

51320

26 123 1974

425699

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7D

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.

entidades de nacionalidad ESPAÑOLA

con domicilio en JUAN DE LA CIERVA, nº 3. MADRID-6 y AVENIDA DE BURGOS, Km. 5,850. MADRID-34

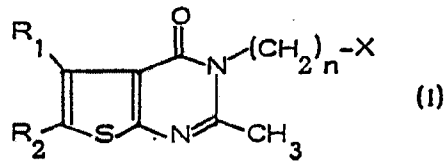
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 4-OXO-3,4-DIHI-DRO-TIENO [3,2-d] PIRIMIDINA 3-(ω-ALQUIL SUSTITUIDOS)

del que son inventores: RAMON MADROÑERO PELAEZ
SALVADOR VEGA NOVEROLA
JOAQUIN DEL RIO ZAMBRANA y
CRISTOBAL MARTINEZ ROLDAN

21 ENE. 1976

- 2 -

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de prepara-
 ción de ciertos derivados de 4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina,
 portadores de un sustituyente funcional en la posición ω del grupo alquí-
 lo de la posición 3, y caracterizados por la fórmula general (I) siguien-
 5 te



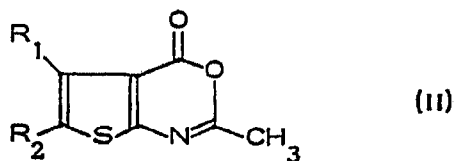
10 en la que los sustituyentes R_1 y R_2 representan, individual e indistinta-
 mente, hidrógeno o metilo, o bien, reunidos, una cadena polimetilénica
 de cuatro o de cinco eslabones;

n es un número entero que, según los casos, es 2 ó 3; y

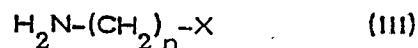
15 X es un grupo alcoxilo inferior, de uno a tres átomos de carbono, o un
 grupo dialquilamino inferior de uno o dos átomos de carbono, o un radi-
 cal N-pirrolidino, o un radical N-piperidino, o un radical N-morfolino,
 o un radical N-piperazino- N' -sustituido.

El procedimiento a que se refiere esta invención se caracteriza
 porque un compuesto, que tiene la fórmula general (II) siguiente

20



25 en la que los sustituyentes R_1 y R_2 tienen la significación antes indica-
 da, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (III) siguien-
 te

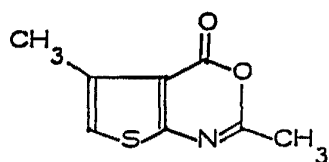


30 en la que tanto n como X tienen la significación antedicha, en condiciones
 que facilitan la eliminación, separación o aprovechamiento irreversi-

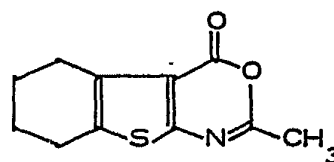
bles del agua formada;

y, si así se desea, los compuestos de fórmula general (I) se transforman en sales.

Algunos de los derivados de 2-metil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina de fórmula (II), que se emplean como materiales de partida en el procedimiento de esta invención, han sido descritos previamente por V. I. Shvedov, A. N. Grinev (Khim. Geterotsikl. Svedin. Vol. 4, pag. 515, 1966; Chem. Abstr., 66, 37709, 1967) y por M. S. Manhas, S. D. Sharma y S. G. Amin (J. Medicinal Chemistry, Vol. 15, pag. 106, 1971), entre otros autores. Tal es, por ejemplo, el caso de los compuestos (IIa) y (IIb), que se encuentran incluidos dentro de la fórmula general (II) de productos de partida.

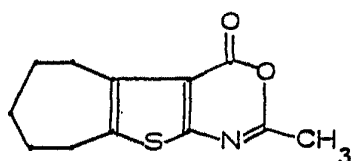


(IIa)



(IIb)

Otros, por el contrario, no habían sido obtenidos previamente. Tal es, entre otros, el caso de la 2-metil-5,6-pentametileno-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina, de fórmula (IIc)

