371373

P.- 42.396 10 A

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION **por** 20 **años**

a nombre de PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA JUAN DE LA CIERVA y LABORATORIOS MADE, S.A.

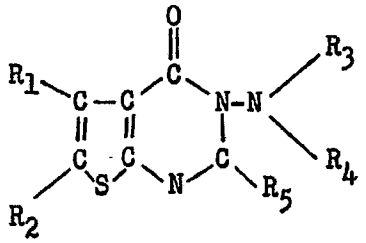
~~entidad y de nacionalidad~~ entidades españolas

con domicilio en Serrano 150 y Avenida de Burgos Km. 5,850, respectivamente, ambas en Madrid.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4-OXO-3-AMINO-3,4-DIHIDRO-TIENO[3,2-d]PIRIMIDINA SUSTITUIDOS" (Clase Internacional C07d)

15.9.69

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de 4-oxo-3-amino-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]-piridina sustituidos, que tienen la siguiente fórmula general (I)



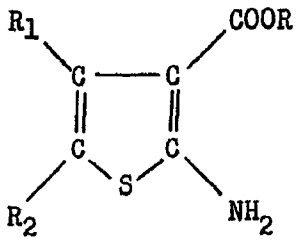
(I)

en la que R_1 y R_2 representan hidrógeno, radicales alquilo con o sin ramificaciones, radicales arilo o heteroarilo con o sin sustituyentes adicionales, o bien, reunidos, una cadena polimetilénica de tres a seis eslabones, o una cadena heterocarbonada, también de tres a seis eslabones, con oxígeno, azufre o nitrógeno como heteroátomos; R_3 y R_4 representan hidrógeno, radicales alquilo de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con o sin grupos funcionales adicionales, o bien, reunidos, forman con el átomo de nitrógeno que los soporta un nuevo ciclo de cuatro a siete eslabones que, en ciertos casos, puede incluir un segundo heteroátomo; y R_5 representa, según los casos, hidrógeno, radicales alquilo sencillos que pueden ser portadores de una función oxigenada o nitrogenada, o bien radicales arilo o heteroarilo, con o sin sustituyentes adicionales.

La presente invención se refiere también a la obtención de sales de estos compuestos fisiológicamente aceptables.

El procedimiento que corresponde a la presente invención se caracteriza porque un compuesto que tie-

ne la fórmula general (II)

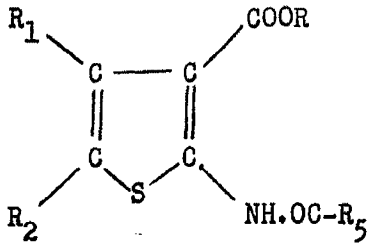


(II)

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes y R es un resto alquilo sencillo, se hace reaccionar con un ácido de fórmula general (III)

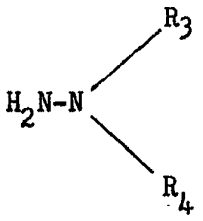
$$R_5 — COOH \qquad (III)$$

en la que R_5 tiene el significado antes indicado, o con un derivado adecuado suyo, tal como el anhidrido o el haluro correspondientes, en las condiciones habituales de formación de amidas, de forma que los compuestos obtenidos, de fórmula general (IV)



(IV)

en la que R_1 R_2 R_5 y R tienen la significación antes indicada, se hacen reaccionar finalmente con hidrazinas de fórmula general (V)

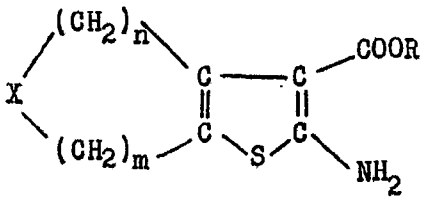


(V)

en la que R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado, en un disolvente adecuado, preferentemente de tipo alcohó

lico, o incluso sin disolvente, llevándose a cabo la reacción por calefacción a reflujo o en autoclave y a temperaturas comprendidas entre 70 y 150ºC, siendo aconsejable, en ciertas ocasiones, la presencia de un catalizador de tipo básico, tal como el etóxido de sodio. Y, si así se desea, el compuesto obtenido se convierte en una sal.

Los materiales de partida para el procedimiento de esta invención, o sea los compuestos de fórmula general (II), son en parte nuevos. Tal es, especialmente, el caso en que R_1 y R_2 en la fórmula general (II) forman, reunidos, una cadena heterocarbonada de tres a seis eslabones, con oxígeno, azufre o nitrógeno como heteroátomos, tal como se representa en la fórmula general (VI):

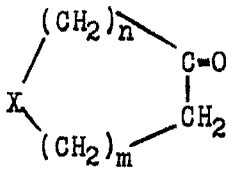


(VI)

en la que R tiene el significado antes indicado, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un grupo imino, con o sin sustituyentes, y n y m son números enteros, cuya suma está comprendida entre 2 y 5.

