

401633

10 ABR. 1972

P.-50.546

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	C07D
para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años	

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad española

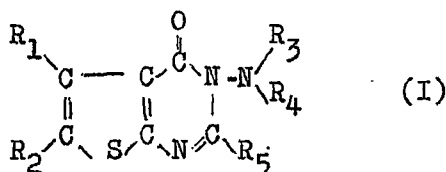
establecida en Avenida de Burgos Km. 5,850, Madrid,

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
4-OXO-3-amino-3,4-DIHI-DRO-TIENO [3,2-d]PIRIMIDINA  
SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional C07d)

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]-pirimidina sustituidos, que tienen la siguiente fórmula general (I)

5



10 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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<sub>5</sub> 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.

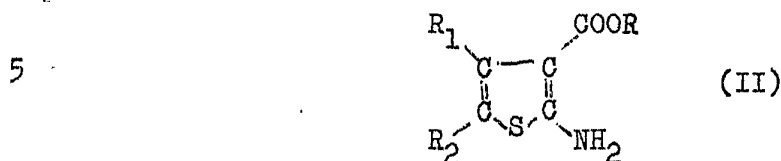
15

20

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

25

El procedimiento que corresponde a la presente invención se caracteriza porque un compuesto que tiene la fórmula general (II)



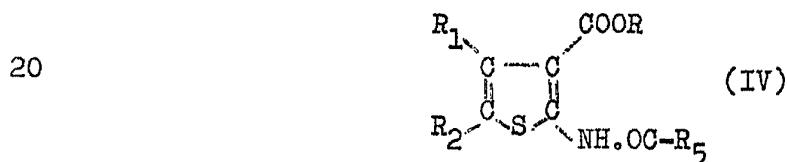
en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes y R es un resto alquilo sencillo, se hace reaccionar con un ácido de fórmula general (III)

10



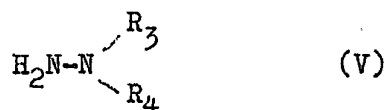
en la que  $R_5$  tiene el significado antes indicado, o con un derivado adecuado suyo, tal como el anhídrido o el haluro correspondientes, en las condiciones habituales de formación de amidas, de forma que los compuestos obtenidos, de fórmula general (IV)

15



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)

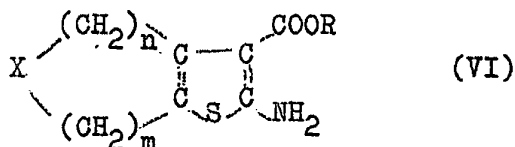
25



5 en la que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen el significado antes indicado, en un disolvente adecuado, preferentemente de tipo alcohólico, o incluso sin disolvente, llevándose a cabo la reacción por calefacción a reflujo o en autoclave y a temperaturas comprendidas entre 70 y 150°C, 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  
10 obtenido se convierte en una sal.

Los materiales de partida para el procedimiento de esta invención, o sea los compuestos de fórmula general  
15 (II), son en parte nuevos. Tal es, especialmente, el caso en que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  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)

20



25 en la que R tiene el significado antes indicado, X representa





Sobre una disolución de 11,3 g (0,1 mol) de N-metil-4-piperidona y 11,3 g (0,1 mol) de cianoacético 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 40-50°C, se añaden gota a gota 10 ml de morfina. 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. 93°C.

#### EJEMPLO 2

2-Acetilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno (IV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>)

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 anhídrido acético. Al cabo de este tiempo, la mezcla fría se vierte sobre hielo para descomponer el exceso de anhídrido acético y se filtra el sólido que se separa. Recristalizado de poco etanol, funde a 100°C.

#### EJEMPLO 3

2-Acetilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno (IV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>)

13,05 g (0,05 moles) de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-

tiofeno se disuelven en 20 ml de anhídrido 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 85°C.

#### EJEMPLO 4

2-Acetilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno (IV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>)

10 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 anhídrido acético. Al cabo de este tiempo, y una vez fría, se vierte la mezcla sobre hielo picado para descomponer el exceso de anhídrido acético. Con ello, se separa un aceite que  
15 lentamente solidifica. Recristalizado de etanol, funde a 75°C.

#### EJEMPLO 5

2-Propionilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno (IV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>5</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

20 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 anhídrido 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 60°C.

25

EJEMPLO 6

2-Propionilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno (IV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>5</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

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 anhídrido propiónico. Al cabo de este tiempo, la mezcla fría se vierte sobre hielo picado para descomponer el exceso de anhídrido propiónico. Se separa así un aceite, que lentamente solidifica. Recristalizado de etanol, funde a 78°C.

10

EJEMPLO 7

2-Benzoilamino-3-etoxicarbonil-4-metil-tiofeno (IV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>5</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

15 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 10°C, 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  
20 producto como un sólido blanco que, recristalizado de etanol, funde a 142°C.

EJEMPLO 8

25 2-Benzoilamino-3-etoxicarbonil-4-fenil-tiofeno (IV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

$R_1=C_6H_5$ ,  $R_2=H$ ,  $R_5=C_6H_5$ )

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 10°C, 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 159°C.

#### 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-etoxicarbonil-4-fenil-5-metil-tiofeno, se obtiene el producto en forma de cristales blancos que, recristalizados de etanol, funden a 139°C.

#### 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-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. 192°C.

5 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,  
10 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. 140°C.

EJEMPLO 12

15 3-Amino-2,6-dimetil-5-fenil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno [3,2-d]pi-  
rimidina (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.  
20 Al cabo de este tiempo, se vierte la mezcla sobre agua fría  
y el sólido que se separa se recristaliza de etanol. P. f.  
169°C.

EJEMPLO 13

3-Amino-2,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno [3,2-d] pirimidina

(I,  $R_1=R_5=CH_3$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$ )

5 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 160°C, una vez recristalizado de etanol.