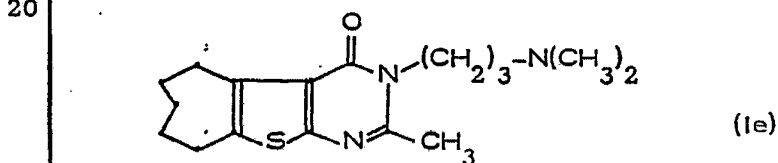
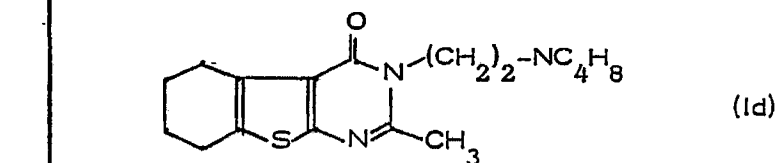
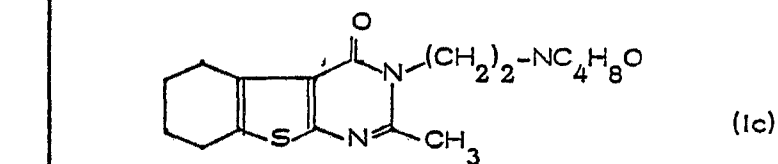
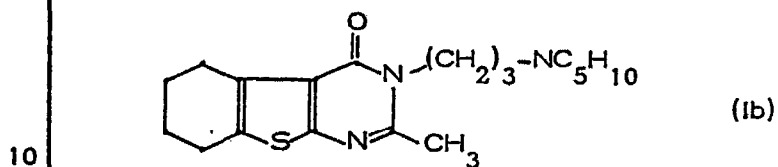
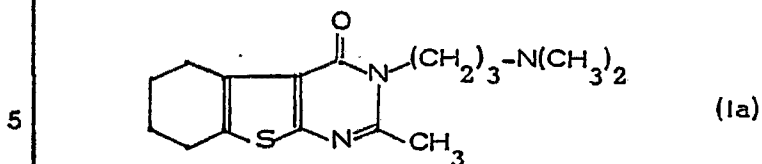


(IIc)

que hubo de ser obtenida, para desarrollar esta invención, siguiendo un procedimiento similar al descrito por los mencionados autores.

Cinco de los compuestos que se incluyen dentro de la fórmula general (I) han sido obtenidos previamente por V. P. Arya (Indian Journal of Chemistry, Vol. 10, pag. 1141, 1972), aunque por un procedimiento

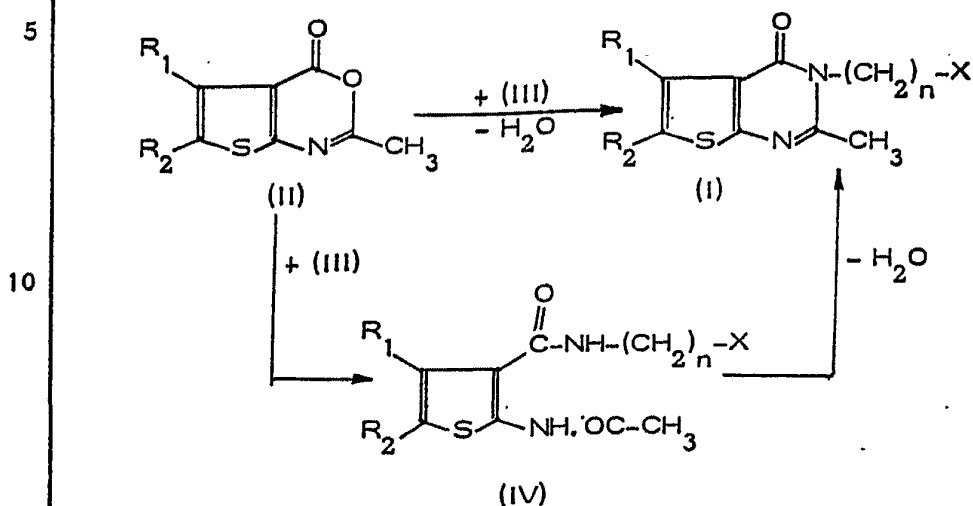
1 diferente al de la invención objeto de esta Patente. Se trata de los com-
puestos (1a-e), cuyas fórmulas se dan a continuación



25 todos ellos preparados por N-aminoalquilación de la sal sódica de la co-
respondiente 4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina con el adecuado
cloruro de aminoalquilo, y aislados como tales compuestos o como sales
de adición con el ácido clorhídrico o el ácido maleico.

