

387525

P.- 46.748

Case 5/440 III



22 FEB 1952

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE, GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Siberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-MORFOLINO-  
TIENO/3,2-d/PIRIMIDINAS"

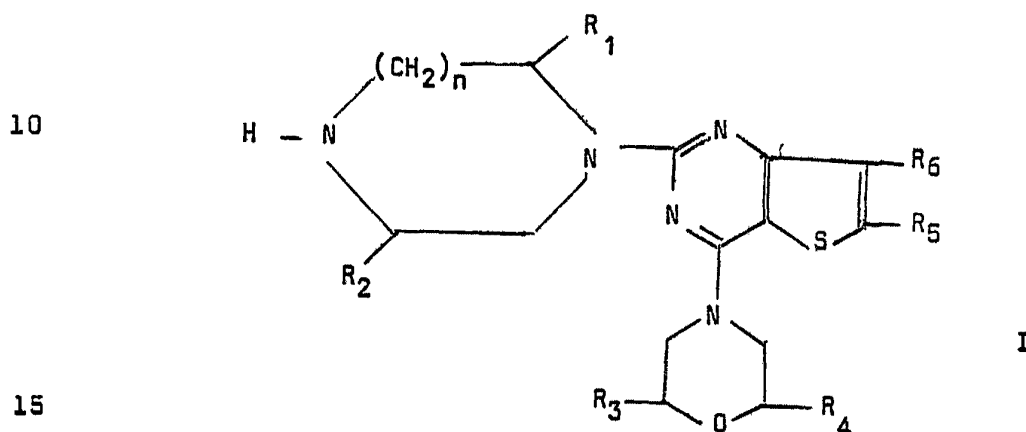
(Clase Internacional C07d)

387525



El invento concierne, en calidad de nuevos -  
compuestos, a 4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidinas de  
la fórmula general I

5



20 a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos -  
orgánicos o inorgánicos y a un procedimiento para la  
preparación de estos compuestos.

En la fórmula general I los radicales  $R_1$  --  
hasta  $R_6$ , que pueden ser iguales o diferentes entre sí,  
25 significan átomos de hidrógeno o grupos metilo, el ra-  
dical  $R_5$  puede tener adicionalmente también el signifi-  
cado de un radical fenilo, y  $n$  significa el número 1 ó  
2.

Los compuestos de la fórmula general I y sus  
30 sales son nuevos y se caracterizan, a diferencia de --

19.1.71

387525



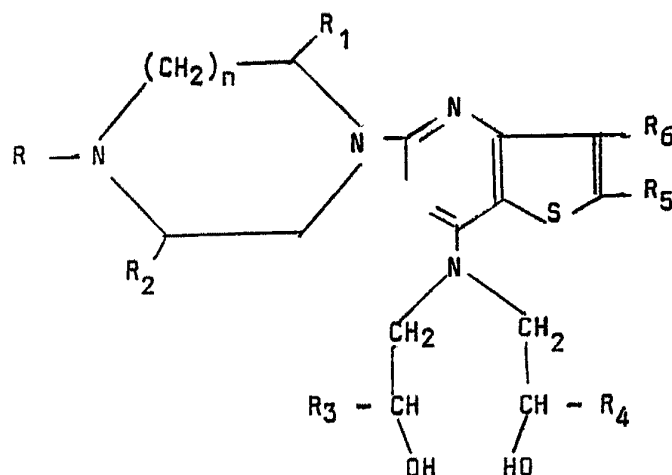
compuestos similares antes conocidos, por un efecto in-  
hibidor de la aglomeración de los trombocitos muy bueno  
en la sangre humana; impiden la aglomeración de los --  
trombocitos en la sangre humana incluso con una concen-  
5 tración menor de  $10^{-5}$  moles/litro.

Los nuevos compuestos son preparados según --  
el invento de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Por ciclización intramolecular de compuestos  
de la fórmula general II

10

15



II

20

25

en la que  $R$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  
susceptible de ser separado por tratamiento con ácidos  
o álcalis, tal como por ejemplo el radical carboetoxi  
o formilo, y  $n$  y los radicales  $R_1$  hasta  $R_6$  son como se  
han definido arriba, en que el radical  $R$ , caso de que  
signifique un grupo susceptible de ser separado por tra-  
tamiento con ácidos o álcalis, es separado de nuevo du-  
rante o después de la reacción.

30

La ciclización intramolecular tiene lugar en



presencia de un agente de condensación ácido a temperaturas entre 0 y 175°C. y eventualmente en presencia de un disolvente.

5 En calidad de agente de condensación ácido -  
son apropiados por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fos-  
fórico, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido brom-  
hídrico, ácido para-toluénsulfónico, sales metálicas -  
anhidras tales como cloruro de zinc, o intercambiadores  
de cationes.