Estos compuestos de fórmula general (VI) pueden prepararse, según los casos, por uno de los tres siguientes procedimientos basados en descripciones generales de K. Gewald y colaboradores, publicadas en Chem. Ber., 99, 94 (1966), y Chem. Ber., 98, 3571 (1965):

1º. Por reacción entre un compuesto de fórmula general (VII)



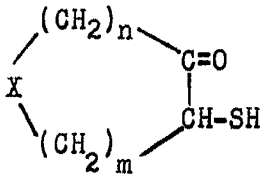
(VII)

en la que X, m y n tienen el significado antes indicado, con esteres del ácido cianoacético de fórmula general (VIII)

$$NC-CH_2-COOR \qquad (VIII)$$

en la que R tiene la significación ya indicada, y azufre, en presencia de un catalizador básico, tal como morfolina o dietilamina, y en el seno de un disolvente, preferentemente alcohólico.

2º. Por reacción entre un compuesto de fórmula general (IX)



(IX)

en la que X, m y n tienen la misma significación que antes, con un ester del ácido cianoacético de fórmula general (VIII) en el seno de un disolvente adecuado, preferentemente alcohólico, y en presencia de un catalizador básico, tal como la dietilamina o la morfolina.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de esta invención. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados (ºC).

EJEMPLO 1

2-Amino-3-etoxicarbonil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [2,3-c]-piridina (VIII, X=N-CH_3, n=2, m=1, R=C_2H_5)

Sobre una disolución de 11,3 g (0,1 mol) de N-metil-4-piperidona y 11,3 g (0,1 mol) de cianoacetato de etilo en 20 ml de etanol, se añaden con agitación 3,5 g (0,11 atom-g) de azufre. Manteniendo la agitación y cuidando que la temperatura no se eleve por encima de los 40-50ºC, se añaden gota a gota 10 ml de morfolina. La mezcla adquiere un color rojizo y el azufre desaparece lentamente. Al cabo de unas tres horas, se diluye con un volumen doble de agua y se abandona en la nevera durante doce horas. Finalmente, el sólido que se separa se filtra y se recristaliza de etanol-agua. P.f. 93ºC.

EJEMPLO 2

2-Acetilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno (IV, R=C_2H_5, R_1=C_6H_5, R_2=H, R_5=CH_3)

14,8 g (0,06 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil--4-fenil-tiofeno se calientan a reflujo, durante 45 minutos, con 25 ml de anhidrido acético. Al cabo de este tiempo, la mezcla fría se vierte sobre hielo para descomponer el exceso de anhidrido acético y se filtra el sólido que se separa. Recristalizado de poco etanol, funde a 100ºC.

EJEMPLO 3

2-Acetilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno (IV, R=C_2H_5, R_2=CH_3, R_5=CH_3)

13,05 g (0,05 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno se disuelven en 20 ml de anhidrido acético y el conjunto se calienta a reflujo durante

media hora. Al cabo de este tiempo y una vez fría, se vierte la mezcla sobre hielo picado. De esta forma, se separa un aceite, que, posteriormente, solidifica. Recristalizado de poco etanol, funde a 85ºC.

EJEMPLO 4

2-Acetilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno (IV, $R=C_2H_5$, $R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_5=CH_3$)

11,1 g (0,06 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno se calientan a reflujo, durante media hora, con 25 ml de anhidrido acético. Al cabo de este tiempo, y una vez fría, se vierte la mezcla sobre hielo picado para descomponer el exceso de anhidrido acético. Con ello, se separa un aceite que lentamente solidifica. Recristalizado de etanol, funde a 75ºC.

EJEMPLO 5

2-Propionilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno (IV, $R=C_2H_5$, $R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_5=C_2H_5$)

9,25 g (0,05 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno se calientan a reflujo, durante media hora, con 30 ml de anhidrido propiónico. Una vez fría, se vierte la mezcla sobre hielo picado y el aceite que se separa, que luego solidifica, se recristaliza de etanol. P.f. 60ºC.

EJEMPLO 6

2-Propionilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno (IV, $R=C_2H_5$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_5=C_2H_5$)

12,35 g (0,05 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno se calientan a reflujo, durante una hora, con 30 ml de anhidrido propiónico. Al cabo de este

tiempo, la mezcla fría se vierte sobre hielo picado para descomponer el exceso de anhidrido propiónico. Se separa así un aceite, que lentamente solidifica. Recristalizado de etanol, funde a 78ºC.

EJEMPLO 7

2-Benzoilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno (IV, $R=C_2H_5$, $R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_5= C_6H_5$)

Sobre una solución etérea de 5,55 g (0,03 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno, se añaden lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 10ºC, 5,9 g (0,038 moles) de cloruro de benzoilo. Al cabo de dos horas de agitación, la solución etérea se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtiene el producto como un sólido blanco que, recristalizado de etanol, funde a 142ºC.