30 En el procedimiento de la presente invención, se condensa un
compuesto de fórmula (II), perteneciente químicamente a la familia de la
2-metil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina, con una amina de fórmula gene

1 ral (III) antes indicada, según un esquema de reacción que, dependiendo de las condiciones experimentales utilizadas y de la naturaleza de los productos que intervienen, puede transcurrir directamente en una sola etapa, o en dos etapas:



16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

Condiciones experimentales adecuadas para llevar a cabo la condensación son aquéllas en las que se facilita la eliminación de agua. Entre ellas, y sin que este aspecto pueda considerarse como limitativo de la invención, pueden mencionarse: a) La calefacción de la mezcla de reactivos en el seno de un disolvente tal como benceno, tolueno, xilenos o similares, con separación por destilación azeotrópica del agua a medida que se forma; b) La fusión de ambos componentes, con posterior calefacción de la mezcla en atmósfera de nitrógeno o a presión reducida; y c) La calefacción de ambos componentes disueltos o suspendidos en ácido polifosfórico o en especies químicas similares, tales como el ester polifosfórico o el denominado agente PFK (una mezcla de ácido fosfórico y pentóxido de fósforo), tal como se describe en el trabajo de P. A. Petyunin y Yu. V. Kozhevnikov (Med. Prom. SSR, Vol. 20, pag. 13, 1966; resumido en Chem. Abstr., Vol. 65, pag. 7176b, 1966). En cualquiera de estas condiciones, y en otras similares inspiradas en la necesidad de elimi

1 nar el agua formada para facilitar el desplazamiento de la reacción II → I
hacia el producto (I) deseado, las temperaturas y tiempos de reacción pue
den oscilar entre límites muy amplios. Así, las primeras se extienden, se
5 gún los casos, desde los 50°C a la de reflujo del disolvente o medio de re-
acción, pero deben elegirse de forma que sea mínima la descomposición
de la 2-metil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina (II) empleada en cada caso.
Del mismo modo, los tiempos de reacción óptimos varían ampliamente y,
según los casos, se extienden desde la media hora a las veinticuatro ho-
ras. No obstante, no existe ninguna dificultad para fijar las condiciones
10 precisas de reacción, en cada caso, si se controla el transcurso del pro-
ceso por cromatografía en capa fina o por espectroscopía en el infrarro-
jo, tomando como criterio, en este último caso, la desaparición de la ban-
da atribuible a la vibración de tensión del grupo carbonílico de la porción
-CO-O- del anillo de la 4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina.

15 En ciertos casos, tal como se ha indicado anteriormente, puede
ser preferible — o impuesto por la naturaleza de la amina (III) emplea-
da — llevar a cabo la reacción que conduce a la preparación de los de-
rivados de 4-oxo-3(ω-sustituido alquil)-3,4-dihidro-tieno 3,2-d pirimidina
(I) en dos etapas sucesivas, que son las que corresponden a la secuen-
20 cia (II) → (IV) → (I) antes formulada. La primera de estas etapas
(es decir, II → IV) puede llevarse a cabo ventajosamente calentando a
reflujo una disolución o suspensión de una mezcla de amina (III) y 4-oxo-
-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina (II) en benceno, tolueno, xilenos u otros disol-
ventes orgánicos inertes similares, controlando las condiciones óptimas
25 de tiempo de calefacción y temperatura de calefacción mediante cromato-
grafía en capa fina, o espectroscopías ultravioleta o infrarroja, o proce-
dimientos similares, que han de resultar obvios al especialista. La se-
gunda de las etapas (es decir, IV → I) puede llevarse a cabo sin ne-
cesidad de purificar previamente el 2-acetilamino-3-(N-ω-alquil sustitui-
30 do carbamoyl)-tiofeno (IV), calentándolo tal como resulta de la etapa an

1 terior, una vez separados el disolvente y reactivos en exceso, o tal como resulta una vez purificado por recristalización, con un agente deshidratante adecuado. Como ejemplos ilustrativos, aunque no exclusivos, de tales agentes deshidratantes pueden mencionarse los haluros y oxihaluros
5 del fósforo, el ácido polifosfórico, el ester polifosfórico o el agente conocido con las siglas PFK.

Los siguientes ejemplos, que no deben considerarse limitativos, ilustran la esencialidad de la invención.