10 En calidad de disolvente sirven por ejemplo -  
hidrocarburos superiores, tales como tetralina o los -  
ácidos utilizados en calidad de agente de condensación,  
pero también se puede llevar a cabo la ciclización en  
masa fundida sin utilización de disolventes. Después de  
15 la reacción se aislan las bases libres desde la mezcla  
de reacción por adición de una lejía fuerte.

Los compuestos de la fórmula general I pueden  
ser transformados eventualmente de modo posterior de -  
manera de por sí conocida en sus sales por adición de -  
20 ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos  
o inorgánicos. En calidad de estos entran en considera-  
ción por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, -  
ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico, áci-  
do cítrico, ácido maleico o ácido fumérico.

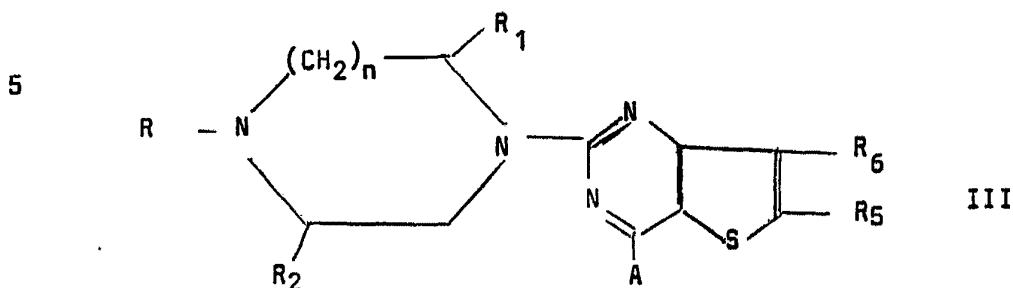
25 Los compuestos de la fórmula general II que  
sirven como sustancias de partida son preparados por -

387525

22 ENE 19



reacción de compuestos de la fórmula general III

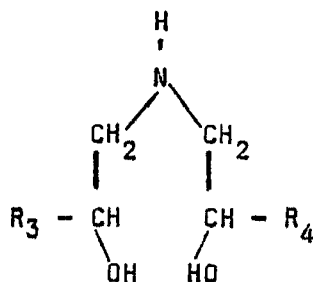


10

en la que  $n$  y los radicales  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son como se han definido inicialmente y  $A$  representa un radical intercambiable, tal como por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo mercapto eventualmente sustituido por grupos alcohol o un grupo alcohilsulfonilo, con una dietanolamina de la fórmula general IV

15

20



25

en la que los radicales  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados. Esta reacción tiene lugar en general a temperaturas entre 20 y 150°C. preferiblemente en un disolvente o agente de suspensión orgánico y, el caso en que  $A$  signifique un átomo de halógeno, en presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno, tal --

30



5 como por ejemplo una base orgánica terciaria o un exceso de la dietanolamina. En calidad de disolvente son - apropiados, por ejemplo, alcoholes, dimetilformamida, - dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona o triamida - de ácido hexametil-fosfórico (véase también el ejemplo 1).

Los compuestos de la fórmula general III pueden ser preparados análogamente a los métodos indicados en la memoria de publicación alemana 1.470.356.

10 El efecto inhibitor de la aglomeración de -- los trombocitos fue determinado de acuerdo con el método de Born y Cross (Journ. Physiol. 170, 397 (1964)). La aglomeración de los trombocitos fue medida en este - caso en plasma rico en plaquetas de personas de ensayo 15 sanas. Para esto se midió fotométricamente y se registró el transcurso de la disminución de la densidad óptica de la suspensión de plaquetas por adición de difosfato de adenosina ( $10^{-5}$  moles/litro). La sustancia - activa fue añadida en cada caso 10 minutos antes de la 20 adición de difosfato de adenosina.

25 La aglomeración de los trombocitos fue medida además de acuerdo con el método de Morris (1. Internationales Symposium Über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Viena -- 1.968, E. Deutsch, E. Gerlach, K. Moser; Georg Thieme Verlag Stuttgart). Sangre humana con citrato fue puesta en contacto durante 30 segundos con 1 g de perlas de - vidrio. Después del contacto se dejó reposar la sangre durante una hora, con el fin de hacer posible la desa- 30 glomeración de los aglomerados reversibles. Las plaque-

387525

22 ENE 39



tas en el plasma rico en plaquetas sobrenadante fueron recontadas por medio de un microscopio antes y después del contacto con las perlas de vidrio.

5 En todos los ensayos se determinó al mismo tiempo también el efecto inhibitor de la aglomeración de los trombocitos de las sustancias descritas en la memoria de patente francesa Patente Especial de Medicamentos 8.069:

10 2-dietanolamino-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina = A  
 y  
 2-(4-metilpiperazino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina = B

15 La siguiente tabla contiene los valores encontrados con algunos compuestos de la fórmula general I, y muestra que estas sustancias son claramente superiores a las sustancias A y B.

Sustancia	Efecto inhibitorio unívoco de acuerdo con el método de:	
	Born y Cross en moles/litro	Morris, en moles/litro
<b>Compo comparación:</b>		
	A	1.10 <sup>-4</sup>
	B	3.10 <sup>-5</sup>
25 4-(2-metilmorfolino)-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina	9.10 <sup>-6</sup>	7.10 <sup>-6</sup>
6-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina	9.10 <sup>-6</sup>	6.10 <sup>-6</sup>
30 7-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno[3,2-d]pirimidina	9.10 <sup>-6</sup>	7.10 <sup>-6</sup>

# 387525



(continuación)

5	2-(2,5-dimetilpiperazino)-4-morfolino-tieno/ <u>3,2-d</u> /pirimidina	9.10 <sup>-6</sup>	6.10 <sup>-6</sup>
	2-piperazino-4-morfolino-tieno/ <u>3,2-d</u> /pirimidina	5.10 <sup>-6</sup>	3.10 <sup>-6</sup>

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

10

Ejemplo 1.

4-dietanolamino-2-piperazino-tieno/3,2-d/pirimidina.

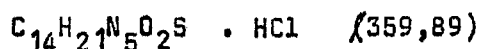
15

5 g (0,0183 moles) de 2-cloro-4-dietanolamino-tieno/3,2-d/pirimidina (preparada a partir de 2,4-dicloro-tieno/3,2-d/pirimidina y dietanolamina, p. de f.: 144-145°C.) y 6,5 g (0,075 moles) de piperazina - son calentados a 140°C. conjuntamente durante una media hora.

20

Después del enfriamiento, la mezcla de reacción es mezclada con una mezcla de 9 partes de metanol y 1 parte de amoníaco y es purificada por cromatografía en columna (sorbente: gel de sílice para cromatografía en columna, 0,2 mm-0,5 mm, firma Merck; agente eluyente: metanol/amoníaco = 9:1). Las fracciones homogéneas son reunidas, son concentradas por evaporación y el producto resultante en forma de monohidrato - es recristalizado en isopropanol/agua. P. de f.: 229-232°C. Rendimiento: 4,28 g (65,2% de la teoría).

25



30  
19.1.71

387525



22 FINE ST

Calc.: C 46,72 H 6,16 Cl 9,85 N 19,46 S 8,91  
Enc.: 47,00 6,14 9,65 19,35 8,70

De la misma manera se preparó el siguiente -  
compuesto:

5

4-dietanolamino-6-metil-2-piperazino-tieno/3,2-d/pirimi-  
dina.

a partir de 2-cloro-4-dietanolamino-6-metil-tieno/3,2-d/ pirimidina (p. de f.: 159-161°C.) y dietanolamina. p. de f.: 164-166°C. (en agua).

10

Ejemplo 2.

4-morfolino-2-piperazino-tieno/3,2-d/pirimidina.

15

3,6 g (0,01 moles) de clorhidrato de 4-dietanolamino-2-piperazino-tieno/3,2-d/ pirimidina son disueltos en 40 ml. de ácido sulfúrico fumante y son dejados reposar a 20°C. durante 3 días bajo exclusión de la - humedad.

20

Se vierte la mezcla de reacción en agua helada, se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa al 40% y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los - extractos reunidos son lavados con agua y son secados - sobre sulfato de sodio. El disolvente es eliminado en - vacío, el residuo es recogido en etanol absoluto y el producto es precipitado en forma de diclorhidrato por - adición de ácido clorhídrico etéreo. Se filtra con succión, se lava posteriormente con éter y se recristaliza en etanol absoluta. P. de f.: descomposición a partir - de 175°C. Rendimiento: 0,4 g (12% de la teoría).

25

30

387525



$C_{14}H_{21}Cl_2N_5$  (378,34)

Calc.: C 44,44 H 5,60 N 18,51 Cl 18,75

Enc.: 44,20 5,75 18,25 18,60

5 De la misma manera, se preparó el siguiente compuesto:

6-metil-4-morfolino-2-piperazino-tieno/3,2-d/7pirimidina.

10 a partir de 4-dietanolamino-6-metil-2-piperazino-tieno-  
[3,2-d]pirimidina y ácido sulfúrico fumante. P. de f.:  
del diclorhidrato: 291-293°C. (con descomposición) (en  
etanol).

15 La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en República Federal Alemana, con fecha 28  
de Enero de 1.970, bajo el número P 20 03 714.3-44, -  
26 de Noviembre de 1.970, Número P 20 58 086.3 y 26 --  
de Noviembre de 1.970, Número P 20 58 085.2, se acoge  
a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto -  
sobre Propiedad Industrial.

20

25

- REIVINDICACIONES -

30

Los puntos de invención, propia y nueva, que

19.1.71

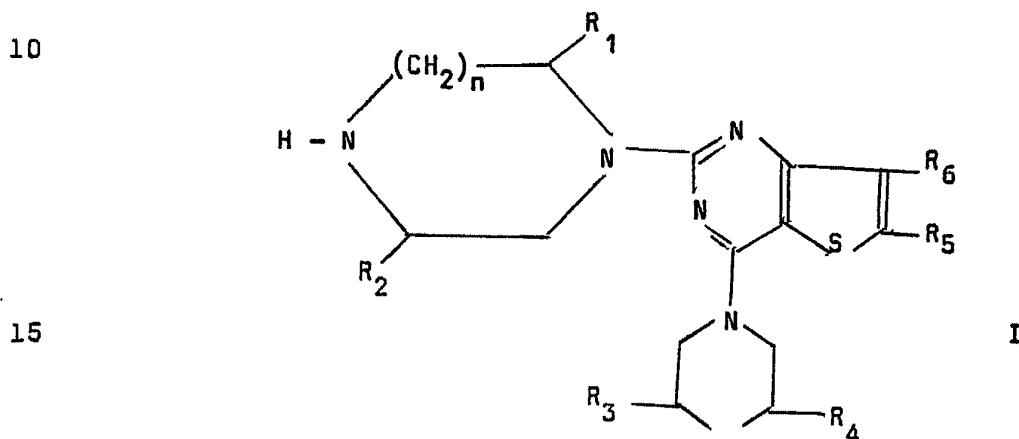
- 10 -

387525



se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son -- los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de 4-  
5 morfolino-tieno[3,2-d]pirimidinas de la fórmula general  
I

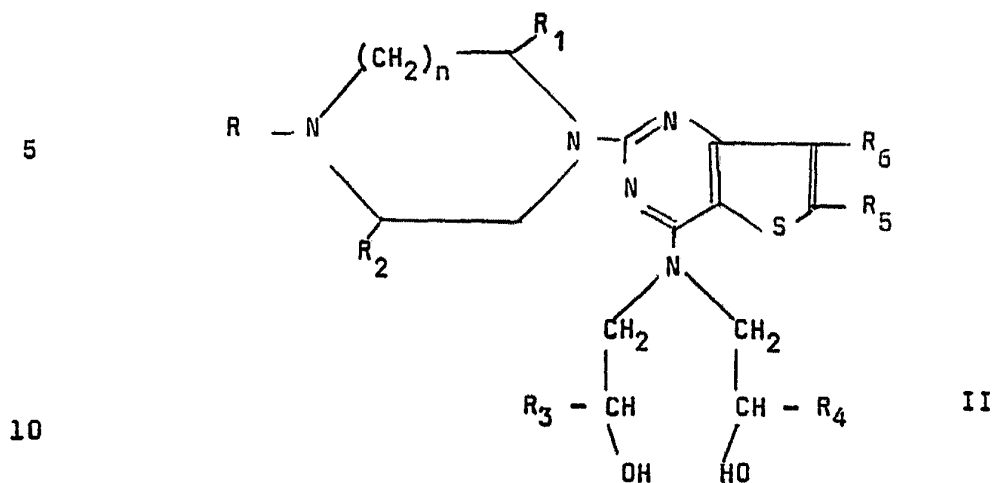


20 en la que los radicales  $R_1$  hasta  $R_6$ , que pueden ser --  
iguales o diferentes entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno o grupos metilo,  $R_5$  puede significar  
adicionalmente el grupo fenilo y  $n$  puede significar el  
número 1 ó 2, y de sus sales por adición de ácido con  
25 ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque --  
un compuesto de la fórmula general II,

30

19.1.71

387525



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo susceptible de ser separado por tratamiento con ácidos o álcalis, y n y los radicales R<sub>1</sub> hasta R<sub>6</sub> son como se han definido inicialmente, es ciclizado intramolecularmente mediante un agente de condensación ácido, y el radical R, caso de que signifique un grupo susceptible de ser separado por tratamiento con ácidos o álcalis, es separado de nuevo, y eventualmente un compuesto de la fórmula general I así obtenido es transformado a continuación mediante ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclización tiene lugar a temperaturas entre 0 y 175°C.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por la utilización de un disolvente.

387525



4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque en calidad de agente de condensación ácido se utilizan ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido -  
5 bromhídrico, ácido para-toluénsulfónico, cloruro de zinc anhidro o intercambiadores de cationes.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 4, caracterizado porque la ciclización tiene lugar en masa fundida.

10 6.- Procedimiento para la preparación de 4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidinas.

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

15 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 22 FEB 1971

P.A.

Por Poder  
*[Signature]*

19.1.71/RTA.-