EJEMPLO 8

2-Benzoilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno (IV, $R=C_2H_5$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_5=C_6H_5$)

Sobre una solución etérea de 7,41 g (0,03 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno, se añaden, con agitación y procurando mantener la temperatura por debajo de 10ºC, 5,9 g (0,038 moles) de cloruro de benzoilo. Al cabo de unas dos horas, se filtra el sólido que se separa y se lava con bicarbonato sódico acuoso y con agua. La solución etérea se somete a esta misma serie de lavados y, una vez seca sobre sulfato sódico anhidro, se destila.

Queda un residuo sólido que se une al producto antes filtrado. Recristalizado de etanol, funde a 159ºC.

EJEMPLO 9

2-Benzoilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno (IV, $R=C_2H_5$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=CH_3$, $R_5=C_6H_5$)

Operando de la misma forma que se ha descrito en el ejemplo 8, con 7,83 g (0,03 moles) de 2-amino-3-etoxi-carbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno, se obtiene el producto en forma de cristales blancos que, recristalizados de etanol, funden a 139ºC.

EJEMPLO 10

3-Amino-2-metil-5-fenil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno [3,2-d] pirimidina (I, $R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=H$, $R_5=CH_3$)

2,89 g (0,01 mol) de 2-acetilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno, disueltos en 25 ml de etanol, se calentaron a reflujo, durante cuatro horas, con 10 ml de hidrato de hidrazina. Una vez fría la mezcla se vierte sobre agua (50-100 ml) y el sólido que se separa se filtra, se lava con agua y se recristaliza de etanol. P.f. 192ºC.

EJEMPLO 11

3-amino-2-metil-4,5-tetrametilen-4-oxo-3,4-dihidro-tieno [3,2-d]-pirimidina (I, $R_1+R_2=(CH_2)_4$, $R_3=R_4=H$, $R_5=CH$)

Una disolución de 2,67 g (0,01 mol) de 2-acetilamino-3-etoxicarbonil-4,5-tetrametilen-tiofeno y 10 ml de hidrato de hidrazina, en 25 ml de etanol, se calienta a reflujo durante 6 horas. Al cabo de este tiempo, se

vierte sobre agua fría (100 ml) y el sólido que se separa se recristaliza de etanol. P.f. 140ºC.

EJEMPLO 12

3-Amino-2,6-dimetil-5-fenil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d] pirimidina (I, R_1= C_6H_5, R_2=R_5=CH_3, R_3= R_4= H)

3,0 g (0,01 mol) de 2-acetilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno, disueltos en 30 ml de etanol, se calientan a reflujo durante 6 horas, con 10 ml de hidrato de hidrazina. Al cabo de este tiempo, se vierte la mezcla sobre agua fría y el sólido que se separa se recristaliza de etanol. P.F. 169ºC.

EJEMPLO 13

3-Amino-2,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d] pirimidina (I, R_1=R_5=CH_3, R_2= R_3= R_4= H)

Procediendo como en los ejemplos 10, 11 y 12, con 2,27 g (0,01 mol) de 2-cetilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno y 10 ml de hidrato de hidrazina, se obtiene el producto con un p. de f. de 160ºC, una vez recristalizado de etanol.

EJEMPLO 14

3-Amino-2-etil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d] pirimidina (I, R_1=CH_3, R_2= R_3=R_4=H, R_5= C_2H_5)

4,82 g (0,02 moles) de 2-propionilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno, disueltos en 50 ml de etanol, se calientan a reflujo, durante 8 horas, con 20 ml de hidrato de hidrazina. La mezcla resultante, una vez fría, se vierte sobre agua (200 ml) y el sólido que se separa se re-

cristaliza de etanol. P. f. 144ºC.

EJEMPLO 15

3-Amino-2-etil-5-fenil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno [3,2-d] pirimidina (I, $R_1=C_6H_5$, $R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=C_2H_5$)

Procediendo como en el ejemplo 14, con 6,06 g (0,02 moles) de 2-propionilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno y 20 ml de hidrato de hidrazina, se obtiene el producto en forma de cristales blancos de p.f. 156ºC, una vez recristalizado de etanol.