EJEMPLO 1

10 2,5-Dimetil-3(4-morfolino-etil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (I, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $X = NC_4H_8O$, $n = 2$)

a) 3,7 g (0,02 Moles) de 2,5-dimetil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina, 2,6 g (0,02 Moles) de 4(2-aminoetil)-morfolina y 50 ml de benceno anhidro se colocan en un matraz de 100 ml, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y separador de agua (tipo Dean-Stark). La
15 mezcla se calienta en baño de aceite a $130^{\circ}C$ durante 18 horas. Al cabo de este tiempo, y una vez fría la mezcla de reacción, se filtra el sólido y se lava con benceno y éter de petróleo. Recristalizado de acetonitrilo, funde a $174^{\circ}C$. Otros disolventes, mas adecuados para su cristalización,
20 son la mezcla isopropanol-acetonitrilo o el dioxano. Su espectro IR revela que se trata de 4-metil-2-acetilamino-3-(N-4-morfolino-etil)-tiofeno. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{21}N_3O_3S$: C 54,01 %, H 6,75 %, N 13,50. Encontrado: C 54,34 %, H 6,80 %, N 13,70 %.

b) 3,7 g del producto anterior, suspendidos en 70 g de ácido polifosfórico, se calientan con agitación, a $100^{\circ}C$, durante 3 horas. Al
25 cabo de este tiempo, se vierte la masa de reacción en hielo picado, y se neutraliza cuidadosamente con hidróxido sódico acuoso al 20 %. El aceite que se separa se extrae con cloruro de metileno y la solución obtenida se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación del disolvente, se obtiene un aceite que solidifica. Recristaliza-
30

1 do de etanol, tiene un p. f. de 94°C. Su espectro infrarrojo demuestra que se trata del producto deseado. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_2S$: C 57,32 %, H 6,52 %, N 14,32 %. Encontrado: C 57,22 %, H 6,41 %, N 14,45 %.

5 EJEMPLO 2

2,5-Dimetil-3(N,N-dietilaminoetil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (I, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $X = N(C_2H_5)_2$, $n = 2$)

3,7 g (0,02 Moles) de 2,5-dimetil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina, y 2,4 g (0,02 Moles) de N,N-dietilamino-etilamina, disueltos en 50 ml de benceno anhidro, se calientan a reflujo en un sistema que permite la separación azeotrópica del agua formada (tipo Dean-Stark). Al cabo de las 18 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo sólido se recrystaliza de etanol/agua. Se obtiene así el producto deseado, que funde a 76°C. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{21}N_3OS$: C 60,19, H 7,57, N 15,04. Encontrado: C 60,33 %, H 7,57 %, N 15,30 %.

15 EJEMPLO 3

2,5-Dimetil-3(3-N,N-dietilaminopropil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (I, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $X = N(C_2H_5)_2$, $n = 3$)

3,7 g (0,02 Moles) de 2,5-dimetil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina y 2,6 g (0,02 Moles) de 3-N,N-dietilamino-1-propilamina, en 50 ml de benceno, se calientan a reflujo durante 20 horas en un sistema tipo Dean-Stark que permite la destilación azeotrópica del agua formada. Al cabo de este tiempo, se elimina el disolvente y el residuo aceitoso se toma con éter de petróleo. La solución se filtra y se concentra a vacío. El aceite obtenido, que en cromatografía en capa fina (gel de sílice como soporte y acetato de etilo-ciclohexano 1:1 como disolvente) muestra una pequeña impureza (espectro IR, 1770 cm^{-1}), se cromatografía obteniéndose el producto deseado en forma de un aceite espeso, cromatográficamente puro. n_D^{22} 1,564. Análisis: Calculado para $C_{15}H_{13}N_3OS$: C 61,43 %, H 7,85 %, N 14,33 %. Encontrado: C 61,10 %, H 7,63 %

1 N 14,45 %.

EJEMPLO 4

2,5-Dimetil-3(N-pirrolidinoetil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina

(I, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $X = NC_4H_8$, $n = 2$)

5 3,7 g (0,02 Moles) de 2,5-dimetil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina
y 2,3 g (0,02 Moles) de N-(2-aminoetil)-pirrolidina, en 50 ml de benceno
anhidro, se calientan a reflujo durante 20 horas en un sistema Dean-
-Stark que permite la separación azeotrópica del agua formada. Al tér-
mino de este periodo, se elimina el disolvente a vacío y el residuo acei-
10 toso, que cuaja al cabo de cierto tiempo, se recristaliza de éter de pe-
tróleo. P. f. $114^{\circ}C$. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{19}N_3OS$: C 60,90 %
H 7,09 %, N 15,40 %. Encontrado: C 60,63 %, H 6,90 %, N 15,15%.

EJEMPLO 5

2,5-Dimetil-3(3-N-morfolino-n-propil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pi-

15 rimidina (I, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $X = NC_4H_8O$, $n = 3$)

a) Se calienta a reflujo durante 19-20 horas, en un sistema con se-
parador Dean-Stark, una mezcla de 3,7 g (0,02 Moles) de 2,5-dimetil-4-
-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina y 2,9 g de N-(3-aminopropil)-morfolina,
en 50 ml de benceno anhidro. Al final de este periodo, y una vez fría la
20 masa de reacción, se filtra el sólido formado, se lava con benceno y
éter de petróleo y se recristaliza. P. f. $121^{\circ}C$. Su espectro IR indica
que se trata de (IV, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $X = NC_4H_8O$, $n = 3$). Análisis:
Calculado para $C_{15}H_{23}N_3O_3S$: C 55,38 %, H 7,07 %, N 12,92 %.
Encontrado: C 55,42 %, H 7,12 %, N 13,01 %.

25 b) 5,0 g del producto anterior se calientan, con agitación, a 100°
durante 3 horas, con 70 d de ácido polifosfórico. Al cabo de este tiem-
po, se mezcla se vierte sobre hielo y se neutraliza con bicarbonato só-
dico sólido. Precipita así un producto blanco, que se filtra, se lava va-
rias veces con agua y se recristaliza de etanol. P. f. $127^{\circ}C$. Análisis:
30 Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2S$: C 58,63 %, H 6,84 %, N 13,67 %.

1. Encontrado: C 58,51 %, H 6,90 %, N 13,58 %.

EJEMPLO 6

2,5-Dimetil-3(3-isopropioxi-n-propil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pi-
rimidina (I, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $X = O.C_3H_7$ (iso), $n = 3$)

5 a) Se calienta a reflujo durante 20 horas, en un sistema provisto de separador de agua tipo Dean-Stark, una mezcla de 3,7 g (0,02 Moles) de 2,5-dimetil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina y 2,4 g (0,02 Moles) de 3-isopropioxi-n-propilamina, en 50 ml de tolueno anhidro. Al cabo de este tiempo, se elimina el disolvente. El residuo se lava con éter de petróleo y el sólido residual se filtra y se recristaliza de etanol. P.f. 149°C. Su espectro IR revela que se trata de 2-acetilamino-3-(3-isopropioxi-n-propilcarbamoil)-4-metil-tiéfeno. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{22}N_2O_3S$: C 56,36 %, H 7,43 %, N 9,39 %. Encontrado: C 56,25 %, H 7,47 %, N 9,27 %.

15 b) 5 g del producto anterior se calientan a 100°C, con agitación mecánica, durante unas tres horas, con 80 g de ácido polifosfórico. Al cabo de este tiempo, se vierte la masa de reacción sobre hielo picado y se neutraliza con bicarbonato sódico sólido. Se extrae el producto con éter, se secan los extractos con sulfato sódico y se evapora el disolvente en vacío. El aceite, que solidifica al cabo de algún tiempo, está constituido por la tienopirimidina deseada. P.f. 132°C. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_2S$: C 60,00 %, H 7,14 %, N 10,00 %. Encontrado: C 60,03 %, H 7,22 %, N 10,18 %.

EJEMPLO 7

25 2-Metil-5,6-tetrametilen-3(2-N-morfolinoetil)-4-oxo-3,4-dihidro-tieno-
[3,2-d]pirimidina (I, $R_1 + R_2 = C_4H_8$, $X = NC_4H_8O$, $n = 2$)

30 4,4 g (0,02 Moles) de 2-metil-5,6-tetrametilen-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina y 2,6 g de N-(2-aminoetil)-morfolina (0,02 Moles), suspendidos en 70 g de ácido polifosfórico, se calientan con agitación, a 100°C, durante cinco horas. Al cabo de este tiempo, se vierte la masa sobre hie

1 lo picado, se neutraliza con bicarbonato sódico sólido y se extrae con
éter. Los extractos, una vez secados sobre sulfato sódico anhidro, se
concentran en vacío y se tratan con una cantidad equimolar de ácido ma-
leico disuelto en metanol. Se obtiene así el maleato de la tienopirimidina
5 deseada. P. f. 208-210°C (de etanol). Análisis: Calculado para $C_{16}H_{21}N_3O_2S.C_4H_4O_4$: C 55,17 %, H 5,74 %, N 9,65 %. Encontrado: C
55,20 %, H 5,70 %, N 9,71 %.

EJEMPLO 8

10 2-Metil-5,6-tetrametilen-3(2-N-pirrolidinoetil)-4-oxo-3,4-dihidro-tie-
no[3,2-d]pirimidina (I, $R_1+R_2 = C_4H_8$, $X = NC_4H_8$, $n = 2$)

Procediendo como en el caso anterior, pero sustituyendo la N-
-(2-aminoetil)-morfolina por una cantidad equivalente de N-(2-aminoetil)-
-pirrolidina, se obtiene el maleato del producto deseado, que funde a
167-168°C. Análisis: Calculado para $C_{16}H_{21}N_3OS.C_4H_4O_4$: C 57,56 %
15 H 5,96 %, N 10,02 %. Encontrado: C 57,61 %, H 5,83 %, N 10,23%

EJEMPLO 9

2-Metil-5,6-pentametilen-3(3-N,N-dimetil-n-propilamino)-4-oxo-3,4-di-
hidro-tieno[3,2-d]pirimidina (I, $R_1+R_2 = C_5H_{10}$, $X = N(CH_3)_2$, $n = 3$)

20 a) Sobre una mezcla de 11,2 g (0,1 Mol) de cicloheptanona, 11,3 g
(0,1 Mol) de cianacetato de etilo, 3,5 g (0,11 Atom-gramos) de azufre, en
25 ml de etanol, se añaden gota a gota, procurando que la temperatura no
sobrepase los 40°C y agitando continuamente, 10 ml de morfolina. La ma-
sa de reacción se abandona durante algunas horas y luego se diluye con
un volumen aproximadamente igual de agua. Se filtra el sólido resultante
25 y se recrystaliza de etanol. Así se obtiene el 2-amino-3-etoxicarbonil-
-4,5-pentametilentiofeno, que funde a 89-90°C. Análisis: Calculado
para $C_{12}H_{17}NO_2S$: C 60,24 %, H 7,16 %, N 5,85 %. Encontrado:
C 60,21 %, H 7,20 %, N 5,90 %.

30 b) Se agitan mecánicamente durante una hora 119,5 g (0,5 Moles)
del producto anterior en 144 ml (1,5 Moles) de anhídrido acético. Al final

1 de la reacción, que es exotérmica, se vierte el contenido del matraz sobre hielo picado que contiene unas gotas de piridina. El sólido blanco
formado se filtra, se lava con agua fría y se recristaliza de etanol. Se
obtienen de esta forma cristales blancos de 2-acetilamino-3-etoxicarbo-
5 nil-4,5-pentametileno-tiofeno, que funden a 88-89°C. Análisis: Calcula-
do para $C_{14}H_{19}NO_3S$: C 59,77 %, H 6,80 %, N 4,97 %. Encontrado:
C 59,49 %, H 6,96 %, N 5,24 %.

