O</chem>	5-OH ₃	1	174-175 (etanol)	75	9
835	cg) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	5-OH ₃	1	204-205 (etanol)	65	9
	ch) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	5-OH ₃	1	145-146 (etanol)	53	9
840	ci) <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)OC(C)C</chem>	5-OH ₃	1	112-113 (etanol)	65	7




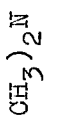
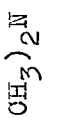
	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
845	ck) 	(CH ₃) ₂ CHNH	7-CH ₃	1	165-166 (etanol)	35	9
850	cl) 	(CH ₃) ₂ N	5-CH ₃	1	109-110 (etanol)	58	9
855	cm) 	(CH ₃) ₂ CHNH	-	0	153-155 (etanol)	49	9
	cn) 	CH ₂ =CH-CH ₂ NH	-	0	138-139 (éter de petróleo)	33	7
860	co) 	C ₂ H ₅ NH	7-CH ₃	1	129-130 (etanol)	46	9
	cp) 	C ₃ H ₇ NH	7-CH ₃	1	122-123 (metanol)	74	9
865	cq) 	(CH ₃) ₂ CHNH	7-CH ₃	1	110-111 (metanol/H ₂ O)	35	9
870	cr) 	H ₂ N	-	0	159-160 (etanol)	58	9
	cs) 	C ₂ H ₅ NH	-	0	133-134 (ciclohexano)	39	9
875	ct) 	C ₄ H ₉ NH	-	0	112-113 (éter de petróleo)	52	7
	cu) 	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH	-	0	130-131 (éter de petróleo)	70	7



880	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Índice de refacción n _D ²⁰	Obtención según el Método
	cv) 	(CH ₃) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₂ OH	-	0	85 - 87 (éter de petróleo)	40	7
885	cw) 	OH ₂ =C(OH) ₂ OH	-	0	109-110 (éter de petróleo)	40	7
	cx) 	C ₇ H ₁₇ OH	5-OH ₂	1	75 - 79 (gasolina)	24	9
890	cy) (CH ₃) ₂ OH	OH ₂ OH	5-OH ₂	1	111-112 (éter de petróleo)	30	9
	cz) (CH ₃) ₂ OH	(OH) ₂ OH	5-OH ₂	1	81 - 82 (éter de petróleo)	49	9
	de) 	HOCH ₂ OH ₂ OH	5-OH ₂	1	78 (agua)	69	7
895	df) 	HOCH ₂ OH ₂ OH ₂	5-OH ₂	1	95 - 96 (etanol/agua)	35	8
	dg) 	HOCH ₂ OH ₂ OH ₂	-	0	145-146 (metanol)	41	8
900	dh) 	HOCH ₂ OH ₂ OH ₂ OH ₂	-	0	88 - 89 (acetato de etilo)	40	8
905	di) 	(OH) ₂ OH ₂ OH ₂	-	0	84 - 85 (gasolina)	37	7

310814



R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión gO.	Rendimiento %	Obtención según el Ejemplo
910	ak) 	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ NH	0	95 - 96 (éter de petróleo)	39	7
915	al) 	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH OH ₃	0	106 - 107 (éter de petróleo)	51	6
	am) 	7-CH ₃	1	85 - 86 (etanol)	47	7
	an) 	7-CH ₃	1	135-136 (etanol)	65	9
920	ao) 	(CH ₃) ₂ CHNH	1	71 - 72 (hexano)	42	9

310804



23 JUL 1965

316804

Ejemplo 10

Clorhidrato de 2-(N-metilpiperacino)-4-morfolino-dihidrotieno
[3,4-d]pirimidina.

925 A 1,6 g (0,005 mol) de 2-(N-metilpiperacino)-4-morfolino-
dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, disueltos en 50 ml de acetato
de etilo absoluto, se añade ácido clorhídrico etérico hasta
que la solución es ácida al papel de Congo. El clorhidrato
precipitado es filtrado y lavado con poco acetato de etilo
absoluto.

930

Cristales blancos.

P.f. = 269°C. (etanol absoluto).

Rendimiento = 1,4 g (78% del teórico).

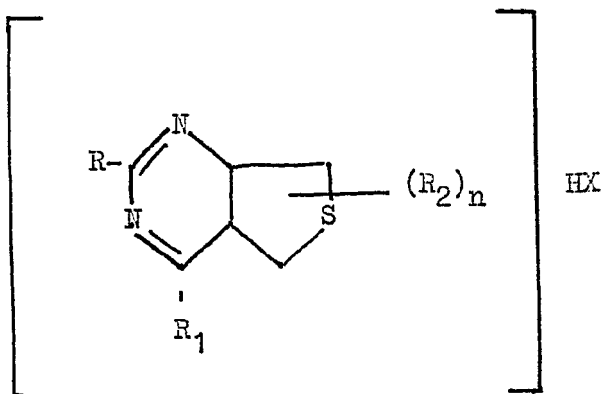
$C_{15}H_{24}ClN_5OS$ (357,93) Calc.: C 50,34 H 6,76 Cl 9,91

Hall.: 50,10 6,89 9,74

935

Las siguientes sales de la fórmula general

940



fueron obtenidas de la misma manera.

316804



	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendi- miento HX %
945		(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH	5-n-C ₅ H ₇	1	220-221 (etanol)	35 HCl
950	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHNH	5-CH ₃	1	218-220 (aceta- to de etilo)	36 HCl
	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH	5-CH ₃	1	259-260 (isopro- panol)	43 HCl
955	CH ₃	C ₄ H ₉ O	5-CH ₃	1	240 (isopropa- nol)	39 HCl
960	CH ₃		5-n-C ₃ H ₇	1	179-180 (gaso- lina)	47 HCl

Ejemplo 11

2-morfolino-4-hidracino-dihidrotieno/3,4-dpirimidina.

Se disuelven 4,0 g (0,0155 mol) de 2-morfolino-4-cloro-dihidro
965 tieno 3,4-dpirimidina en 300 ml de etanol absoluto.

Previa adición de 30 ml de hidrato de hidracina al 80%, se ca-
lienta 4 horas con reflujo.

En la solución clara, la sustancia deseada se separa por cris-
talización, encontrándose después del lavado con etanol en estado
970 de pureza analítica.

P.f. = 218-220° C.

Rendimiento = 2,2 g (56% del teórico).

C₁₀H₁₅N₅O₂ (253,34) Calc.: C 47,41 H 5,97 N 27,65
Hall.: 47,55 6,12 27,80

975 De la misma manera, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

a) 2-pirrolidino-4-hidracino-dihidrotieno/3,4-dpirimidina; p.f.

23 JUL 1965

219-221° C.

b) 2-morfolino-4-fenilhidracino-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina;
p.f. 197-199° C. (etanol).

980 c) 2-(N-metilpiperacino)-4-hidracino-dihidrotieno[3,4-d]pirimi-
dina; p.f. 215-217° C.

Ejemplo 12

2-morfolino-4-etoxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

985 A una solución de 0,4 g (0,017 mol) de sodio en 100 ml de
etanol absoluto, se añaden 4,0 g (0,0155 mol) de 2-morfolino-4-
cloro-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y se calienta durante 3 ho-
ras con reflujo. El producto que se cristaliza al enfriar es
filtrado y lavado bien con agua. Se obtienen cristales blan-
cos.

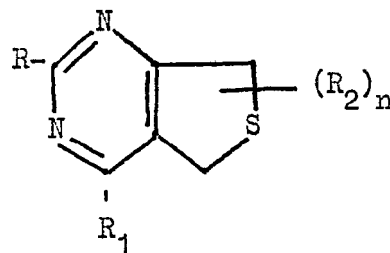
990 P.f. = 121° C. (etanol)

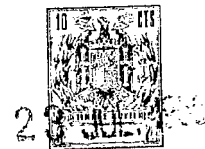
Rendimiento = 2,8 g (68% del teórico).

$C_{12}H_{17}N_3O_2S$ (267,36) Calc.: C 53,91 H 6,41 N 15,72

Hall.: 54,05 6,54 15,60

995 Se obtienen de la misma manera las siguientes dihidrotieno
[3,4-d]pirimidina de la fórmula general:





1.000	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %
1.005	a)	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ O	-	0	98 - 99 (metanol)	71
	b)	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ O	-	0	90 - 91 (metanol)	63
1.010	c)	C ₂ H ₅ O	-	0	112-114 (acetona)	57
1.015	d)	CH ₃ O	-	0	130-132 (metanol)	67
	e)	C ₂ H ₅ O	-	0	109-111 (etanol)	64
1.020	f)	CH ₃ O	-	0	115-116 (metanol)	47
	g)	C ₂ H ₅ O	-	0	90 - 92 (éter)	54
1.025	h)	CH ₃ O	-	0	147-148 (etanol)	56
1.030	i)	(CH ₃) ₂ CHO	-	0	142-143 (etanol)	73
	k)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O	-	0	77 - 78 (acetato de etilo)	36
1.035	l)	CH ₂ =CHCH ₂ O	-	0	107-108 (etanol al 90%)	40
	m)	C ₂ H ₅ O	5-CH ₃	1	118-119 (etanol)	29
1.040	n)	(CH ₃) ₂ CHO ₃	5-CH ₃	1	117-118 (metanol)	64



	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %
1.045		(CH ₃) ₂ CHO	7-CH ₃	1	88 - 89 (etanol)	58
1.050	p)	(CH ₃) ₂ CHO	-	0	85 - 86 (etanol 90%)	39
	q)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O	-	0	67 - 68 (acetato de etilo)	36
1.055	r) CH ₃	C ₃ H ₇ O	-	0	83 - 84 (éter de petróleo)	37
	s) CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂ O	-	0	87 - 88 (éter de petróleo)	49
1.060	t) CH ₃	C ₂ H ₅ O	5-CH ₃	1	93 - 94 (etanol 70%)	39
1.065	u)	C ₂ H ₅ O	7-CH ₃	1	60 - 61 (etanol)	51
	v) (CH ₃) ₂ N	CH ₃ O	5-CH ₃	1	79 - 80 (etanol 80%)	46
	w) (CH ₃) ₂ N	C ₂ H ₅ O	7-CH ₃	1	49 - 50 (etanol)	53
1.070	x) CH ₃	C ₄ H ₉ O	-	0	53 - 54 (gasolina)	61
	y) CH ₃ NH	C ₂ H ₅ O	-	0	140-141 (etanol)	40
	z) (CH ₃) ₂ N	C ₂ H ₅ O	-	0	87 - 89 (etanol)	56

316804



Ejemplo 13

1.075 2-morfolino-4-mercapto-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

Se calientan durante 3 horas a 120° C. (temperatura del baño) 7,2 g (0,03 mol) de 2-morfolino-4-oxi-dihidrotieno[3,4-d]pidimidina, 6,7 g (0,033 mol) de pentasulfuro de fósforo y 150 ml de piridina. Se vierte la solución de reacción muy caliente en 150

1.080 ml de agua, se calienta esta mezcla durante 2 horas sobre baño de vapor y se concentra a continuación a un volumen de aproximadamente 50 ml. Se filtran los cristales amarillos que se han separado y se lavan varias veces con agua.

P.f. = 207-209° C. (butanol).

1.085 Rendimiento = 6,0 g (78% del teórico).

C₁₀H₁₃N₃OS₂ (255,37) Calc.: C 47,03 H 5,13 S 25,11
Hall.: 46,91 5,25 24,98

Ejemplo 14

2-morfolino-4-metilmercapto-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

1.090 Se adiciona a 50° C., a gotas, con 10 g (0,7 mol) de yoduro de metilo, una solución agitada vigorosamente de 2,55 g (0,01 mol) de 2-morfolino-4-mercapto-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina en 40 ml de hidróxido potásico 2n.

1.095 Se separa inmediatamente por precipitación un producto cristalino.

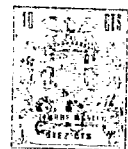
Se calienta lentamente a 50° C. la mezcla de reacción, se filtra todavía caliente y se lavan con agua los cristales que se han formado.

P.f. = 163-164° C. (etanol).

1.100 Rendimiento = 1,8 g (67% del teórico)

C₁₁H₁₅N₃OS₂ (269,40) Calc.: C 49,04 H 5,61 N 15,60
Hall.: 49,20 5,75 15,47

3100



Ejemplo 15

2-metil-4-morfolino-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

- 1.105 Se disuelven en 6 ml de morfolina 2,1 g (0,011 mol) de 2-metil-4-cloro-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y se calientan durante 4 horas con reflujo (temperatura del baño 150° C.). Previo enfriamiento, se adiciona la mezcla de reacción con agua, se filtra el producto cristalino que se separa y se lava varias veces con agua.
- 1.110

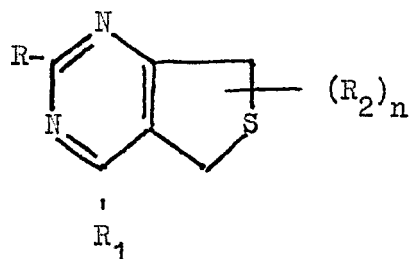
P.f. = 123-124° C. (acetona).

Rendimiento = 1,5 g (56% del teórico).

$C_{11}H_{15}N_3OS$ (237,33) Calc.: C 55,67 H 6,37 N 17,71

Hall.: 55,60 6,33 17,95

- 1.115 De manera análoga, se obtienen las siguientes dihidrotieno[3,4-d]pirimidina de la fórmula general:



1.120

310804



	R	R ₁	R ₂	n	Punto de fusión °C.	Rendimiento %
1.125	a) CH ₃		-	0	118-119 (acetato de etilo)	38
	b) CH ₃	H ₂ N	-	0	235-236 (dioxano)	44
	c) CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂ NH	-	0	86 - 87 (éter)	51
	d) CH ₃	(CH ₃) ₂ CHNH	5-n-C ₃ H ₇	1	137-138 (éter de petróleo)	83
1.130	e) C ₆ H ₅		-	0	168-169 (etanol)	79
1.135	f) C ₆ H ₅		-	0	169-170 (etanol)	61
	g) C ₆ H ₅		5-CH ₃	1	120-121 (etanol)	31

1.140 Ejemplo 16

2-fenil-4-etoxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina.

Se añaden 4 g (0,016 mol) de 2-fenil-4-cloro-dihidrotieno [3,4-d]pirimidina a una solución etanólica de 0,37 g (0,016 g-átomos) de sodio.

1.145 Se calienta durante 2 horas con reflujo y se decanta a continuación el disolvente.

Se frota con agua el residuo y se filtra.

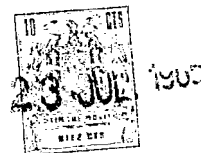
P.f. = 115-116°C. (etanol).

Rendimiento = 1,8 g (44% del teórico).

1.150 C₁₄H₁₄N₂OS (258,34) Calc.: C 65,10 H 5,46 N 10,85
Hall.: 65,20 5,59 11,01

De la misma manera, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

316804

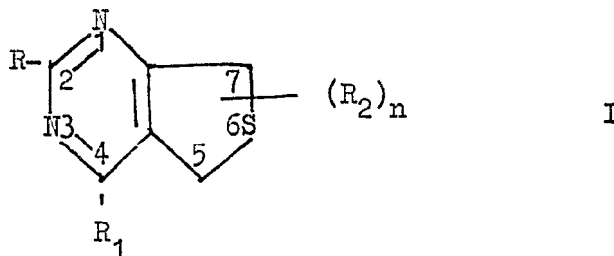


- 1.155 a) 2,3-di-metoxi-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina, partiendo de 2-metoxi-4-cloro-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina y de metilato de sodio; p.f. 134-135° C. (etanol).

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas dihidrotieno- $[3,4-d]$ pirimidinas de la fórmula

1.160



- 1.165 - donde R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un resto inferior de alquilo, un resto de arilo o de aralquilo, que pueden ambos llevar como sustituyentes en el núcleo aromático átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi o grupos amino, monoalquilo o dialquilamino,

1.170 un grupo hidroxilo libre o que lleva como sustituyente un grupo inferior alquilo, alcoxialquilo, mono- o dialquil-aminoalquilo o aralquilo,

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

1.175

o un resto - N $\begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$, representando R₃ un átomo de hidrógeno, un grupo amino libre, un resto inferior de alquilo, de hidroxialquilo, de alcoxialquilo, de alquil-tioalquilo, de halógenoalquilo, de aminoalquilo, de mono- o dialquilaminoalquilo, de arilo, de

316804



1.180 aralquilo, de cicloalquilo o de piridilo, y R_4 representa un átomo de hidrógeno, un resto inferior de alquilo o de hidroxialquilo, o, juntamente con R_3 y el átomo de nitrógeno, representa un anillo heterocíclico, que pueden eventualmente llevar como

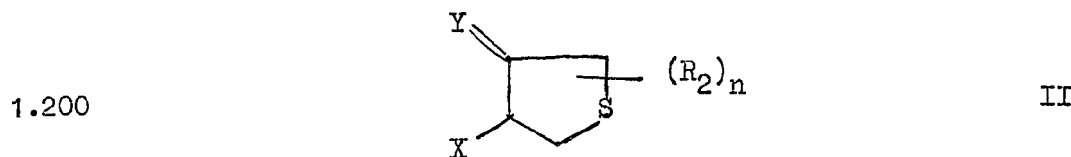
1.185 do por otro átomo de nitrógeno, y que puede eventualmente llevar como sustituyentes restos inferiores de alquilo o de arilo, R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo libre o que lleva los sustituyentes indicados bajo R, un grupo mercapto libre o que lleva los sustituyentes indicados

1.190 bajo R, o el resto $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, donde R_3 y R_4 tienen el significado anteriormente indicado,

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 o dialquilamino, y n representa el número 0, 1 o 2 -

1.195 y de sus sales ácidas y respectivamente alcalinas, caracterizado por el hecho de

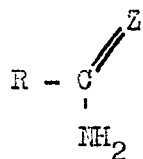
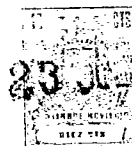
A). transformarse un tetrahidrotiofeno de la fórmula



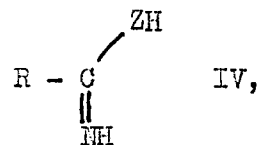
donde R_2 y n tienen los significados indicados, X es un derivado funcional capaz de reacción de un grupo carboxílico, especialmente un resto de tioamida de ácido carbalcoxílico, nitrílico, amidínico, carboamidico o carboxílico, y X representa un grupo

1.205 po oxo o imino, con un compuesto de la fórmula

3168-A

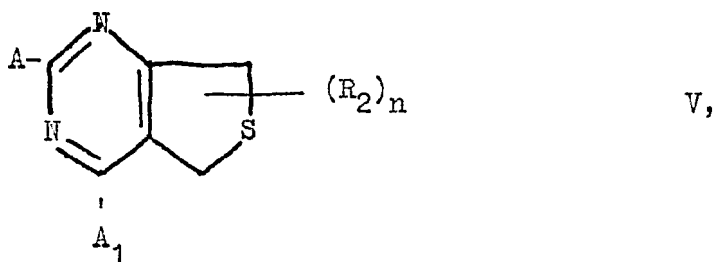


y respectivamente su forma tautómera



1.210 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, a 20°-200° C., preferiblemente a un pH de 8-10, en un disolvente inerte, o

1.215 B). reaccionar a temperaturas comprendidas entre 0 y 200° C., ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte y eventualmente en presencia de un medio antihidrácido de halógeno, un compuesto de la fórmula



1.220

- donde R y n tienen el significado indicado 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 para R y R₁ - con un compuesto de la fórmula R₅H, donde R₅ representa un grupo hidroxilo o mercapto libre o que lleva los sustituyentes indicados en la definición de R y R₁, o el resto - N $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$, teniendo

1.225

1.230 R₃ y R₄ los significados indicados,

310804



1965

- y, de obtenerse por uno de los procedimientos A o B un compuesto en el cual R y/o R₁ representan grupos hidroxilo, mercapto o amino libres, se sustituyen éstos eventualmente, en fase ulterior, de manera en sí conocida, y/o de obtenerse por uno de los procedimientos A o B un compuesto en el cual R y/o R₁ representan grupos mercapto libres o sustituidos, éstos son eventualmente transformados en hidrógeno, de manera conocida, en fase ulterior, y/o de obtenerse por uno de los procedimientos A o B un compuesto que contiene un resto básico, éste es transformado eventualmente, en fase ulterior y de manera conocida, en su sal ácida de adición, y/o, de obtenerse por uno de los procedimientos A o B un compuesto que contiene un grupo hidroxilo o mercapto libre, éste es transformado eventualmente, en fase ulterior y de manera conocida, en una sal alcalina.
- 1.235
- 1.240
- 1.245
- 1.250
- 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de que, en la reacción con un compuesto de la fórmula R₅H, donde R₅ representa un grupo hidroxilo o mercapto libre o que contiene sustituyentes, se parte de un compuesto de la fórmula V en la que A y/o A₁ representa un átomo de halógeno.
- 3). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIHIDROTIENO-
[3,4-d]-PIRIMIDINAS.
- 1.255
- Esta Me-

31-80A



moria consta de cuarenta y cinco hojas y la presente foliadas
y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 20 de Marzo de 1.965

baenly