EJEMPLO 14

10 3-Amino-2-etil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno [3,2-d] pirimidina

(I,  $R_1=CH_3$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$ ,  $R_5=C_2H_5$ )

15 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 recristaliza de etanol. P.f. 144°C.

EJEMPLO 15

20 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. 156°C, 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-  
5 fenil-5-metil-tiofeno, disueltos en 70 ml de etanol, se ca-  
lientan a reflujo, durante ocho horas, con 30 ml de hidrato de  
hidrazina. Diluyendo con agua (500 ml) la mezcla fría se obtie-  
ne el producto en forma de cristales blancos que, una vez re-  
cristalizados de etanol, funden a 171°C.

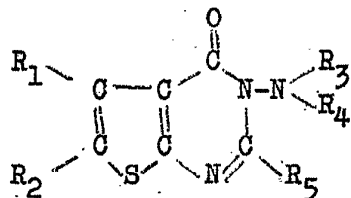
10.

REIVINDICACIONES

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

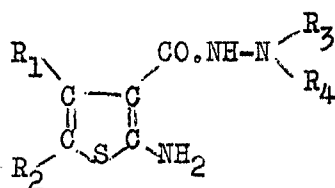
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de  
4-oxo-3-amino-3,4-dihidro-tieno [3,2-d]pirimidina sustituidos,  
de fórmula general

20



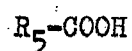
en la que  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, radicales alquilo  
 con o sin ramificaciones, radicales arilo o heteroarilo, con  
 o sin sustituyentes adicionales, o bien, reunidos, una cade-  
 na polimetilénica de tres a seis eslabones, o una cadena  
 5 heterocarbonada también de tres a seis eslabones, con oxígeno,  
 azufre o nitrógeno como heteroátomos;  $R_3$  y  $R_4$  represen-  
 tan hidrógeno, radicales alquilo de cadena lineal o ramifi-  
 cada, de uno a siete átomos de carbono, con o sin grupos fun-  
 cionales adicionales, o bien, reunidos, forman con el átomo de  
 10 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  
 15 heteroarilo, con o sin sustituyentes adicionales, así como  
 las sales fisiológicamente aceptables de estos compuestos,  
 caracterizado porque un compuesto de fórmula general

20



25

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen la misma significación  
 que antes, se hace reaccionar con un ácido de fórmula ge-  
 neral

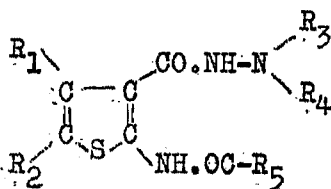


en la que  $R_5$  tiene la misma significación que antes, o con un derivado suyo adecuado, tal como el anhídrido o el haluro correspondientes.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado por emplear glicerina como disolvente para la ciclación de los compuestos de fórmula general

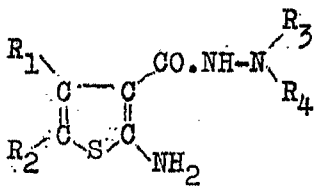
10



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.

15

3.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado por emplear hidrazidas del ácido 2-amino-tiofen-3-carboxílico de fórmula general

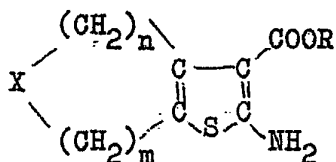


20

como materiales de partida, teniendo  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  la misma significación de siempre.

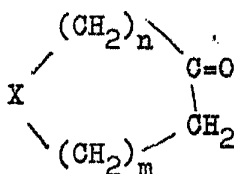
4.- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general

25



5 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, caracterizado porque un compuesto carbonílico de fórmula general

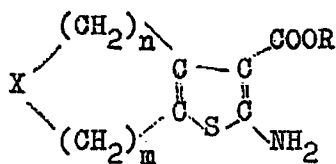
10



15 en la que X, m y n tienen la misma significación que antes, se hace reaccionar con un ester del ácido cianoacético y azufre en presencia de un catalizador básico.

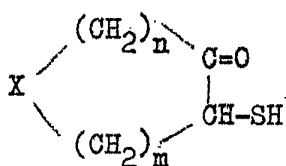
5.- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general

20



25 en la que R, X, m y n tienen el mismo significado de siem-

pre, caracterizado porque un compuesto de fórmula general

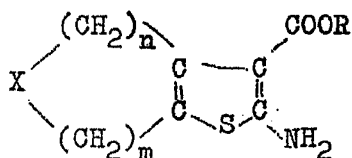


5

en la que X, m y n tienen la significación antes indicada, se hace reaccionar con un ester del ácido cianoacético en presencia de un catalizador básico.

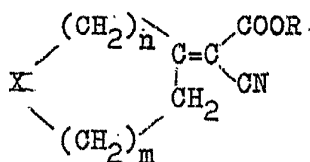
6.- Procedimiento para la preparación de com-  
puestos de fórmula general

10



15

en la que R, X, m y n tienen la significación antes indicada, caracterizado porque un compuesto de fórmula general



20

en la que R, X, m y n tienen la misma significación de siempre, se hace reaccionar con azufre en presencia de un catalizador básico.

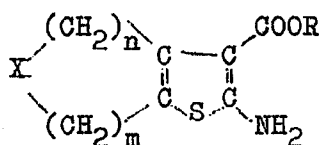
25

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> caracterizado por emplear morfolina como catalizador básico.

5 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> caracterizado por emplear dietilamina como catalizador básico.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> caracterizado por emplear como materiales de partida, entre otros, compuestos de fórmula general

10



15 en la que R, X, m y n tienen el significado antes indicado.

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

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

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas por una sola cara.

10 ABR. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Ezaburu  
For Power