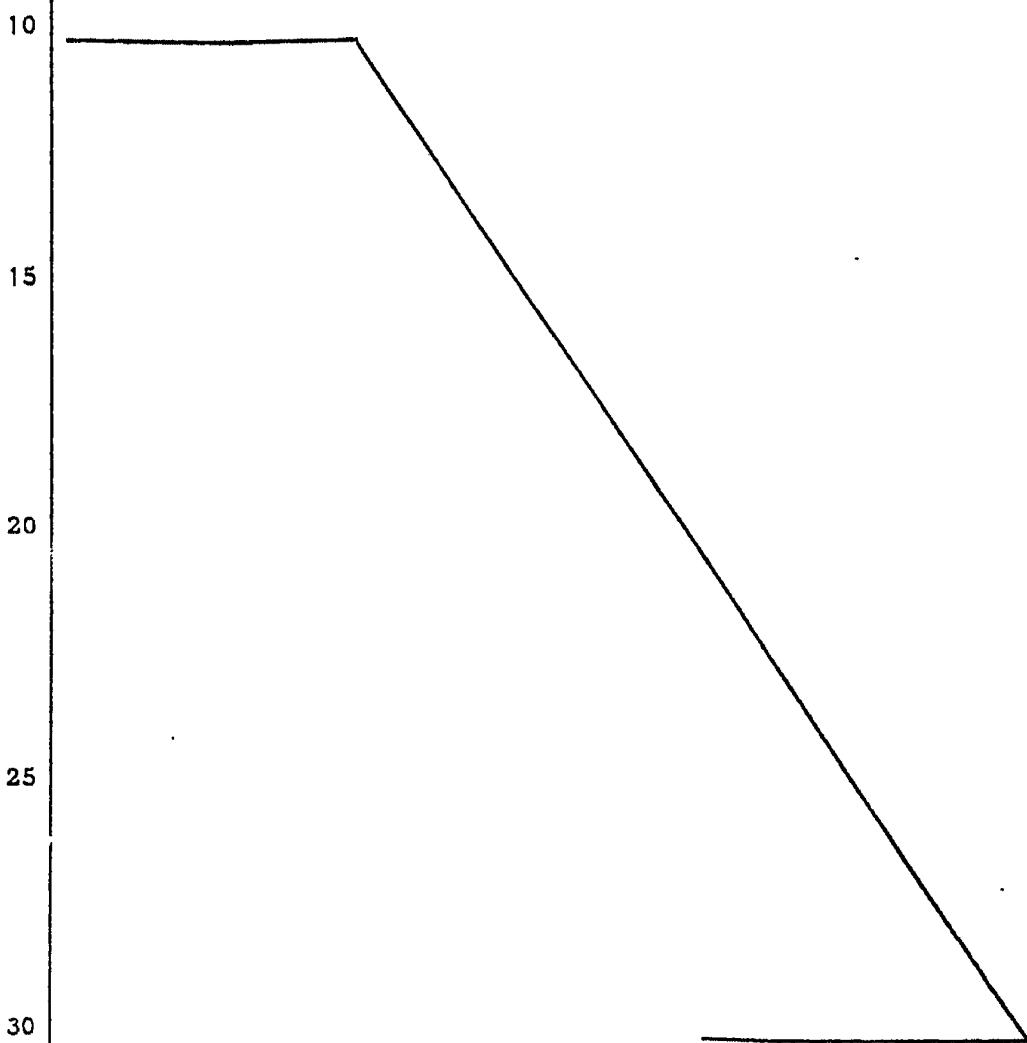
c) En un matraz de fondo redondo, provisto de refrigerante de re-
flujo y agitación magnética, se colocan 5,62 g (0,02 Moles) del compues-
10 to anterior y 75 ml de metanol acuoso (1:1), y el conjunto se calienta a
reflujo. Se añaden entonces, con precaución, 1,6 g (0,04 Moles) de hi-
dróxido sódico sólido y se continúa el reflujo durante cuarenta y cinco
minutos adicionales. Al cabo de este tiempo, se elimina el disolvente por
destilación en vacío y el residuo se disuelve en agua. La solución se fil-
15 tra y el filtrado se acidula con ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipi-
tado blanco que se forma se filtra y se seca, primero al aire y luego so-
bre cloruro cálcico en vacío.

d) 2,53 g (0,01 Moles) del 2-acetilamino-3-carboxi-4,5-pentame-
tileno-tiofeno así obtenido se calientan a reflujo durante una hora con 30
20 ml de anhídrido acético. Al cabo de este tiempo, se eliminan por destila-
ción en vacío el exceso de anhídrido acético y el ácido acético formado,
y el residuo se recristaliza de etanol. P. f. 105-107°C. Análisis: Cal-
culado para $C_{12}H_{13}NO_2S$: C 61,27 %, H 5,53 %, N 5,95 %. Encon-
trado: C 61,32 %, H 5,59 %, N 5,90 %.

e) 5,7 g (0,02 Moles) de la 2-metil-5,6-pentametileno-4-oxo-tieno
3,2-d (3,1)-oxazina, obtenidos del modo indicado en el apartado d) ante-
rior, se disuelven en 50 ml de benceno anhidro y se tratan con 2,04 g
(0,02 Moles) de 3(N,N-dimetilamino)-1-propil-amina. La solución resul-
tante se calienta a reflujo durante 24 horas en un sistema tipo Dean-
30 Stork para facilitar la separación azeotrópica del agua formada durante

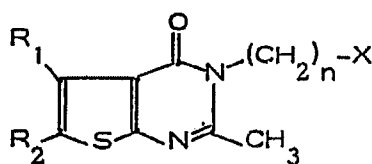
1 la condensación. Al cabo de este tiempo, se elimina el disolvente por evaporación en vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice; empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (1:1). Queda así un producto de p. f. 160-161⁰ C. Análisis: Calculado para $C_{20}H_{27}N_3O_5S$ (maleato del producto deseado): C 57,00 %, H 6,46 %, N 9,97 %. Encontrado: C 57,12 %, H 6,41 %, N 10,01 %.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina 3-(ω -alquil sustituidos), que responden a la fórmula general siguiente:

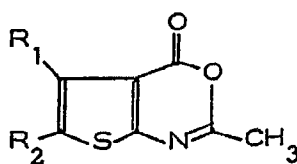


en la que los sustituyentes R_1 y R_2 representan, individual e indistintamente, hidrógeno o metilo, o bien, reunidos, una cadena polimetilénica de cuatro o de cinco eslabones;

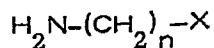
n es un número entero que, según los casos, es 2 ó 3; y

X es un grupo alcoxilo inferior, de uno a tres átomos de carbono, o un grupo dialquilamino inferior de uno a dos átomos de carbono, o un radical N-pirrolidino, o un radical N-piperidino, o un radical N-morfolino, o un radical N-piperazino- N' -sustituido;

caracterizado porque un compuesto, que tiene la fórmula siguiente

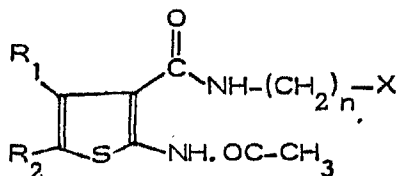


en la que los sustituyentes R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada, se hace reaccionar con una amina de fórmula



en la que tanto n como X tienen la significación antedicha, en condiciones que facilitan la eliminación, separación o aprovechamiento irreversibles del agua formada; y caracterizado, además, porque tal condensación puede llevarse a cabo, según convenga, en una o en dos etapas, pudiéndose, en este último caso, llevar a cabo el aislamiento de un producto

1 caracterizado por la fórmula general siguiente



en la que R_1 , R_2 , n y X tienen la significación antedicha, que posteriormente se somete a un proceso de deshidratación utilizando los mismos agentes que permiten realizar el proceso en una sola etapa, considerando especialmente entre ellos la fusión, el ácido polifosfórico, el éster polifosfórico y otras especies deshidratantes-ciclantes similares, tales como PFK.

10

2. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear 2,5-dimetil-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina.

3. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear 2-metil-5,6-tetrametilen-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina.

15

4. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por emplear 2-metil-5,6-pentametilen-4-oxo-tieno[3,2-d](3,1)-oxazina.

5. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear 2-(N,N-dimetilamino)-etilamina.

6. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear 3-(N,N-dimetilamino)-1-propilamina.

7. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear 1-(N,N-dietilamino)-etilamina.

8. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear 3-(N,N-dietilamino)-1-propilamina.

25

9. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por emplear N-2-aminoetil-pirrolidina.

10. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear N-(2-aminoetil)-morfolina.

30 11. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado

1 por emplear N-(2-aminoetil)-piperidina.

12. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear N-(3-amino-n-propil)-pirrolidina.

5 13. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear N-(3-amino-n-propil)-morfolina.

14. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, caracterizado por emplear N-(3-amino-n-propil)-piperidina.

15. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por emplear 3-isopropioxi-n-propilamina.

10 16. Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la reacción de condensación se efectúa por calefacción en el seno de un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno o los xilenos, con separación azeotrópica del agua formada.

15 17. Un procedimiento, según las Reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el agente deshidratante que se emplea para facilitar la eliminación, la separación o el aprovechamiento del agua formada, tanto en el proceso global en una etapa, como en la segunda parte en el proceso en dos etapas, es un derivado polímero del ácido fosfórico, tal como el ácido polifosfórico, el ester polifosfórico o el PFK.

20 18. Un procedimiento, según las Reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo por fusión de los componentes en una atmósfera inerte, tal como la que puede conseguirse con el paso de una corriente de nitrógeno o ejerciendo un vacío.

25

30

19ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 4-OXO-3,4-DIHI-DRO-TIENO[3,2-d]PIRIMIDINA 3-(ω -ALQUIL SUSTITUIDOS).

5

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

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

Madrid,

12 MAYO 1975

P.A.

Alberto de Elcano

Por Poder



28-4-75
VGD.