EJEMPLO 16

3-amino-2-etil-5-fenil-6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno [3,2-d] pirimidina (I, $R_1=C_6H_5$, $R_2=CH_3$, $R_3=R_4=H$, $R_5=C_2H_5$)

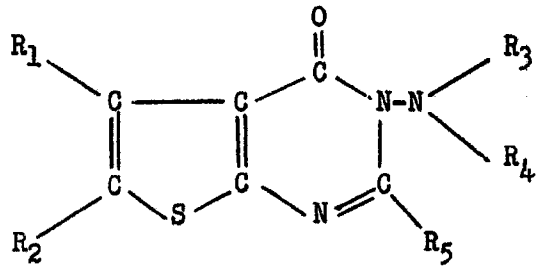
11 g (0,031 moles) de 2-propionilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno, disueltos en 70 ml de etanol, se calientan a reflujo, durante ocho horas, con 30 ml de hidrato de hidrazina. Diluyendo con agua (500 ml) la mezcla fría se obtiene el producto en forma de cristales blancos que, una vez recristalizados de etanol, funden a 171ºC.

- REIVINDICACIONES -

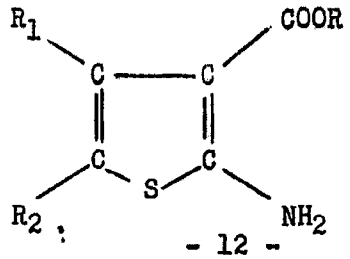
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª.- Procedimiento para la obtención de de-

rivados de 4-oxo-3-amino-3,4-dihidro-tieno [3,2-d] pirimidina sustituidos, con la fórmula general



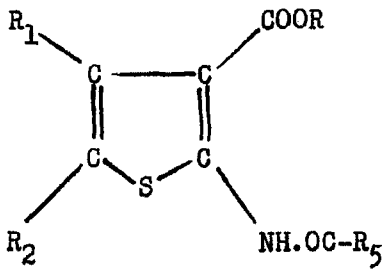
en la que R_1 y R_2 representan hidrógeno, radicales alquilo con o sin ramificaciones, radicales arilo o heteroarilo, con o sin sustituyentes adicionales, o bien, reunidos, una cadena polimetilénica de tres a seis eslabones, o una cadena heterocarbonada también de tres a seis eslabones, con oxígeno, azufre o nitrógeno como heteroátomos; R_3 y R_4 representan hidrógeno, radicales alquilo de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con o sin grupos funcionales adicionales, o bien reunidos, forman con el átomo de nitrógeno que los soporta un nuevo ciclo de cuatro a siete eslabones, que, en ciertos casos, puede incluir un segundo heteroátomo; y R_5 representa, según los casos, hidrógeno, radicales alquilo sencillos que pueden ser portadores de una función oxigenada o nitrogenada, o bien radicales arilo o heteroarilo, con o sin sustituyentes adicionales. Así como las sales fisiológicamente aceptables de estos compuestos. El procedimiento se caracteríza porque un compuesto que tiene la fórmula general



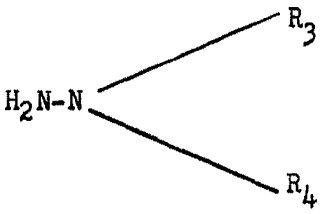
en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes y R es un resto alquilo sencillo, se hace reaccionar con un ácido de fórmula general

$$R_5\text{-COOH}$$

en la que R_5 tiene el significado antes indicado, o con un derivado adecuado suyo, tal como el anhidrido o el haluro correspondientes, en las condiciones habituales de formación de amidas, de forma que los compuestos obtenidos, de fórmula general



en la que R_1, R_2, R_5 y R tienen la significación antes indicada, se hacen reaccionar finalmente con hidrazinas de fórmula general



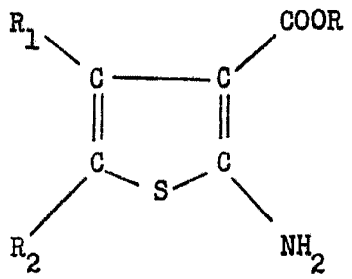
en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado antes indicado, y si así se desea, el compuesto obtenido se convierte en una sal.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado por llevar a cabo la reacción en disolventes adecuados, preferentemente de tipo alcohólico, y

a temperaturas comprendidas entre 70 y 150ºC.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado por emplear etóxido sódico como catalizador.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado por emplear derivados de 2-amino-3-etoxicarboniltiofeno de fórmula general



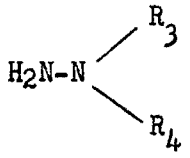
en la que R_1, R_2 y R tienen los mismos significados que antes, como materiales de partida.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª caracterizado por emplear ácidos de fórmula general

R_5-COOH

en la que R_5 tiene el mismo significado de siempre, o derivados suyos tales como los anhidridos o haluros correspondientes, como materiales de partida.

6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª caracterizado por emplear hidrazinas de fórmula general



27.3.72

en la que R_3 y R_4 tienen los mismos significados que antes, como materiales de partida.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3 caracterizado por emplear hidrazina.

8ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 4-oxo-3-amino-3,4-dihidro-tieno [3,2-d] - pirimidina sustituidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 ABR. 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder